

# Risikoanalyse bei Patienten mit chronischer Parodontitis in der Erhaltungstherapie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bernd Lutz Harnack  
aus Trier

Gießen 2005

Aus dem Medizinischem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Poliklinik für Parodontologie  
Direktor Prof. Dr. J. Meyle  
Universitätsklinikum Gießen-Marburg

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Meyle

2. Gutachter: PD Dr. C. Herr

Tag der Disputation: 20. Februar 2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
2.1. Epidemiologie der Parodontitis .....	6
2.2. Risikodefinitionen .....	8
2.3. Risikomodelle .....	10
2.4. Risikofaktoren und Parodontitis .....	14
2.5. Die systematische Parodontitistherapie.....	34
<b>3. Ziele der Studie</b> .....	<b>37</b>
<b>4. Materialien und Methoden</b> .....	<b>38</b>
4.1. Studienprotokoll.....	38
4.2. Studiendesign.....	38
4.3. Studienpopulation .....	39
4.4. Einschlusskriterien.....	39
4.5. Ausschlusskriterien.....	39
4.6. Datendokumentation .....	39
4.7. Klinische und radiologische Parameter .....	40
4.8. Laboranalyse des IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T Polymorphismus und des IL-1 $\beta$ C(+3954)-T Polymorphismus .....	50
4.9. Statistische Analyse .....	52
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>54</b>
5.1. Deskriptive Analyse der klinischen Parameter.....	54
5.2. Einteilung in die Risikogruppen .....	63

5.3. Ergebnisse der IL-1 Genotypisierung .....	64
5.4. Einfluss der verschiedenen Parameter bei der Risikoevaluation mittels logistischer Regressionsanalyse .....	67
5.5. Die Parameter in Assoziation mit dem IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T und IL-1 $\beta$ C(+3954)-T Polymorphismus .....	74
5.6. Einzelwerte der nichtparametrischen Tests .....	82
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>86</b>
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>99</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>101</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>120</b>
9.1. Einzelwerte .....	120
9.2. Formulare .....	130
<b>10. Erklärung .....</b>	<b>137</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>138</b>
<b>12. Curriculum vitae .....</b>	<b>139</b>

## 1. Einleitung

In der Humanmedizin ist es bereits seit Jahrzehnten üblich sowohl Methoden zu entwickeln, um Individuen mit einem hohen Risiko für eine bestimmte Erkrankung zu identifizieren, als auch den Ausgang der ein oder anderen Therapieform zu prognostizieren. Als Beispiele sollen koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Brustkrebs, sowie die Prognose von chirurgischen Eingriffen dienen (Bondy et al. 1994, Harrison 2001, Higgins et al. 1984, Lloyd-Jones et al. 2004, Lyman 2003, Stelzner et al. 2003).

Risikopatienten können in spezielle Programme z.B. zur Krebsfrüherkennung oder in Risikominderungsprogramme zur Vermeidung atherosklerotischer Veränderungen aufgenommen werden.

Mitte der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde begonnen, solche Risikoerfassungsprogramme auch für die beiden wichtigsten zahnmedizinischen Erkrankungen Parodontitis und Karies zu entwickeln (Beck et al. 1988, Beck 1994, Beck & Koch 1994, Chapple 1997, Fors & Sandberg 2001, Leverett et al. 1993, Nieri et al. 2002, Petersson 2003, Powell et al. 1991, Sanchez-Perez et al. 2004).

Es hatte sich nämlich ein Paradigmenwechsel in der Betrachtungsweise dieser Erkrankungen vollzogen. Bis zu diesem Zeitpunkt glaubte man, dass die Prävalenz dieser Erkrankungen extrem hoch sei und jeder früher oder später Karies und Parodontitis entwickle (Page & Beck 1997). Es stellte sich aber heraus, dass Bevölkerungsgruppen existieren, die ein höheres Risiko haben an Parodontitis zu erkranken. Es ist daher sinnvoll Risikoanalysensysteme zu entwickeln und die damit identifizierten Risikopatienten Präventionsprogrammen zuzuführen.

## 2. Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1. Epidemiologie der Parodontitis

In den unterschiedlichsten Ländern wurden Untersuchungen zur Prävalenz entzündlicher Parodontopathien durchgeführt. Erste Untersuchungen stammen bereits aus den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Marshall-Day et al. (Marshall-Day et al. 1955) untersuchten die Prävalenz der Gingivitis, der Parodontitis und des Zahnverlusts. So wurde bei Jugendlichen eine hohe Gingivitisprävalenz festgestellt, die in der Folge abnahm. Gleichzeitig stieg die Prävalenz für Parodontitis bis zum 35. Lebensjahr auf beinahe 100%.

Es wurde eine geringere Parodontitisprävalenz in Ländern gefunden, in denen die Mundhygiene nicht ausreichend und auch die zahnärztliche Versorgung nur unzureichend ist (Baelum et al. 1986, Baelum et al. 1988, Loe et al. 1965).

Loe et al. (1986) untersuchte die natürliche Entwicklung der Parodontitis bei Plantagenarbeitern in Sri Lanka, die keinen Zugang zu zahnärztlicher Versorgung hatten, in einer Longitudinalstudie (Loe et al. 1986). Bei 8% der Studienpopulation trat eine aggressive Parodontitis auf, die in einen vollständigen Zahnverlust ab dem 40. Lebensjahr mündete. 81% entwickelten eine milde, chronische Form der Erkrankung mit einem durchschnittlichen jährlichen Attachmentverlust von 0,3mm am Ende der 3. Lebensdekade, der sich bis auf 0,5mm/Jahr im Alter von 45 Jahren steigerte. Bei 11% dieser Bevölkerung trat kein nennenswerter Attachmentverlust auf.

So zeigte beispielsweise eine Studie aus dem Jahre 1986 aus den USA, dass unter den untersuchten Individuen im Alter von 18 bis 64 Jahren nur 10% bis 15% einen Attachmentverlust von 4mm und mehr aufwiesen (Brown & Loe 1993).

Die größte bevölkerungsrepräsentative Studie über Parodontalerkrankungen wurde für die USA zwischen 1988 und 1994 im National Health And Nutritional Examination Survey (NHANES III) durchgeführt (Albandar et al. 1999). Folgende Ergebnisse ließen sich ableiten: bei 53% der 30-90jährigen wurden Attachmentverluste von  $\geq 3$ mm festgestellt, 64% hatten Sondierungstiefen  $\geq 3$ mm. Bei jedem Patienten wurden zwei zufällig ausgewählte Quadranten untersucht, maximal 14 Zähne. Waren weniger als 6 Zähne (von 28 Zähnen) vorhanden, wurde der Patient nicht in die Studie einbezogen.

Die Studie teilte die Parodontitis in folgende Stadien ein:

Fortgeschrittene Parodontitis: mehr als 30% der untersuchten Zähne mit Sondierungstiefen von  $\geq 5\text{mm}$ , bzw. mehr als 60% der untersuchten Zähne mit einer Sondierungstiefe von  $\geq 4\text{mm}$  oder mindestens 1 Zahn hatte eine durchgängige Furkation.

Mäßige Parodontitis: mehr als 1 Zahn mit einer Sondierungstiefe  $\geq 5\text{mm}$  bzw. mehr als 30% der Zähne mit einer Sondierungstiefe  $\geq 4\text{mm}$  oder  $\geq 1$  Zahn mit nicht durchgängigen Furkationsbefall.

Milde Parodontitis:  $\geq 1$  Zähne mit Sondierungstiefen  $\geq 3\text{mm}$  bzw.  $\geq 1$  Zähne mit nicht durchgängigen Furkationsbefall klassifiziert.

Nach diesen Kriterien leiden 35% der bezahnten amerikanischen Bevölkerung zwischen 30 und 90 Jahren an Parodontitis, 22% davon an einer milden, 13% an einer mäßigen oder fortgeschrittenen Form.

Werte über die Parodontitisprävalenz in Deutschland wurden zuletzt 1997 vom Institut der Deutschen Zahnärzte erhoben. Dies wurde im Rahmen der 3. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS III) durchgeführt (Micheelis & Reich 1999). Bei 22% der Jugendlichen (12 Jahre), 22% der Erwachsenen (35-44 Jahre) und 17% der Senioren (65-74 Jahre) lagen entzündungsfreie Verhältnisse mit einem Papillenblutungsindex (Saxer & Mühlemann 1975) von 0 vor. Für diesen Index wurden alle mesialen Flächen der Zähne 16 bis 11 und 46 bis 41 bewertet. Für die Bewertung des Attachmentverlustes und des Community Periodontal Index (CPI) (Ainamo et al. 1982) wurden nur die Indexzähne 17-16, 11, 26-27, 36-37, 31 und 46-47 jeweils mesial und bukkal bewertet, wobei bei den Molaren jedes Quadranten nur der höchste Wert gezählt wurde. Bei den 35-44jährigen hatten 48% der Zahnflächen der Männer und 42% der Zahnflächen der Frauen einen Attachmentverlust von  $>2\text{mm}$ . Der CPI lag bei 14% der Männer und Frauen dieser Altersgruppe bei 4, wenn sie zusammen betrachtet wurden. Bei Senioren lag der Anteil der Zahnflächen mit Attachmentverlust  $\geq 4\text{mm}$  bei den Männern bei 89% und bei den Frauen bei 80%. Der CPI von 4 kam bei 21% der weiblichen und 29% der männlichen Senioren vor. In Bezug auf die Schwere von Parodontiden lagen die in Deutschland ermittelten Werte im internationalen Vergleich an der oberen Grenze der Verteilung. Tabelle 1 zeigt die Einzelwerte.

Tabelle 1: ausgewählte Werte der DMS III Studie

Alter Index	12 Jahre (Jugendliche)		35-44 Jahre (Erwachsene)		65-74 Jahre (Senioren)	
	% M	% F	% M	% F	% M	% F
<b>PBI 0</b>	20,2	24,3	16,4	27,6	19,2	15,8
<b>PBI 1</b>	10,1	10,9	16,2	9,9	10,2	13,2
<b>PBI 2</b>	31,6	30,8	20,3	23,6	22,8	21,0
<b>PBI 3</b>	31,2	26,3	29,9	28,4	30,4	32,8
<b>PBI 4</b>	6,9	7,7	17,2	10,5	17,3	17,2
<b>CPI 0</b>	39,1	41,6	12,9	17,3	5,3	6,0
<b>CPI 1</b>	53,6	54,1	8,6	11,9	5,9	9,4
<b>CPI 2</b>	7,3	4,2	29,3	27,6	22,4	22,3
<b>CPI 3</b>	-	-	31,2	33,1	37,3	41,6
<b>CPI 4</b>	-	-	17,9	10,1	29,1	20,7
<b>AV 0 mm</b>	-	-	-	0,8	3,8	6,1
<b>AV 1 mm</b>	-	-	-	-	-	0,1
<b>AV 2 mm</b>	-	-	6,9	7,3	0,4	3,3
<b>AV 3 mm</b>	-	-	18,1	23,1	6,8	10,3
<b>AV 4 mm</b>	-	-	16,0	16,8	10,1	11,4
<b>AV 5 mm</b>	-	-	23,1	27,0	16,2	19,4
<b>AV ≥ 6 mm</b>	-	-	35,9	25,0	62,6	49,3

PBI = Papillenblutungsindex; CPI = Community Periodontal Index; AV = Attachmentverlust; %M = Prozent der Männer; %F = Prozent der Frauen; - = nicht erhoben/nicht vorhanden

## 2.2. Risikodefinitionen

Das medizinische Risiko ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum eine bestimmte Erkrankung entwickelt oder eine Änderung im Gesundheitszustand in einem bestimmten Zeitrahmen stattfindet (Albandar 2002a). Bezogen auf Parodontitis bedeutet dies die Möglichkeit, an Parodontitis zu erkranken oder einen messbaren Attachmentverlust in einer bestimmten Zeitspanne zu erleiden.

In den meisten epidemiologischen Studien sind die Untersucher bemüht, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Charakteristik, einem Verhalten, oder einem externen Einfluss und der Manifestation einer Erkrankung herzustellen.

Es gibt 3 Typen von Erkrankungsursachen. Die genügende Ursache, die notwendige Ursache und der Risikofaktor (Nunn 2003).

Die genügende Ursache ist jener Zustand, in dem eine Erkrankung auf jeden Fall entstehen wird. Dieser stärkste kausale Zusammenhang ist sehr selten. Als Beispiel gelten genetische Anomalien.

Eine notwendige Ursache ist eine Bedingung, damit sich eine Erkrankung manifestiert. Der Unterschied zur genügenden Ursache liegt darin, dass die Präsenz dieser nicht unbedingt zur Erkrankung führen muss. Ein gutes Beispiel ist hierfür das *Mycobacterium tuberculosis*, das nötig ist, damit ein Mensch die Tuberkulose entwickelt. Viele Personen tragen den Erreger jedoch in sich, ohne dass je die Tuberkulose zum Ausbruch kommt (Persistenz des Erregers in Makrophagen oder Lymphozytenwällen über Jahre bis Jahrzehnte)(Hahn et al. 2001).

Der Risikofaktor ist ein umweltbedingter, verhaltensbedingter oder biologischer Faktor, der durch den zeitlichen Verlauf bestätigt wird. Dies geschieht meist in longitudinalen Studien. Dieser Faktor erhöht, wenn er präsent ist, die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung und umgekehrt verringert sich diese Wahrscheinlichkeit, wenn er nicht präsent ist oder beseitigt wurde. Risikofaktoren sind Bestandteil der ursächlichen Zusammenhänge oder setzen den Wirt diesen aus. Wenn die Erkrankung jedoch einmal begonnen hat, führt eine Entfernung des Risikofaktors nicht zur Heilung (Genco et al. 1996).

Wenn man Risikofaktoren für eine bestimmte Erkrankung erforscht, sollte man noch weitere Begriffe definieren. So spricht man beispielsweise von einem Risikoindikator (potentieller Risikofaktor), wenn die Beziehung zwischen Einfluss dieses Faktors auf den Gesundheitszustand des Individuums nur durch Querschnittsstudien hergestellt wurde (Beck 1998). So können z.B. kariös befallene Milchzähne ein Risikoindikator für die Schmelzkaries bleibender Zähne sein (Mascarenhas 1998).

Der demographische Risikofaktor (Hintergrundfaktor) entspricht der Definition eines Risikofaktors, ist aber unveränderbar. Diese Faktoren helfen, Patienten zu gruppieren und die Behandlung individuell abzustimmen (Genco 1996). Hierzu gehören zum Beispiel die ethnische Herkunft und die Genetik.

Der Risikoprädiktor (Risikomarker) ist ein Faktor, der mit einem erhöhten Risiko für eine Erkrankung einhergeht (er hat einen großen Vorhersagewert), der aber nicht als Bestandteil der ursächlichen Zusammenhänge angesehen wird (z.B. wird Zahnverlust als guter Prädiktor für zukünftige Krankheiten angesehen) (Paulander et al. 2004). Er ist oft ein Maß für den bisherigen Krankheitsverlauf, wie z.B. Zahl der verlorenen Zähne, oder bestehende Kariesläsionen. Risikoprädiktoren können dazu benutzt werden, um Personen zu erkennen, die ein Erkrankungsrisiko haben, nicht jedoch, um mögliche Behandlungsstrategien zu entwickeln (Beck 1998).

Der prognostische Faktor ist ein umweltbedingter, verhaltensbedingter oder biologischer Faktor, der bei seiner Präsenz die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie beeinflusst (z.B. das Ausmaß der Erkrankung). Manche dieser Faktoren sind sowohl Risikofaktoren als auch prognostische Faktoren z.B. das Rauchen (Beck 1998).

### **2.3. Risikomodelle**

Ein Risikomodell ist ein multivariates Modell, das entwickelt wird, wenn es darum geht, einen oder mehrere Risikofaktoren für eine Erkrankung zu identifizieren. Solche Risikomodelle sollten Risikoprädiktoren ausschließen (frühere Erkrankung, Anzahl der Zähne), da diese oft sehr stark sind und den Effekt potentieller Risikofaktoren maskieren könnten. Die demographischen Risikofaktoren können ebenso diesen Effekt verbergen, somit sollten auch sie vorsichtig ausgewählt werden. Trotzdem interagieren die demographischen Faktoren oft mit Risikofaktoren, so dass Modelle ohne sie unvollständig sein können (Beck 1998).

Prädiktionsmodelle sind multivariate Modelle, die dazu dienen, Patienten zu identifizieren, die ein hohes Erkrankungsrisiko haben. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass man die Ätiologie der Erkrankung versteht. Das Hauptziel ist, die Sensitivität und die Spezifität der Risikovorhersage zu maximieren, so dass jeder gute Prädiktor einbezogen wird. Trotzdem wird manche Variable auf Grund von Analysekosten aus dem Modell entfernt (Beck 1998).

### 2.3.1. Beispiele für Risikomodelle

In der Humanmedizin sind Risikomodelle schon lange für die verschiedensten Erkrankungen üblich. Als ein Beispiel für ein Risikoanalysemodell soll das für die Brustkrebsrisikoabschätzung entwickelte „Breast Cancer Risk Assessment Tool“ des amerikanischen National Cancer Institute (NCI) und des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) dienen. Hierbei kann der Arzt online (<http://bcra.nci.nih.gov/brc/>, Stand: 08.08.2005) eine Risikoabschätzung einer Patientin für invasiven Brustkrebs für die nächsten 5 Jahre und auch für die gesamte Lebensspanne (bis zum Alter von 90 Jahren) kalkulieren. Die benutzten Berechnungsalgorithmen beruhen dabei auf statistischen Daten aus dem „Breast Cancer Detection and Demonstration Project“ aus den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts, das an mehreren Standorten in den USA durchgeführt wurde (Powell & Letton 1973). Das Risiko für Brustkrebs wird anhand von 6 Schlüsselrisikofaktoren berechnet: Alter, Alter bei der Menarche, Alter bei der ersten Geburt eines Kindes, Anzahl der Verwandten ersten Grades (Mutter, Schwestern, Töchter) mit Brustkrebs, Anzahl vorangegangener Brustbiopsien, Anzahl der Biopsien mit atypischen Hyperplasien.

Auch in der Zahnmedizin halten Modelle zur Risikoabschätzung Einzug. Hierbei sind es Modelle zur Risikoanalyse für Karies aber auch für Parodontitis. Bei der Kariesrisikobewertung sind es vor allem Faktoren wie Menge der sich im Speichel befindlichen *Mutans Streptococcon* oder Lactobazillen, Speichelfließrate, Pufferkapazität, aber auch Alter, Fluoridkonsum, Ökonomischer Status, Bildung und Zuckerkonsum (Powell 1998).

In der Parodontologie gibt es bisher nur sehr wenige Risikoanalysemodelle. Eines davon ist der „Periodontal Risk Calculator“ PRC. Er wurde von Page et al. (2002) entwickelt (Dental Medicine International Inc., Mount Vernon, WA, USA) und stellt ein Web-basiertes Risikobewertungsprogramm zur Vorhersage von parodontalen Zerstörungen und zur Quantifizierung des Risikos dar (Page et al. 2002). Der PRC basiert auf mathematischen Algorithmen, die bekannten Risikofaktoren für Parodontitis einen bestimmten Wertungsfaktor zuweisen und das Risiko in einer Scala von 1 (niedriges Risiko) bis 5 (hohes Risiko) einteilen. Die neun eingeschlossenen Risikofaktoren sind: Patientenalter, Rauchgewohnheiten, Diabetesstatus, frühere Parodontalbehandlungen, Furkationsbefall, Restaurationen

oder Konkremete unter dem Zahnfleisch, radiographische Knochenhöhe, vertikale Knocheneinbrüche. Anhand einer Dreipunkte-Skala werden die Taschentiefe und die Alveolarknochenhöhe eingegeben. So wird die Schwere der Erkrankung quantifiziert, diese Basiswerte mit evtl. vorhandenen vorgenannten Risikofaktoren verrechnet, um den individuellen Risikoscore für einen Patienten zu erhalten. Dieses Risikoanalyseprogramm wurde mehrfach getestet (Page et al. 2003, Persson et al. 2003b), jedoch blieb die genauere Erläuterung der verwendeten Algorithmen bis heute aus.

### 2.3.2. Risikobeurteilung nach Lang

Lang und Ramseier (1999) entwickelten ein Modell zur Risikoanalyse der Parodontitis (Lang & Ramseier 1999, Lang & Tonetti 2003). Es soll dazu beitragen das Risiko für die künftige Progression der Parodontitis vorherzusagen, damit daraufhin die Erhaltungstherapie angepasst werden kann. Es enthält als Parameter den Entzündungsgrad (Sondierungsblutung), die Prävalenz residueller parodontaler Taschen, den Zahnverlust, einen Schätzwert zum Verlust des parodontalen Stützgewebes im Verhältnis zum Alter des Patienten, eine Evaluation zu genetischem und systemischem Zustand des Patienten und eine Bewertung von Verhaltens- und Umweltfaktoren (hier besonders Rauchgewohnheiten). Diese Faktoren können in einem multivariaten Risikodiagramm visualisiert werden (Abb.1).

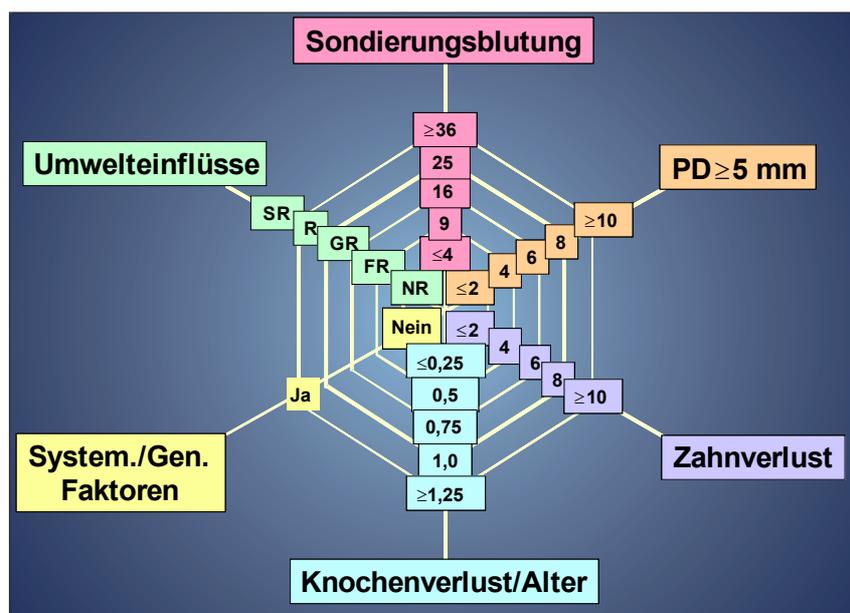


Abbildung 1: Funktionelles Diagramm zur Evaluation des Risikos der Rekurrenz der Parodontitis

Jeder Vektor repräsentiert einen Risikofaktor oder Risikoindikator mit einem Bereich mit relativ geringem Risiko, einem Bereich des moderaten Risikos und einem Bereich des hohen Risikos. Alle Faktoren werden zusammen evaluiert. Der Bereich des geringen Risikos befindet sich auf dem Innenkreis des Hexagons, während der hohe Risikobereich außerhalb des dick gezeichneten Rings angeordnet ist. Zwischen diesen Ringen ist das moderate Risiko lokalisiert.

Die sechs Parameter:

- Prozentsatz der Sondierungsblutung
- Prävalenz der residualen Taschen  $\geq 5\text{mm}$
- Zahnverlust bezogen auf 28 Zähne
- Verlust des Alveolarknochens im Verhältnis zum Alter des Patienten
- Systemische und genetische Faktoren
- Umweltfaktoren wie Rauchgewohnheiten: Nichtraucher (NR), früherer Raucher (FR), gelegentlicher Raucher (GR), Raucher (R) und starker Raucher (SR)

haben eine ihnen eigene Skala zur Bewertung des niedrigen, moderaten und hohen Risikos. Eine Analyse des sich ergebenden Risikoheptagons zeigt für jeden Patienten ein individuelles Risikoprofil, das dazu beitragen könnte, die Frequenz und den Inhalt der Recalltermine zu bestimmen.

## **2.4. Risikofaktoren und Parodontitis**

Ab Mitte der Achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts, als bekannt war, dass nicht jeder Mensch dasselbe Parodontitisrisiko hat, begannen Studien, um Beziehungen zwischen klinischen Parametern der Präsenz und der Schwere parodontaler Erkrankungen und potentieller Risikofaktoren herzustellen. In diesen Untersuchungen wurden die Patienten in Gruppen mit schwerer, moderater oder keiner Parodontitis eingeteilt und Gruppierungsmerkmale festgelegt (Beck et al. 1990, Ismail et al. 1990). In diesen Studien wurden die Präsenz und die Schwere parodontaler Erkrankungen oft anhand des klinischen Attachmentverlustes, des radiologisch erkannten Alveolarknochenverlustes, der Sondierungstiefen oder des Zahnverlustes festgestellt. Vermutete Risiken waren eine erhöhte Präsenz spezifischer pathogener Bakterien in der subgingivalen Flora, der Mundhygienestatus, die Sondierungsblutung, das Alter, das Rauchen, systemische Erkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, sozioökonomische und Bildungsfaktoren, sowie genetische Faktoren. Im folgenden Abschnitt werden diese Faktoren näher betrachtet.

### **2.4.1. Patientenabhängige Faktoren**

#### **2.4.1.1. Alter**

Groß angelegte Studien, wie die dritte National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (Albandar et al. 1999, Albandar & Kingman 1999) in den USA zeigten einen klaren Anstieg der Prävalenz (Prozentsatz der Personen) der Ausdehnung (Prozentsatz von betroffenen Zähnen pro Person) und der Schwere des parodontalen Attachmentverlusts mit zunehmendem Alter. Normalerweise wird der Attachmentlevel anhand der Distanz zwischen einer bestimmten Referenzmarke, meist der Schmelzzementgrenze und dem Boden des parodontalen Defekts gemessen. Da die Schmelzzementgrenze über das Alter hinweg stabil bleibt, ist sie ein guter Referenzpunkt für den abgelaufenen parodontalen Attachmentverlust. Querschnittsstudien deuten darauf hin, dass die Prävalenz der Parodontitis mit zunehmendem Alter zunimmt (Albandar 2002b). Weiterhin zeigten die Analysen der Daten aus NHANES III, dass vor allem milde Formen der Parodontitis im fortgeschrittenen Alter vorherrschen, während die Prävalenz der schweren Parodontitis zwar bis zum 65. Lebensjahr zunimmt, dann jedoch relativ stabil bleibt. In epidemiologischen Studien wurde zudem herausgefunden, dass ein markanter Anstieg der Sondierungstiefen im zunehmenden Alter ausbleibt. (Albandar 2002b) Van der Velden fand in Tier- und Humanstudien, dass es mit zunehmendem Alter zu physiologischen Veränderungen im Parodont kommt und diese zu einer schnelleren Entwicklung von parodontalen Entzündungen führen (van der Velden 1984). Lindhe et al. (Lindhe et al. 1985) stellte zwar in einer Untersuchung der Heilungsvorgänge von 62 Patienten nach Parodontaltherapie fest, dass das Alter keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Behandlung habe. Es gäbe jedoch eine Tendenz, dass jüngere Patienten insgesamt seichtere Sondierungstiefen aufwiesen und bei Behandlung mehr parodontales Attachment gewinnen könnten als ältere Patienten. Somit ist das Alter zwar ein guter Indikator für den Grad des parodontalen Gewebeverlusts bei parodontalen Erkrankungen, die Rolle des Alters bei der Entwicklung und der Progression der Parodontitis und in der parodontalen Geweberegeneration muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden (Albandar 2002a).

### **2.4.1.2. Rasse**

Die Anfälligkeit für Parodontitis in unterschiedlichen menschlichen Rassen wurde oft diskutiert (Pihlström 2001). In einer Studie mit älteren Sozialhilfeempfängern (community dwelling) (65 Jahre und darüber) wurde gefunden, dass Afroamerikaner ein dreifach höheres Risiko für eine schwere Parodontalerkrankung hatten als Weiße in derselben Altersgruppe. Zusätzlich schien *Prevotella intermedia* für die Schwarzen ein Risikofaktor zu sein (Beck et al. 1990). Trotzdem gab es in dieser Studie Hinweise, dass die Unterschiede eher auf sozioökonomischen Faktoren beruhen. Andere Studien, die nur Individuen mit gleichem sozioökonomischen Status untersuchten, fanden keine Differenzen zwischen Schwarzen und Weißen (Grossi et al. 1994, Grossi et al. 1995).

Variationen in den genetischen Risikofaktoren könnten auch den Unterschieden zwischen den Rassen zugrunde liegen. Bekannt ist, dass die Prävalenz für Polymorphismen im IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  Genotyp bei Chinesen signifikant niedriger ist als bei Europäern (Armitage et al. 2000). Eine Zusammenfassung von Prävalenzschätzungen für Parodontitis in verschiedenen Ländern soll die Uneinheitlichkeit der Werte in verschiedenen Regionen verdeutlichen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Beispiele für die Prävalenz der Parodontitis in den verschiedenen Ländern

<b>Studie</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Land</b>
(Albandar et al. 1999)	35%	USA
(Borrell et al. 2002)	30%	USA
(Cutress 2001)	100%	Tokenau Insel (Südpazifik)
(Albandar et al. 2002)	33% für Männer 22% für Frauen	Uganda
(Behbehani & Shah 2002)	18 %	Kuwait
(Sheiham & Netuveli 2002)	7% 18% 18% 30% 31%	Finnland Deutschland Spanien Russland Frankreich
(Micheelis & Reich 1999)	15%	Deutschland

### **2.4.1.3. Geschlecht**

Unterschiede zwischen den Geschlechtern für das Parodontitisrisiko wurden von verschiedenen Untersuchern gefunden (Albandar 2002a, Albandar 2002b, Grossi et al. 1994, Grossi et al. 1995). Beispielweise fanden Grossi et al. (1994 und 1995), dass Männer ein höheres Risiko haben eine schwere Parodontitis zu entwickeln, wenn man Attachmentverlust und Knochenhöhe als abhängige Variablen betrachtet und die Ergebnisse nach Mundhygiene, sozioökonomischem Status und Alter korrigiert wurden (Grossi et al. 1994, Grossi et al. 1995).

Aber auch größer angelegte Studien wie NHANES III zeigten, dass Männer mehr Attachmentverlust, tiefere Sondierungstiefen und eine höhere Parodontitisprävalenz in den meisten Altersgruppen besaßen (Albandar 2002a). Die Gründe für diese Geschlechtsunterschiede sind nicht ganz geklärt, jedoch ergaben sich in einer Studie mit Frauen nach der Menopause Hinweise darauf, dass Östrogen ein Grund für die Geschlechtsunterschiede sein könnte. (Norderyd et al. 1993). Auch sollen Männer generell eine schlechtere Mundhygiene aufweisen (Albandar 2002a).

### **2.4.2. Soziale und Verhaltensfaktoren**

#### **2.4.2.1. Rauchen**

In einer Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Rauchen nicht nur ein Risikoindikator, sondern ein echter Risikofaktor für Parodontitis ist (Genco et al. 1996, Genco 1996, Johnson 1989, Page & Beck 1997, Papapanou 1996, Salvi et al. 1997). Eine Zusammenfassung der Studien, die Odds Ratios für die Assoziation von Parodontitis und Rauchen lieferten, ist in Tabelle 2 dargestellt. Mit Odds Ratio (OR) wird die Auswirkung einer Exposition gegenüber einem vermuteten Risikofaktor geschätzt. Das Maß gibt anschaulich an, wie viel häufiger das Erkrankungsrisiko im Vergleich zu einer Referenzstichprobe ist (Köhler 2004).

Rauchen maskiert die klinischen Zeichen der Parodontitis. Es führt zu einer Hyperkeratose und Fibrose der Gingiva, wobei gleichzeitig weniger Rötung und Schwellung festzustellen ist als bei einem Nichtraucher, der ebenfalls an

Parodontitis erkrankt ist. Dafür sei vor allem die vasokonstriktorische Wirkung des Nikotins verantwortlich (Salvi et al. 1997).

In einer Zwillingsstudie zeigte sich, dass sowohl Knochenverlust als auch der Zahnverlust bei Zwillingen mit einem hohem Lebens-Tabakkonsum höher war, als bei ihren weniger oder nichtrauchenden Geschwistern. Gleichzeitig war eine geringere Sondierungsblutung feststellbar (Bergström & Floderus-Myrhed 1983). In einer weiteren Studie hatten Raucher einen deutlich höheren Plaqueindex, der Sondierungsblutungsindex war bei Rauchern mit 27% deutlich niedriger als bei Nichtrauchern (Preber & Bergström 1985).

Der Nikotinabusus ist selbst bei guter Mundhygiene vergesellschaftet mit einem deutlich stärkeren Alveolarknochenabbau. In einer Gruppe von 235 Patienten, in der 72 Raucher waren, ergab eine radiographische Analyse der Knochenhöhe ausgedrückt in einem Prozentsatz der Wurzellänge, dass Raucher eine geringere mittlere Knochenhöhe besaßen (77,9-82,8%) (Bergström & Eliasson 1987).

Bei Patienten mit aggressiver Parodontitis hatten die Raucher (durchschnittlich 9,2 Pack Years) einen eindeutig stärkeren maxillären Knochenverlust als die Nichtraucher (Mullally et al. 1999).

Durch Aufgabe des Rauchens kann die Progression des Knochenverlusts verlangsamt werden (Bolin et al. 1993).

In einer Studie, die den Nutzen einer IL-1-Genotypisierung zur Prognose des Zahnerhalts in einer Gruppe von Patienten, die sich 14 Jahre in der Erhaltungstherapie befanden, prüfen sollte, fand sich, dass ein positives IL-1-Testergebnis das Risiko des Zahnverlusts um den Faktor 2,7 erhöhte, regelmäßiges Rauchen jedoch zu einem 2,9fach höheren Risiko führt, Zähne zu verlieren. Sind jedoch beide Faktoren vorhanden, steigt das Risiko sogar auf das 7,7fache (McGuire & Nunn 1999).

Es wurde eine Dosisabhängigkeit festgestellt, d.h. je mehr Zigaretten pro Zeiteinheit konsumiert wurden, desto schwerer war der Verlauf der Parodontitis (Salvi et al. 1997).

Rauchen hat einen Einfluss auf die Immunantwort. Die Leukozytenzahlen sind im Vergleich zu Nichtrauchern erhöht (Schaberg et al. 1997). Hierbei sind es vor allem die CD4+ Lymphozyten. Die Lymphozytenfunktion wird modifiziert. So haben starke Raucher eine stärkere Lymphozytenantwort, wenn man die Lymphozyten in vitro beispielsweise mit CD3- und CD28-Antikörpern stimuliert (Loos et al. 2004).

Weiterhin ist die funktionelle Aktivität von neutrophilen Granulozyten gestört, wie Untersuchungen der Sulkusflüssigkeit ergaben (Persson et al. 2001). Die Sulkusflüssigkeitsfließrate ist bei Rauchern reduziert. Es konnten keine Unterschiede in der Elastaseaktivität und in der Konzentration von Proteaseinhibitoren im Vergleich zu Nichtrauchern festgestellt werden (Persson et al. 1999). Die Serumantikörper gegen *A. actinomycetemcomitans*, hier vor allem eine IgG2 Unterklasse, sind erniedrigt (Tangada et al. 1997). Nikotin erhöht die lipopolysaccharidinduzierte Freisetzung von IL-1 $\beta$  und Prostaglandin E2 (beide vermitteln parodontalen Abbau) (Payne et al. 1996).

Betrachtet man die konservative Parodontaltherapie, so ist zu erkennen, dass diese zwar bei Rauchern und Nichtrauchern effektiv war, die Sondierungstiefen bei Rauchern jedoch tiefer blieben (Preshaw et al. 1999). Toxische Rauchsubstanzen lagern sich auf freiliegenden Wurzeloberflächen an und verzögern die Heilung nach operativen Eingriffen (Ramfjord 1987).

Im Vergleich zu Nichtrauchern waren die Reduktion der Sondierungstiefen und der Attachmentgewinn geringer, vor allem an Stellen mit sehr tiefer initialer Taschentiefe (Scabbia et al. 2001). Ähnliche Ergebnisse zeigen Vergleiche zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei der regenerativen Therapie mit Schmelzmatrixproteinen (Zucchelli et al. 2002). Auch der Verlust an dentalen Implantaten wird durch das Rauchen modifiziert: das Risiko, Implantate zu verlieren, ist bei Rauchern um den Faktor 2,5 größer, der IL-1-Genotyp hatte im Gegensatz dazu keinen Einfluss (Wilson, Jr. & Nunn 1999).

Tabelle 3: Ausgewählte Studien, die Odds Ratios für Parodontitis bei Rauchern liefern

Studie	OR	95% CI	Bemerkungen
(Ogawa et al. 2002)	3,7	1,4-9,9	ältere Patienten ( $n=599$ Probanden zu Anfang, 394 nach 2 Jahren) Keine Behandlung Longitudinale Fallkontrollstudie
(Müller et al. 2002)	1,9	1,2-2,9	jüngere Erwachsene ( $n=65$ ) Entwicklung des BOP während 24 Monaten Militärdienst Kurze longitudinale Fallkontrollstudie
(Van Winkelhoff et al. 2001)	13,8		Präsenz von <i>F. nucleatum</i> und <i>P. gingivalis</i> in Taschen von Rauchern/Nichtrauchern ( $n=468$ ) Querschnitts Fallkontrollstudie
(Tomar & Asma 2000)	3,9	3,2-4,9	NHANES III ( $n=12329$ ) OR, dass Raucher Parodontitis hatten
	3,2	2,2-4,7	frühere Raucher (mehr als 2 Jahre) mit Parodontitis
	1,2	0,8-1,6	frühere Raucher (mehr als 10 Jahre) mit Parodontitis Querschnittsstudie
(Norderyd et al. 1999)	20,3	5,1-80,8	Longitudinalstudie über 20 Jahre ( $n=474$ ) Rauchen und schwere Parodontitis Longitudinal Fallkontrollstudie
(Machtei et al. 1997)	5,4	1,5-19,1	Longitudinalstudie ( $n=79$ ) über 12 Monate bei unbehandelter Parodontitis Serum Cotininspiegel signifikant erhöht bei Patienten, die klinisches Attachment verloren hatten Risiko, dass ein Raucher klinischen Attachmentverlust erleidet
(Moss et al. 1996)	5,0	1,9-13,2	Querschnittsstudie von 148 Probanden mit oder ohne Depression Rauchen ist ein Risikofaktor

OR= Odds Ratio, CI=Konfidenzintervall

### **2.4.2.2. Mundhygiene**

Die Rolle als bedeutendster ätiologischer Faktor der Parodontitis wurde bereits in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts von Loe et al. (1965) gezeigt (Loe et al. 1965). Die Plaquemenge korrelierte mit der Prävalenz parodontaler Krankheiten. Von 1971-1974 wurde während der ersten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) in den USA die Mundhygiene mit einem vereinfachten Oral Hygiene Index (Greene & Vermillion 1964) an 6 Zähnen pro Person erhoben. Der Parodontalstatus wurde mit Hilfe des Periodontal Index bestimmt (Russel 1956). Dieser Index weist zwar Schwächen in Bestimmung der Krankheitsprävalenz und der Schwere der Erkrankung auf, ist aber in der Lage, Risikoindikatoren für fortgeschrittene Erkrankungen zu bestimmen (Albandar 2002a). Die wichtigsten Schlussfolgerungen des NHANES I waren, dass der Grad der Mundhygiene in der Bevölkerung einen wichtigen Risikoindikator unabhängig vom Alter für Parodontitis darstellt (Abdellatif & Burt 1987). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es Rassenunterschiede in der Mundhygiene gibt (Albandar & Tinoco 2002). Schwarze, vor allem Männer, wiesen eine schlechtere Mundhygiene als Weiße auf. Dies kann teilweise als Erklärung dienen, wieso schwere Parodontalerkrankungen in der männlichen schwarzen Bevölkerung häufiger gefunden wurden. Es zeigte sich, dass trotz der Bedeutung der Mundhygiene als Risikofaktor für Parodontalerkrankungen der Vorhersagewert für künftigen Attachmentverlust nur schwach ist (Albandar 2002a).

### **2.4.2.3. Ernährung**

In Bezug auf die Ernährung wurden mögliche Verbindungen zwischen der Aufnahme von Calcium und Vitaminen, hier Vitamin C, in der Nahrung und Parodontitis diskutiert (Clark et al. 1990). In der NHANES III Studie wurde gefunden, dass eine geringe Calciumaufnahme mit einem eindeutig erhöhten Risiko für Parodontalerkrankungen bei jungen Frauen und Männern, sowie älteren Männern einhergeht (Nishida et al. 2000a). Ein höheres Risiko für parodontale Erkrankungen wurde in Zusammenhang mit niedriger Vitamin C Einnahme und Rauchern gefunden (Nishida et al. 2000b). Auch der Vitamin D Spiegel scheint einen Einfluss auf die Erkrankung zu haben. Eine randomisierte Studie, bei der Calcium und Vitamin D bei Menschen älter als 65 Jahre supplementiert wurde, um zu prüfen, ob dies den

Knochenabbau an verschiedenen Stellen des Körpers reduziert, zeigte dass Vitamin D und Calcium den Zahnverlust eindeutig reduzierten (Kral 2001). Eigentlich war diese Studie dafür geplant, den Einfluss dieser Nahrungsbestandteile auf die Osteoporose zu untersuchen.

### **2.4.2.4. Psychologische Faktoren/Stress**

Auch Stress wird als Risikofaktor für die Parodontitis diskutiert. Eine Studie berichtet, dass jene Individuen, die Stress auf Grund finanzieller Belastungen angaben, mehr klinisches Attachment und Alveolarknochen verloren, als solche, die dies nicht taten (OR 1,70; 95% CI, 1,09-2,65 für den CAL and 1,68; 95% CI, 1,20-2,37 für den Alveolarknochenverlust) (Genco et al. 1998). In einer Fallkontrollstudie wurde die Parodontitis in Verbindung mit sozialen Faktoren untersucht. Es wurde eine eindeutige Assoziation zwischen erhöhter sozialer Belastung und Parodontitis gefunden (Meyle et al. 1992, Moss et al. 1996). Eine weitere Fallkontrollstudie zeigte, dass negative Ereignisse im Leben eines Menschen, deren Anzahl, sowie Arbeitslosigkeit eindeutig mit Parodontitis assoziiert sind (Croucher et al. 1997). Die Odds Ratios für das Parodontitisrisiko basierend auf sozioökonomischen und ethnischen Faktoren sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Odds Ratios für Parodontitis auf Grund sozioökonomischer Faktoren

OR = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall

<b>Studie</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Bemerkungen</b>
(Borrell et al. 2002)	1,3	0,8-2,2	NHANES I: Risiko von Schwarzen gegenüber Weißen Parodontitis zu haben (1971-1974)
	2,1	1,7-2,6	NHANES III: Risiko von Schwarzen gegenüber Weißen Parodontitis zu haben (1988-1994) Vergrößertes Risiko über die Zeit
(Elter et al. 2002)	2,2	1,1-4,6	Risiko ein schlechtes parodontales Behandlungsergebnis zu haben für depressive Patienten ( <i>n</i> =1299)
(Tezal et al. 2001)	1,4	1,02-1,8	Risiko klinischen Attachmentverlust zu erleiden, wenn man mehr als 10 alkoholische Getränke/Woche trinkt ( <i>n</i> =1371) keine Assoziation mit Knochenverlust
(Norderyd et al. 1999)	8,5	2,0-36,4	Longitudinalstudie über 20 Jahre ( <i>n</i> =474) Sozioökonomischer Stand ist assoziiert mit schweren Alveolarknochenverlust
	3,2	1,0-10,0	Weibliches Geschlecht ist assoziiert mit schwerem Alveolarknochenverlust

### **2.4.3. Systemische Faktoren**

#### **2.4.3.1. Alkohol**

Exzessiver Alkoholgenuss wurde mit einem erhöhten Verlust an klinischem Attachment sowie Zahnfleischbluten korreliert. In einer erst kürzlich erschienenen Studie konnte Alkohol als modifizierbarer unabhängiger Risikofaktor für Parodontitis nachgewiesen werden (Pitiphat et al. 2003). Das relative Risiko für Parodontitis lag z.B. bei einem Genuss von 0,1-4,9g Alkohol/Tag bei 1,24 [1,09 - 1,42].

#### **2.4.3.2. Diabetes mellitus**

Insulinabhängiger Diabetes entwickelt sich in der Regel vor dem 30. Lebensjahr. Er ist verbunden mit genetischen Störungen und Immunsystemdefekten, welche eine größere Anfälligkeit für Infektionen, z.B. auch für die Parodontitis, zur Folge haben. Nicht-insulinabhängiger Diabetes beginnt erst im späteren Lebensalter und birgt trotz fehlender Autoimmunfaktoren auch ein großes Parodontitisrisiko. Die Behandlung von insulinabhängigem Diabetes besteht in einer diätischen Ernährung und einer Insulintherapie. Nicht-insulinabhängiger Diabetes wird durch Ernährungskontrolle und orale blutzuckersenkende Stoffe behandelt (Moore et al. 2004).

In einer Untersuchung von 1426 Personen im Alter von 25-74 Jahren wurde berechnet, dass die Odds Ratio für Attachmentverlust bei Personen mit Diabetes 2,3 ist (Grossi et al. 1994). Eine Studie verglich Personen mit schlecht kontrolliertem nicht-insulinabhängigem Diabetes in Hinblick auf das Risiko, Knochenverlust zu erleiden, mit Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und solchen, bei denen diese Erkrankung nicht diagnostiziert wurde. Die Odds Ratios lagen für gut kontrollierte Diabetiker im Vergleich zu gesunden Probanden bei 2,2 und für schlecht eingestellte Diabetiker in Vergleich zu gut eingestellten bei 5,3 (Taylor et al. 1998). Bei jungen Patienten mit insulinabhängigem Diabetes scheint vor allem bei jenen, die eine schlechte glykämische Kontrolle haben, das Risiko für Parodontalerkrankungen erhöht (Iughetti et al. 1999).

Die mikrobielle Flora scheint sich zwischen gesunder und diabetischer Bevölkerung nicht zu unterscheiden (Salvi et al. 1997). Diabetes führt wegen des chronisch hohen Blutglucosespiegels zu Veränderungen in den Blutgefäßen durch nichtenzymatische Glycierung von Proteinen und Lipiden (z.B. Glycierung von

Kollagen Typ IV in der Basalmembran). Diese Produkte werden auch als „advanced glycation end products) (AGE) (Lalla et al. 2000) bezeichnet. Dies führt unter anderem zu einer höheren Rigidität und Dicke der Blutgefäße, was sich in einer gestörten Leukozytendiapedese, Sauerstoffdiffusion und Abräumung von Metaboliten auswirkt. Daraus folgen ein Oxidationsstress und die damit verbundene erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (Schmidt et al. 1996). Verschiedene Studien konnten bei Diabetikern Defekte in der Chemotaxis, Adhärenz, Phagozytose und Bakterientötung von Neutrophilen nachweisen, die eine verminderte Abwehr von bakteriellen Infektionen zur Folge haben. Veränderungen im Bindegewebsmetabolismus bewirken eine verzögerte Wundheilung und eine Verstärkung der Parodontitis. (Salvi et al. 1997) So berichteten Mattson et al. (Mattson et al. 1998) von Komplikationen bei der gesteuerten Geweberegeneration bei Diabetikern. Diese könnten sich auf die vorgenannten metabolischen Störungen zurückführen lassen. Die Autoren kamen weiterhin zu dem Schluss, dass Diabetiker oder Patienten mit der Familienanamnese Diabetes mellitus zu den Risikopatienten in der Zahnarztpraxis gehören.

### **2.4.3.3. Osteoporose**

Die Assoziation zwischen Osteoporose und Parodontitis wurde durch mehrere Studien bestätigt (Krall 2001, Wactawski-Wende 2001). Zusätzlich wurde gefunden, dass Calciumgaben, Vitamin D Präparate und Östrogensubstitution einen positiven Effekt in der Vermeidung von Knochen- und Zahnverlust haben (Krall 2001).

### **2.4.3.4. HIV/Aids**

Die oralen Läsionen, die bei HIV-Infizierten vorkommen, sind u. a.: nekrotisierende, ulzerative Gingivitis (NUG) bzw. Parodontitis (NUP), das lineare gingivale Erythem und schwere nekrotisierende Stomatitits. (SanGiacomo et al. 1990, Williams et al. 1990, Winkler & Robertson 1992). Die nekrotisierende ulzerative Gingivitis (NUG) kommt bei weniger als 10% der HIV-Infizierten, die NUP sogar in weniger als 5% der Fälle vor und hierbei vor allem in Fällen schwerer Immunsuppression (Glick et al. 1994). Die parodontalen Destruktionen hängen bei der HIV wohl davon ab, inwiefern das Immunsystem noch funktionsfähig ist. Bei asymptomatischen HIV-Infizierten mit nur leichtem CD4+-Rückgang ist kein Unterschied in der Parodontitisprävalenz zu Gesunden feststellbar (Drinkard et al. 1991).

### **2.4.3.5. Weitere systemische Erkrankungen**

Weitere unterschiedliche systemische Faktoren können die Pathogenese der Parodontitis progredient beeinflussen (Holmstrup et al. 2003).

Dabei wurde in mehreren Studien eine Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontalerkrankungen belegt (Beck & Offenbacher 2001). Man muss dabei beachten, dass es bei jenen Erkrankungen ein bidirektionales Verhältnis gibt, d.h. die systemischen Erkrankungen wirken sich auf das Parodont aus, wie auch die Parodontitis selber auf die systemischen Erkrankungen. Rheumatoide Arthritis scheint einen Einfluss auf die Parodontitis zu haben (Mercado et al. 2001).

Primäre Immundefekte stellen Kausalfaktoren für Parodontitis dar, d.h. das Vorhandensein einer bestimmten Erkrankung z.B. angeborene Leukozytendefekte wie LAD-Syndrom, Neutrozytopenien, Chédiak-Higashi-Syndrom, Septische Granulomatose sowie Antikörperdefekte wie Agammaglobulinämie und Hyperglobulinämie E. (Johnson 1989) führen zwingend zum Ausbruch einer Parodontitis. Hinzu kommen noch sekundäre Immundefekte durch erworbene Krankheiten wie Leukämien oder das bereits vorher erwähnte AIDS. Sie alle sind Ursache für eine geschwächte Abwehrlage des Patienten, wodurch parodontalpathogene Keime eine Parodontitis hervorrufen können (Page et al. 1997).

### 2.4.4. Genetische Risikofaktoren

#### 2.4.4.1. IL-1-Polymorphismen

Durch Zwillingsstudien wurden interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Prävalenz und Schwere der Parodontitis entdeckt. 38%-82% der Varianz in den klinischen parodontologischen Parametern werden auf genetische Faktoren zurückgeführt (Michalowicz et al. 1991).

Unterschiede in der Produktionsrate von proinflammatorischen Zytokinen, darunter Interleukin-1, Tumornekrose-Faktor- $\alpha$  und Prostaglandin E2 nach der Stimulation von Monozyten durch bakterielle Endotoxine wurden gefunden (Molvig et al. 1988).

In den letzten Jahren konnten im Zusammenhang mit der Erforschung des menschlichen Genoms verschiedene Polymorphismen im Bereich des IL-1 Clusters, der für die Kodierung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 ( $\alpha+\beta$ ) zuständig ist, gefunden werden. Hier ist es vor allem ein zusammengesetzter Genotyp und zwar jeweils das Allel 2 der Polymorphismen an den Stellen IL-1 $\alpha$  C(-889)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T (IL-1A2/ IL-1B2)(Kornman et al. 1997). IL-1 $\beta$  ist der „osteoklastenaktivierende Faktor“, da es bei Vorkommen größerer Mengen dieser Substanz zu verstärktem Knochenabbau am Entzündungsort führt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Vorkommen eines bestimmten Genotyps die Sekretion von IL-1 $\beta$  nach Reizung mit bakteriellen oder viralen Antigenen vierfach über dem Normalniveau liegt (Pociot et al. 1992). Untersuchungen von Kornman (1997) zeigten, dass Patienten mit adulter marginaler Parodontitis zu 36% Genotyp positiv sind und sich so der beobachtete stärkere Knochenabbau unter Umständen erklären lässt (Kornman et al. 1997). Weiterhin fand Kornman, dass dieser Genotyp besonders bei Patienten mit schwerer Parodontitis vorlag (67%, OR=18,9), wenn sie mit Patienten mit milder oder mittelschwerer Parodontitis verglichen wurden. Eine andere Studie, die Polymorphismen in dem IL-1 Cluster IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T untersuchte, berichtet davon, dass Genotyp positive Patienten ein größeres Risiko haben an schwerer Parodontitis zu erkranken als Genotyp negative (OR=3.8-5,3) (McDevitt et al. 2000). Eine weitere Studie untersuchte den möglichen Nutzen des IL-1 Genotyps als Risikomarker für aggressive Parodontitis. Die IL-1 positiven, d.h. jene Patienten, die homozygot für das Allel 2 von IL-1 $\beta$  C(+3954)-T waren, besaßen ein signifikant höheres Risiko für aggressive Parodontitis (OR=2.2) (Parkhill et al. 2000). Teilte man den Patientenpool weiter auf und untersuchte man

diejenigen Polymorphismuspositiven, die gleichzeitig auch noch Raucher waren, so stieg die Odds Ratio auf 4,9.

### **2.4.4.2. Potentielle genetische Risikofaktoren**

Verschiedene weitere genetische Polymorphismen wurden in Bezug auf ihren Einfluss auf die Parodontitis untersucht.

Es wurde eine eindeutige Assoziation zwischen der Menge der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  Produktion durch polymorphkernige Granulozyten und dem heterozygoten T1,2 Genotyp von TNF- $\alpha$ -308 gefunden, jedoch wurden keine Unterschiede für die drei biallelischen Polymorphismen für TNF $\alpha$  (-238,-308 und +252) zwischen Parodontitispatienten und den gesunden Kontrollen festgestellt. Auch die Schwere der chronischen Parodontitis wurde nicht beeinflusst (Galbraith et al. 1998). Das Auftreten dieser Polymorphismen wurde bei Familien mit aggressiver lokalisierter Parodontitis (Shapira et al. 2001) und bei Patienten mit generalisierter aggressiver Parodontitis untersucht (Endo et al. 2001). Beide Studien konnten keine Assoziation mit diesem Genotyp herstellen.

Interleukin-4 vermindert wirksam die Makrophagenfunktion. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit aggressiver Parodontitis ein höherer Anteil den Polymorphismus (IL-4 C(-590)T) hatte als die gesunden Kontrollen (Michel et al. 2001). Studien, die in der Promoteregion des IL-10 Polymorphismen untersuchten (IL-10 G(-1082)-A, IL-10 C(-819)-T; IL-10 C(-592)-A), konnten keine Assoziation mit aggressiver oder chronischer Parodontitis herstellen (Yamazaki et al. 2001). Eine Studiengruppe fand, dass ein Polymorphismus für das IgG Fc $\gamma$  Rezeptor III $\beta$  Gen (Fc $\gamma$ RIIIb-NA1) mit geringem Knochen- und Zahnverlust assoziiert war (Sugita et al. 2001). Auf der anderen Seite wurde der Fc $\gamma$  RIII $\alpha$  Polymorphismus (Fc $\gamma$ RIIIa-VV) mit einem höherem Risiko (OR=4-6) für schweren Knochenverlust und chronischer Parodontitis bei Japanern und Mitteleuropäern assoziiert (Meisel et al. 2001).

### 2.4.5. Dentogene Risikofaktoren

Die unterschiedlichsten Aspekte in der Zahnanatomie können mit Parodontalerkrankungen assoziiert sein.

Schmelzprojektionen oder Schmelzperlen erhöhen das Risiko für Furkationsbefall (Goldstein 1979). Durch den Schmelz wird das Attachment des parodontalen Gewebes verhindert und somit Parodontalerkrankungen Vorschub geleistet.

Unterschiedlichste Zahnpositionen können ebenso ein Risiko für Parodontalerkrankungen darstellen. Extreme Lingual- oder Labialposition der Zähne führen zu Rezessionen (Gorman 1967), Kippungen der Zähne zum Verlust der parodontalen Aufhängung (Jensen & Solow 1989). Eine verschachtelte Zahnstellung bereitet dem Patienten Schwierigkeiten bei der Mundhygiene.

Okklusionsdiskrepanzen wurden in einer Querschnittstudie auf Assoziation mit der Sondierungstiefe untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sie ein noch stärkerer Prädiktor für erhöhte Sondierungstiefen sind als das Rauchen (Nunn & Harrel 2001). Parodontalerkrankungen können durch Plaqueakkumulation an Wurzelanomalien hervorgerufen werden. Besonders palatogingivale Gruben wurden in Verbindung mit Attachmentverlust und Knochenverlust gebracht. Dies rührt daher, dass jene Gruben eine gute Retentionsnische für Plaque darstellen (Withers et al. 1981).

Zahnärztliche Restaurationen können ebenfalls Ursache von parodontalen Erkrankungen sein. So können abstehende Restaurationsränder, Füllungsüberschüsse oder subgingivale Kronenränder durch die daran anhaftende Plaque zu erhöhter gingivaler Entzündung, Rezessionen oder Knochenverlust führen (Björn et al. 1970, Orkin et al. 1987, Parsell et al. 1998).

Externe Wurzelresorptionen können ein Risiko für das Parodont darstellen, wenn es eine Kommunikation mit der Mundhöhle gibt. Diese bietet dann Bakterien Zugang zum Parodont um Knochen und Attachment zu zerstören (Andreasen 1985).

### 2.4.6. Mikrobielle Faktoren

Es ist allgemein anerkannt, dass die Mikroorganismen des Biofilms der Plaque eine Voraussetzung für den Beginn und die Progression von Parodontitis sind. Die einzelnen Bakterienarten haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung und sind daher ein variables Risiko für die Parodontitis (Wolff et al. 1994). Bestimmte bakterielle Spezies sind mit der Parodontitis oder mit der Progressionsrate assoziiert. Mit der aggressiven Parodontitis wurde *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) oft bei Patienten gefunden, die einen schweren Attachmentverlust und eine schnelle Krankheitsprogression aufwiesen (Slots & Ting 1999). Albandar et al. (1997) benutzten DNA Sonden um mögliche parodontalpathogene Keime bei Patienten mit aggressiver Parodontitis zu entdecken (Albandar et al. 1997). Sie fanden eine hohe Prävalenz an *Porphyromonas gingivalis*, aber nur eine geringe Prävalenz an *A. actinomycetemcomitans*. Wiederum Albandar (2001) fand bei jungen Erwachsenen mit aggressiver Parodontitis, dass diese Patienten einen deutlich erhöhten Serum IgG und IgA Antikörperspiegel gegen *P. gingivalis* und *A. actinomycetemcomitans* im Vergleich zu gesunden Probanden aufwiesen (Albandar et al. 2001).

Aass et al. (1994) untersuchte retrospektiv die Inzidenz von radiographisch festgestelltem Alveolarknochenverlust über 8 Jahre bei jungen Menschen und korrelierte diesen mit *A. actinomycetemcomitans* (Aass et al. 1994). Er fand, dass bei 505 der neu aufgetretenen Stellen, die Knochen verloren, A.a. isoliert werden konnte. Spezifische genetische Varianten von A.a. wurden mit aggressiven Formen der Parodontitis in Verbindung gebracht (DiRienzo et al. 1994). Ein bestimmter toxischer Klon von A.a. ist in bestimmten Regionen, vorwiegend in Afrika, besonders vorherrschend in Fällen von aggressiver Parodontitis (Haubek et al. 1996).

Es gibt sehr viel Evidenz darüber, dass *P. gingivalis* mit chronischer Parodontitis assoziiert ist (Slots & Ting 1999). Dieses Bakterium konnte durchgängig in hohen Dosen bei Patienten mit schwerem Attachmentverlust und erheblichen Sondierungstiefen gefunden werden. Weiterhin wird der Keim oft bei rasch voranschreitenden Fällen gefunden (Albandar et al. 1997). Eine Studie von Grossi et al. (1994) kam zu dem Ergebnis, dass die Odds Ratios für klinischen Attachmentverlust auf Grund von *P. gingivalis* und *Tannerella forsythia* (früher:

*Bacteroides forsythus*) für P.g. 1,6 und für T.f. 2,5 betragen (Grossi et al. 1994, Grossi et al. 1995). Die Odds Ratios für schweren Knochenverlust waren 1,7 und 2,5. Es wurde angemerkt, dass die Rolle der Bakterien in der Pathogenese der Parodontitis nicht auf ein spezifisches Bakterium bezogen werden kann, sondern eher ein ökologisches Problem ist (Newman 1990). Diese Hypothese geht davon aus, dass der Wandel in der mikrobiologischen Zusammensetzung der subgingivalen Flora durch eine Änderung der ökologischen Verhältnisse im Mundraum zustande kommt. Eine eher pathogene Flora könnte durch eine weiche kohlenhydratreiche Kost gefördert werden.

Der Einfluss der Bakterien auf das Ergebnis der parodontalen Therapie wurde in verschiedenen Studien untersucht (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenfassung von Studien zum Thema parodontologisches Behandlungsergebnis mit mikrobiologischen Analysen

A.a. = *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, T.f. = *Tannerella forsythia* (früher *Bacteroides forsythus*), P.g. = *Porphyromonas gingivalis*, P.i. = *Prevotella intermedia*, T.d. = *Treponema denticola*, AP = aggressive Parodontitis, CP = chronische Parodontitis, SRP = subgingivale Reinigung, OP = Knochenchirurgie, PD = Sondierungstiefe, BOP = Sondierungsblutung, PCR = Polymerase-Kettenreaktion, CAL = klinischer Attachmentlevel

Studie	Untersuchte Mikroorganismen /Studienpatienten	Behandlungsergebnis und Signifikanz der mikrobiellen Information
(Fujise et al. 2002)	P.g., T.f. und A.a. durch PCR 56 Patienten mit AP	3 Monate nach SRP: bei 56 zeigten sich Verbesserungen in der reduzierten Präsenz von P.g. und T.f. (75%-45% der Stellen) Stellen, die auf Therapie nicht ansprachen keine Änderung in BOP, wenn A.a. zu Beginn vorhanden war
(Levy et al. 2002)	DNA-DNA Hybridisierung 40 Taxaanalysen der subgingivalen Flora	12 Monatsergebnisse von 18 CP Patienten 19 Taxa wurden signifikant nach OP an reagierenden Taschen reduziert 16 Taxa wurden signifikant nach SRP an reagierenden Taschen reduziert Aber: OP und SRP wurden z.T. am selben Patienten durchgeführt
(Feres et al. 2001)	DNA-DNA Hybridisierung subgingivale Plaqueproben von allen Zähnen bei 17 Patienten vor und nach SRP und Behandlung mit Amoxicillin oder Metronidazol	12 Monatsergebnisse von 9 und 8 CP Fällen Reduktion der Bakterienlast nach SRP P.g., T.f. und T.d. erreichten Eingangswerte nach 12 Monaten Kombinationstherapie ist effektiv um PD, CAL und BOP zu reduzieren
(De Soete et al. 2001)	DNA-DNA Hybridisierung subgingivale Plaqueproben von allen Zähnen vor und nach 1x full mouth SRP	8 Monatsergebnisse von 9 CP und 6 AP Patienten P.g. und T.f. blieben nach 8 Monaten unter der Nachweisgrenze
(Doungudomdacha et al. 2001)	Quantitative PCR Methode von subgingivalen Plaqueproben	3-6 Monatsergebnisse von 50 mit SRP behandelten Patienten P.g. wurde von 96% auf 52% bei Taschen mit >5mm PD reduziert A.a. wurde von 97% auf 32% bei Taschen mit >5mm PD reduziert P.i. wurde von 97% auf 40% bei Taschen mit >5mm PD reduziert
(Sewon et al. 1999)	Plaqueproben von tiefen Taschen vor und nach SRP und Parodontalchirurgie	29 Probanden und 55 Stellen Menge an P.g. T.f. und P.i. vor Therapie hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis
(Feres et al. 1999)	DNA-DNA Hybridisierung subgingivale Plaqueproben von allen Zähnen bei 33 Patienten vor und nach SRP	10 Patienten und 10 Kontrollen mit systemischer Doxycyclingabe/Placebo Behandlungsergebnis nach 90 Tagen Menge an P.g., B.f. und A.a. wurde durch Behandlung nicht beeinflusst Werte von 4 A.a. Arten wurden erniedrigt Werte von 3 Streptokokkus Arten wurden erhöht

### 2.4.7. Viren

Studien fanden eine höhere Prävalenz von Cytomegalovirus und Herpesviren in parodontalen Taschen als in Gingivitisfällen (Parra & Slots 1996). Diese lagen in tiefen Taschen gegenüber seichten Taschen vermehrt vor (Contreras & Slots 1996). Contreras fand, dass die Präsenz von Herpesviren in subgingivalen Taschen signifikant mit einem höheren Risiko für schwere chronische Parodontitis assoziiert ist (OR 3-5) (Contreras et al. 1999). Weiterhin wurde von ihm vermutet, dass das Herpesvirus das parodontopathologische Potential der Bakterien vergrößert, indem es die Immunabwehr des Wirts einschränkt (Contreras et al. 1999).

Eine aktive humane Cytomegalovirusinfektion und mögliche zusätzliche Infektionen mit anderen Herpesviren sind mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von verschiedenen Typen von parodontalen Erkrankungen wie chronische und aggressive Parodontitis und nekrotisierende Parodontalerkrankungen (Contreras & Slots 2000). Herpesviren wirken immunsuppressiv, erleichtern das Wachstum von parodontalpathogenen Keimen und könnten so eine Rolle in der Pathogenese der Parodontitis spielen.

### 2.5. Die systematische Parodontitistherapie

Nach Diagnose einer chronischen Parodontitis ist eine systematische Parodontalbehandlung durchzuführen. Diese wird nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie 1988) in 5 Abschnitte unterteilt.

- Eingangsuntersuchung
- Initialtherapie
- Korrektive Therapie (chirurgische Eingriffe)
- Erhaltungstherapie (Recall)
- Rezidivbehandlung

Nach Abschluss der Initialtherapie und einem evtl. folgenden chirurgischen Eingriff beginnt die Erhaltungstherapie. Ziel ist die dauerhafte Erhaltung der erreichten Behandlungserfolge. Die Erhaltungstherapie soll die orale und dentale Gesundheit vor zukünftigen Gefahren schützen (Ramfjord 1987). Hauptziel der Erhaltungstherapie ist die supra- und subgingivale Eindämmung der Plaque bzw. des

Zahnsteins. Dieses Ziel wird durch Motivation des Patienten zu optimaler Mundhygiene und mit professioneller Zahnreinigung erreicht. Ramfjord empfiehlt als Frequenz dieser Behandlungen einen Abstand von 3 Monaten zwischen den einzelnen Sitzungen. Auf diese Weise lässt sich ein weiterer Verlust von klinischem Attachment nachweislich verhindern (Ramfjord et al. 1982).

Lindhe zeigte, dass mit perfekter Mundhygiene seitens des Patienten die Zeitabstände zwischen den Recallterminen etwas größer ausfallen können, als wenn diese nicht gegeben ist (Lindhe & Nyman 1984). Daher sollte man für jeden Patienten individuelle Zeitabstände zwischen den Recall-Sitzungen festlegen. Diese wurden bisher aus Mangel an greifbaren Kriterien vor allem durch subjektive Einschätzung des „erfahrenen“ Behandlers festgelegt. Erschwerend für diese Einschätzung kommt hinzu, dass die Parodontitis von vielen Faktoren aus dem Bereich der Umwelt, vom Verhalten des Patienten, von seiner individuellen Immunreaktion und der bakteriellen Flora beeinflusst wird. In zahlreichen Studien wurden die verschiedenen Faktoren auf ihre Rolle in der Pathogenese und Progression untersucht (Genco 1996, Johnson 1989, Page & Beck 1997, Salvi et al. 1997).

Die Hauptziele der Erhaltungstherapie sind es 1. ein Neuauftreten von parodontalen Erkrankungen und 2. ein Wiederauftreten bereits therapierter Parodontitis zu verhindern. Die American Academy of Periodontology legt in einem Positionspapier (American Academy of Periodontology Position Paper 1998) drei wichtige Ziele für die Erhaltungstherapie in der Parodontologie vor:

- Vermeidung oder Minimierung der Rezidive von Parodontalerkrankungen bei Patienten, die bereits wegen Gingivitis, Parodontitis oder Periimplantitis behandelt wurden
- Zahnverlust vermeiden oder zumindest reduzieren durch Überwachung des Gebisses und eventueller prothetischer Restaurationen
- Rechtzeitiges Eingreifen bei eventuell auftretenden anderen Erkrankungen der Mundhöhle

Die Gründe für ein Rezidiv der Parodontitis sind mannigfaltig. So ist es z. B. bekannt, dass parodontalpathogene Keime zwischen Ehepartnern oder anderen Familienmitgliedern ausgetauscht werden können. Patienten, bei denen eine

Parodontitis bereits erfolgreich therapiert wurde, können eine Neuinfektion oder eine Reinfektion bereits vorher erkrankter Taschen erleiden (Alaluusua et al. 1991).

Eine eher wahrscheinliche Begründung für Parodontitisrezidive ist die unvollständige Entfernung von subgingivalen Konkrementen und Plaque (Hirschfeld & Wasserman 1978). Waerhaug (Waerhaug 1978) konnte die Wiederherstellung eines Plaquefilms aus verbliebenen Plaqueresten nach subgingivalem Scalen beweisen. Mit konservativen Methoden wie Scalen und Wurzelglättung ist es sehr schwierig, besonders in Taschen ab 3mm eine optimale Reinigung zu erzielen (Fleischer et al. 1989). Operative Methoden wie Zugangslappen führen eher zu einer besseren Reinigung der Wurzeloberflächen, jedoch stoßen diese Techniken innerhalb von Furkationen auch an ihre Grenzen (Fleischer et al. 1989).

Wichtig ist, dass sowohl der Behandler als auch der Patient für ein stabiles Behandlungsergebnis verantwortlich sind. Abhängig von der Effizienz der Wurzeloberflächenreinigung des Zahnarztes oder der Nachhaltigkeit der supragingivalen Zahnreinigung durch den Patienten kann es durch Mängel zu einer raschen subgingivalen Rekolonisation durch parodontalpathogene Keime auf Vorbehandlungsniveau kommen (Magnusson et al. 1984).

Alle in der korrektiven Therapie erzielten Behandlungsergebnisse sowie die beste Erhaltungstherapie mit Recallsystem werden zunichte gemacht, wenn der Patient nicht kompliant ist, obwohl er angehalten ist, eine tägliche, gründliche Zahnreinigung durchzuführen und zu den geplanten Recallterminen regelmäßig zu erscheinen.

### **3. Ziele der Studie**

In der vorliegenden Studie ging es um die Validierung eines parodontologischen Risikoanalysemodells (Lang & Tonetti 2003) bei Patienten mit früherer chronischer Parodontitis (CP) in der Erhaltungstherapie.

Dabei soll eine Bewertung der Einflussgröße der einzelnen aufgeführten Parameter erfolgen.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob das Fehlen von Mundhygieneindizes (Plaques- und Papillenblutungsindex) Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit der Parodontitisprogression hat, oder inwieweit dieses Modell durch zusätzliche andere Faktoren optimiert werden könnte.

Ein weiteres Ziel war es, die Zusammenhänge zwischen den klinischen Faktoren und dem komplexen IL-1 Genotyp (Polymorphismen von IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T ) zu untersuchen.

## 4. Materialien und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten in Form einer retrospektiven Fallanalyse mit einer Patientengruppe mit chronischer Parodontitis.

### 4.1. Studienprotokoll

Vor Beginn der Untersuchungen wurde ein detailliertes Studienprotokoll erstellt, worin alle klinischen und labortechnischen Parameter anhand von internationalen, vergleichenden Studien überprüft wurden. Weiterhin wurde das Hauptzielkriterium festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung des Instituts für medizinische Informatik Gießen, Arbeitsgruppe Statistik.

### 4.2. Studiendesign

Nach Genehmigung der Untersuchungen durch die örtliche Ethikkommission und Einverständniserklärung der daran beteiligten Patienten (siehe Anhang) wurden verschiedene klinische Parameter anhand der Patientenakten kontrolliert und zu vier Zeitpunkten (Eingangsuntersuchung (EU), Abschlussuntersuchung (AU), Recall nach 12 Monaten (RU12) und 24 Monaten (RU24)) ausgewertet. Weiterhin wurde den Patienten zur Genotypisierung von IL-1 Polymorphismen (IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T) venöses Blut entnommen. Der zeitliche Ablauf lässt sich in folgender Tabelle (Tab. 6) erkennen:

+ = Parameter wurde zu diesem Zeitpunkt untersucht, BOP = Blutung auf Sondieren, PD = Sondierungstiefen  $\geq 5$ mm, PLI = Plaqueindex, PBI = Papillenblutungsindex

Zeit/ Parameter	EU	AU	RU12	RU24
BOP	+	+	+	+
PD	+	+	+	+
Zahnverlust	+	+	+	+
Knochen- verlust/Alter	+	+	+	+
systemische Erkrankungen/ genetische Faktoren	+			
Umweltfaktoren (Rauchen)	+	+	+	+
PLI	+	+	+	+
PBI	+	+	+	+

### **4.3. Studienpopulation**

Die Untersuchungsgruppe setzte sich aus Patienten mit früherer chronischer Parodontitis zusammen, die sich in der Erhaltungstherapie befanden.

### **4.4. Einschlusskriterien**

Die Patientenakten sollten alle im Studiendesign erwähnten Parameter in den richtigen Zeitintervallen enthalten. Röntgenbilder sollten nicht älter als 2 Jahre und entweder ein OPG oder ein Mundfilmstatus sein.

### **4.5. Ausschlusskriterien**

Fehlende Einverständniserklärung, klinische Parameter (PD, BOP, PLI, PBI), ebenso wie fehlende Röntgenbilder in den Patientenakten zu den genannten Zeitpunkten führten zum Ausschluss.

### **4.6. Datendokumentation**

Die klinischen Parameter wurden in einem eigens dafür entworfenen Excel®2000 Formular erhoben. Dieses ermöglichte auch eine Berechnung des Risikoprofils, wie es von Lang et al. (Lang & Tonetti 2003) vorgeschlagen wurde. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS® 10.0 und SAS® durchgeführt.

### 4.7. Klinische und radiologische Parameter

Im Folgenden werden die klinischen und radiologischen Parameter besprochen, die in der Risikoanalyse nach Lang (2003) verwendet werden, weiterhin wird die Einteilung in die einzelnen Risikobereiche erläutert. Zusätzlich dazu werden Parameter erklärt, die im ursprünglichen Risikomodell nicht enthalten waren, aber von Interesse sind.

#### 4.7.1. Sondierungsblutung

Die Sondierungsblutung (BOP) wurde als objektiver Entzündungsparameter in verschiedene Indexsysteme zur Bewertung des parodontalen Zustandes integriert (Löe & Silness 1963).

25% Sondierungsblutung wurde als Grenze zwischen den Patienten gefunden, die über vier Jahre in einer prospektiven Studie weiterhin gesunde parodontale Verhältnisse hatten und jenen, bei denen es zu einem Parodontitisrezidiv kam (Joss et al. 1994). Sondierungsblutungswerte zwischen 20 und 30% weisen nach Badersten et al. ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression auf (Badersten et al. 1990).

Die Blutungsantwort kann durch verschiedene Sondierungsmethoden, Einführungstiefe und Sondenstellwinkel beeinflusst werden (Van der Weijden et al. 1994). Manche Indizes bewerten zusätzlich noch die Zeit, wann die Blutung auftritt, oder die Austrittsmenge des Bluts (Armitage 1996). Abgesehen von der Entzündung können Sondierungsblutungen auch durch Mundhygiene, öfteres Sondieren derselben Stelle oder zu großem Sondendruck ( $> 0,25$  N) modifiziert werden (Armitage 1996). Betrachtet man BOP zur Vorhersage der Parodontitisprogression, so konnte in verschiedenen Untersuchungen (Joss et al. 1994, Lang et al. 1986, Lang et al. 1990) gezeigt werden, dass die Sensitivität mit 29 % relativ gering ist. Der negative Voraussagewert besagt jedoch mit 98-99 %, dass die Abwesenheit des Sondierungsblutens auf parodontale Stabilität hindeutet. BOP genügt also nicht als einziger diagnostischer Test.

Lang teilt in seinem Risikodiagramm die Werte auf einer quadratischen Skala ein, die nicht näher erläutert wird: 4%, 9%, 16%, 25%, 36% und  $\geq 49\%$ . Dabei sind Werte bis

≤9% dem niedrigen Risiko und Werte >25% dem hohen Risiko für einen möglichen zukünftigen parodontalen Zusammenbruch zugeordnet (Lang et al. 1990).

#### **4.7.2. Sondierungstiefe**

An sechs Stellen (mesiobukkal, zentrobukkal, distobukkal sowie mesiooral, zentrooral, distooral) jedes Zahnes wurde die Taschentiefe gemessen und die Anzahl tiefer Taschen (≥5mm) notiert. Eine vergrößerte Sondierungstiefe (PD) hat ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines ökologischen Umfelds, welches zur Rekolonisierung mit parodontal pathogenen Keimen führen kann. Daraus folgt, dass eine erhöhte Anzahl tiefer Taschen (>5mm) ein höheres Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung bedeutet (Armitage et al. 1994, Badersten et al. 1990). Ältere Studien (Halazonetis et al. 1989), (Lindhe et al. 1983) sehen keinen Zusammenhang zwischen der Progression der Parodontitis und der Sondierungstiefe.

Im Risikodiagramm nach Lang wird die Anzahl der Sondierungstiefen ≥5mm bewertet, es gibt für diesen Wert eine Skala, die linear verläuft: 2, 4, 6, 8, 10, und ≥12 Taschen mit PD≥5mm. Bis zu 4 Taschen werden als geringes Risiko mehr als 8 Taschen als hohes Risiko angesehen (Lang & Tonetti 2003).

#### **4.7.3. Zahnverlust**

Der Zahnverlust nach Parodontitistherapie wurde in einer Longitudinalstudie von Hirschfeld und Wasserman (Hirschfeld & Wasserman 1978) untersucht. So wurden 600 Patienten über durchschnittlich 22 Jahre beobachtet. Während dieser Zeit gingen von 15666 ursprünglich vorhandenen Zähnen 1110 (7,1%) auf Grund von Parodontitis verloren, 202 (1,2%) wegen anderer Ursachen. Es wurde gefunden, dass verschiedene Zahnformen eine unterschiedliche Prognose haben: Oberkiefermolaren gingen zuerst verloren, Unterkiefereckzähne zuletzt. Dies mag mit der Zahnanatomie, mit den Schwierigkeiten in der Plaquenentfernung, mit der Okklusionsbelastung, der Erreichbarkeit in der Behandlung und vielen weiteren lokalen Faktoren zusammenhängen. Weiterhin konnte eine bilaterale Symmetrie im Zahnverlust festgestellt werden. Die Patienten wurden je nach Ansprechen auf die Therapie in 3 Gruppen (gut erhalten: 83,2% der Patienten, Progression: 12,6%, starke Progression: 4,2%) eingeteilt, wobei die erste Gruppe so gut wie keinen Zahn

(Zahnverlust 0,68 pro Patient), die letzte fast alle Zähne verlor, unabhängig von Entzündungsgrad oder Mundhygiene. Es konnte beobachtet werden, dass die Parodontitis in unregelmäßigen Zyklen verlief, in denen bis zu 20 Jahren kein Zahn verloren ging, es dann aber zu einem raschen Verlust der Zähne kam. Es folgten in den weiteren Jahrzehnten Studien mit ähnlichem Design. (McFall, Jr. 1982), (Pearlman 1993), (McLeod et al. 1998). Sieht man vom Fortschritt in den Therapietechniken ab, kamen sie zu ähnlichen Schlussfolgerungen.

In der Risikoanalyse nach Lang wird der Zahnverlust in einer linearen Skala eingeteilt. Die Anzahl der verloren gegangenen Zähne wird notiert. Weisheitszähne werden nicht berücksichtigt, es sei denn, sie sind bei fehlendem 7er nach mesial gewandert. Zahnverlust von bis zu 4 Zähnen bedeutet hierbei ein niedriges Risiko, ein Verlust von über 8 Zähnen ein hohes Risiko.

Kritisiert werden kann, dass Zahnverlust nicht nur die Endsituation nach parodontaler Erkrankung, sondern auch nach Karies, Trauma oder anderen zahnärztlichen Indikationen darstellt (Plagmann 1997). In einer Untersuchung wurde gefunden, dass bei 1210 Patienten (18-61 Jahre) Zahnextraktionen zu 39% durch eine Karies begründet waren und nur zu 8,5% wegen stärkeren parodontalen Destruktionen (Bailit et al. 1987).

#### **4.7.4. Knochenabbau und Alter**

Röntgenbilder bieten eine Menge an Informationen über den Zustand des Parodonts, die durch keine andere nichtinvasive Methode erreicht wird (z.B. Wurzellänge und -form, periapikale Läsionen, Schätzungen des verbliebenen Alveolarknochens). Die konventionelle Röntgentechnik zur Bestimmung der Alveolarknochenhöhe hat drei Hauptfehlerquellen: 1. Variationen in der Projektionsrichtung, 2. Variationen in Kontrast und Dichte auf Grund von Schwankungen in der Filmentwicklung oder der Belichtungszeit, 3. Maskierung von knöchernen Veränderungen durch andere anatomische Strukturen (Jeffcoat 1992).

Eine Laboruntersuchung mit Aufnahmen in der Paralleltechnik und Auswertung mittels der Björn-Technik (Björn et al. 1969) konnte zeigen, dass radiologische Unterschiede erst nach 50% Mineralverlust auftreten (Ortman et al. 1982).

Röntgenbilder unterschätzen somit den wahren Knochenverlust und es kann ein starker Verlust an klinischem Attachment auftreten, bevor er radiologisch entdeckt

wird (Hirschfeld 1953). In einer Studie (Kim et al. 2000) wurde die radiologisch gemessene Knochenhöhe (RBL) und die Knochensondierung (BP) mit operativ gemessener Knochenhöhe (SBL) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen BP und SBL wesentlich höher ( $\gamma$  0,93) war als zwischen RBL und SBL ( $\gamma$  0,64). Die radiologische Knochenhöhenbestimmung ist also weniger verlässlich, sie kann aber durch neue digitalisierte Verfahren (Subtraktionstechnik) verbessert werden.

Nimmt man die Höhe des radiologisch darstellbaren Alveolarknochens als Maß für das Ausmaß des parodontalen Attachmentverlusts z.B. durch bereits vorher stattgefundenen Parodontalerkrankungen und setzt man diesen in Bezug zum Alter des Patienten, so könnte dies ein deutlicher Risikoindikator sein (Lang & Tonetti 2003), d.h. ist der Alveolarknochen bereits in jungen Jahren stark reduziert, scheint es, bezogen auf die wahrscheinliche Lebenserwartung, sehr unsicher, das funktionelle Gebiss bis ins hohe Alter zu erhalten (Lang & Ramseier 1999).

Es ist bekannt, dass sowohl der Beginn als auch die Geschwindigkeit der Progression der Parodontitis interindividuelle Unterschiede aufweisen (van der Velden 1991). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Knochenverlust bezogen auf das Alter und damit das Risiko für weiteren Attachmentverlust bei rasch voranschreitenden Läsionen unterschätzt wird. In Erwartung, dass die Geschwindigkeit der Progression durch die angewandte Therapie verlangsamt wird, ist der Knochenverlust bezogen auf das Alter als Risikoindikator eher in der Erhaltungstherapie anwendbar als vor der Therapie.

Im Seitenzahnbereich wird an der am weitesten fortgeschrittenen Stelle das Ausmaß des Knochenverlustes im Verhältnis zur Wurzellänge auf Röntgenbildern in Prozenten grob abgeschätzt. 0% Verlust entsprechen einem Verlauf des Knochenniveaus ca. 1mm apikal der Schmelz-Zement-Grenze. Die grobe Schätzung des seitlichen Knochenverlustes erfolgt in Inkrementen von 10%. Der Quotient "Bone Loss/Age" (BL/Age) ist wie folgt zu errechnen:

$$BL / Age = \frac{\text{prozentualer Knochenverlust}}{\text{Alter des Patienten}}$$

Ein 40jähriger Patient mit einem Knochenverlust von 20% an der fortgeschrittensten Stelle würde einen BL/Age Wert von 0,5 erhalten. Derselbe Patient mit einem Knochenverlust von 50% einen BL/Age Wert von 1,25. Nach Lang (Lang & Tonetti 2003) ist bis zu einem Wert von 0,5 ein niedriges Risiko für einen weiteren Attachmentverlust gegeben. Bis zu einem Wert von 1,0 spricht man von einem moderaten Risiko, darüber von einem hohen Risiko.

Es kann als Kritik angeführt werden, dass eine Messung nur an der tiefsten Stelle bei einem isolierten Knochenbefund auf Grund von lokalen ätiologischen Faktoren das Gesamtrisiko des Patienten überschätzt, ebenso kann das Risiko bei einem eher generalisierten Knochenabbau unterschätzt werden. Eine neuere Studie dazu zeigt, dass in erfolgreich behandelten Fällen der Knochenverlust im posterioren Segment den Verlauf der Knochenzerstörung der gesamten Dentition zeigen konnte (Persson et al. 2003c).

#### **4.7.5. Genetische Faktoren und systemische Faktoren**

In der Risikoanalyse nach Lang werden das Vorhandensein von systemischen Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Pathogenese der Parodontitis haben, sowie mögliche Polymorphismen wie die kombinierten IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T / IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismen überprüft. Liegt ein solcher Faktor vor, besteht ein hohes Risiko, liegt jedoch keiner vor, besteht kein erhöhtes Risiko.

#### 4.7.6. Umweltfaktoren

Als Umweltfaktor wird in der Risikoanalyse nach Lang nach den Rauchgewohnheiten gefragt. Es wird eine Unterteilung in Nichtraucher (NR), frühere Raucher (FR, haben seit 5 Jahren nicht mehr geraucht), gelegentliche Raucher (GR, <10 Zigaretten/d), regelmäßige Raucher (R, 10-19 Zigaretten/d) und schwere Raucher (SR>20 Zigaretten/d) vorgenommen. Geringes Risiko haben nach Lang Patienten, die nicht oder früher geraucht haben, ein gehobenes Risiko haben gelegentliche und regelmäßige Raucher und ein starkes Risiko haben schwere Raucher.

#### 4.7.7. Einteilung in die Risikogruppen

Sind sämtliche Parameter erfasst, lässt sich basierend auf diesen Werten ein funktionelles Risikodiagramm erstellen. Die Vektoren werden dabei durch die vorgenannten Skalen bestimmt. Es existieren drei Risikogruppen:

##### - Niedriges Gesamtrisiko:

Der Patient hat sämtliche Parameter in der niedrigen Risikokategorie, höchstens jedoch einen Parameter im mittleren Risiko. Ein Beispiel für einen solchen Patienten gibt Abb. 2.

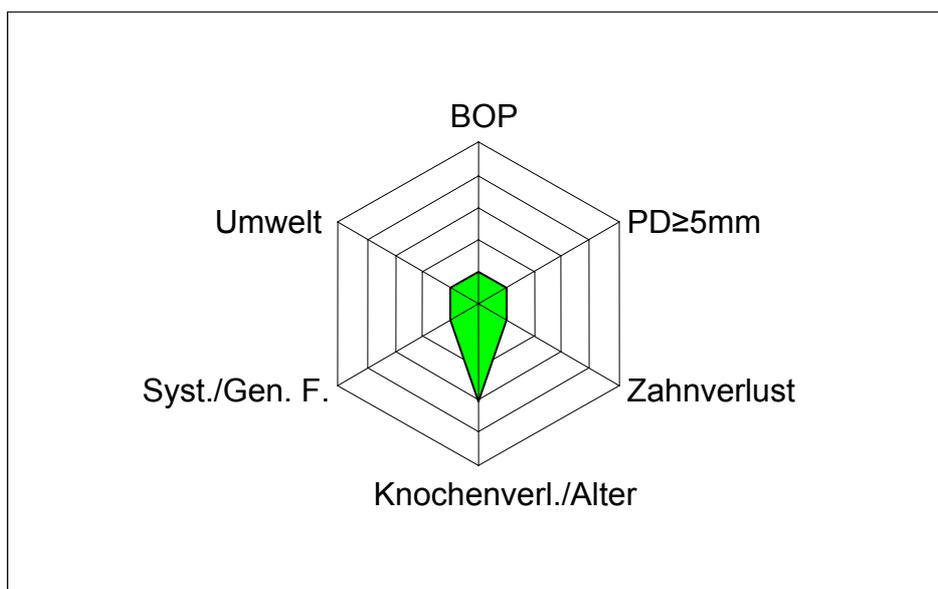


Abbildung 2: Niedriges Risiko: maximal ein Parameter (hier Knochenverlust bezogen auf das Lebensalter) befindet sich im mittleren Bereich.

**- Mittleres Gesamtrisiko:**

Dies liegt für solche Patienten vor, bei denen sich mehr als zwei Parameter im mittleren Risikobereich, höchstens aber nur ein Parameter im hohen Risiko befindet (Abb. 3)

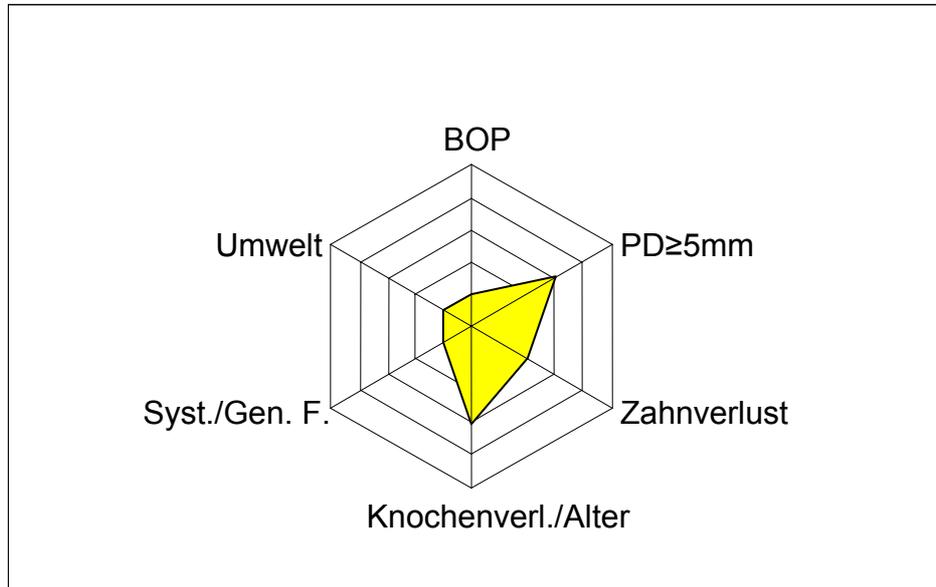


Abbildung 3: Mittleres Risiko: mindestens zwei Parameter (hier Knochenverlust bezogen auf das Alter und Anzahl der Sondierungstiefen  $\geq 5\text{mm}$ ) befinden sich im mittleren Risiko.

**- Hohes Gesamtrisiko:**

Hier befinden sich mindestens zwei Parameter des Patienten im hohen Risiko (Abb. 4).

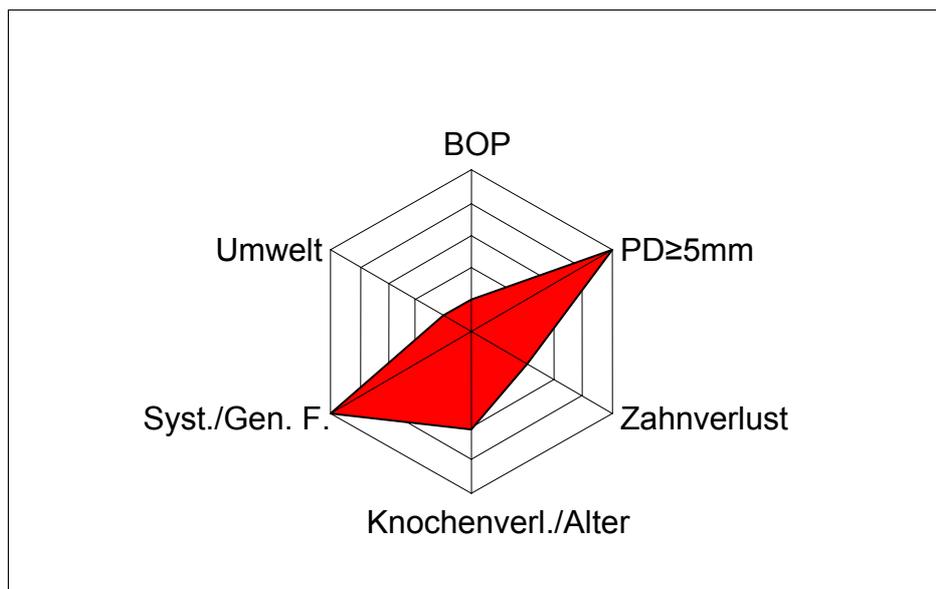


Abbildung 4: Hohes Risiko: Es befinden sich mindestens zwei Parameter des Patienten im hohen Risiko (hier Anzahl der Sondierungstiefen  $\geq 5\text{mm}$  und systemische und genetische Faktoren (z.B. IL-1-Polymorphismus)).

### **4.7.8. Zusätzliche klinische Parameter**

Zusätzlich zu den klinischen Parametern, die in der Risikoanalyse nach Lang vorgeschlagen sind, wurden weitere Parameter erhoben, um ihre Bedeutung in der Risikoanalyse zu evaluieren.

#### **4.7.8.1. Attachmentlevel**

Der durchschnittliche klinische Attachmentlevel wurde für diese Studie zusätzlich zu den bereits genannten Zeitpunkten erhoben.

Kalibrierte Parodontalsonden werden in der klinischen Praxis dazu benutzt, um erstens die Sondierungstiefe (PD) zu messen, d.h. die Distanz zwischen Gingivalrand und Boden der sondierbaren Tasche, zweitens um den klinischen Attachmentverlust (CAL) zu bestimmen, d.h. der Abstand zwischen der Schmelz-Zement-Grenze (CEJ) bis zum Taschenboden (Armitage 1996).

Sondierungstiefenmessungen sind essentieller Bestandteil jeder kompletten parodontologischen Untersuchung. Diese geben einen klinisch verwendbaren Anhalt zur Tiefe der parodontalen Taschen (Armitage 1996).

Tiefe Taschen stellen ein Hauptreservoir für parodontale Pathogene dar und sind schwer zu reinigen (Armitage 1995), was in der Folge das Risiko für eine Progression der Parodontitis erhöht. Dies konnte nur in einem geringen Anteil der über einen längeren Zeitraum beobachteten tiefen Taschen ( $PD \geq 5\text{mm}$ ) gezeigt werden (Haffajee et al. 1983), (Halazonetis et al. 1989). Eine hohe Sondierungstiefe als einziger diagnostischer Test hat einen geringen positiven Voraussagewert. Das heißt, dass eine große Sondierungstiefe nicht unbedingt darauf hindeutet, dass diese Stelle in Zukunft weiter an Attachment verlieren wird. Vergleicht man die Ausgangswerte einer Sondierung mit der Krankheitsprogression (Haffajee et al. 1991) konnten allerdings hoch signifikante Beziehungen gefunden werden. Andere longitudinale Studien (Grbic & Lamster 1992) konnten zeigen, dass die Sondierungstiefe einen sehr hohen negativen Voraussagewert in Bezug auf die Krankheitsprogression hat, d.h. das Fehlen von tiefen Taschen weist auf parodontale Stabilität hin. Die Diagnose von tiefen Taschen stellt daher ein unerwünschtes Resultat dar.

Der klinische Attachmentlevel stellt eine Annäherung an den Verlust von bindegewebigem Attachment an der Wurzeloberfläche dar. CAL wird als der quasi „Gold-Standard“ bezeichnet, an dem andere diagnostische Tests gemessen werden (Armitage 1996). Eine Bestimmung des wirklich vorhandenen Attachments würde eine histologische Untersuchung des betroffenen Zahnes erfordern.

Bei Anwendung des CAL muss gesagt werden, dass je nachdem, ob eine Tasche behandelt wurde oder nicht, der wahre bindegewebige Attachmentlevel über- oder unterschätzt wird. Das heißt, dass die Sonde in unbehandelten Fällen über den histologischen Boden der Tasche hinausgeschoben wird, in behandelten Fällen davor verbleibt (Armitage 1996).

Die Reproduzierbarkeit von Messungen des CAL und der Sondierungstiefen ist ein wichtiger Faktor, wenn man die Progression der Parodontitis untersuchen will, da der Unterschied in den Werten auf wahren Veränderungen beruhen soll und nicht auf Messfehlern. Messfehler können auf Grund von Variationen in Platzierung, Angulation und Andruck der Sonde entstehen. Weiterhin sind Rundungsfehler beim Ablesen der manuellen Sonde möglich (Armitage 1996). Wegen der Bedeutung der Reproduzierbarkeit wurde dies wissenschaftlich untersucht (Haffajee et al. 1983). Es wurde beobachtet, dass die Messergebnisse zu 90% reproduzierbar sind, wenn man eine Spannweite von  $\pm 1$ mm zulässt. Bei einer Spannweite von  $\pm 2$ mm gibt es eine Reproduzierbarkeit von 99%.

#### **4.7.8.2. Papillenblutungsindex**

Der Papillenblutungsindex nach Saxer und Mühlemann (Saxer & Mühlemann 1975) wurde für die 4 Termine Eingangsuntersuchung, Abschlussuntersuchung und Recall nach 1 bzw. 2 Jahren erhoben.

Es wird eine papilläre Blutung provoziert, indem man mit einer stumpfen Parodontalsonde zunächst im distalen, dann im mesialen Sulcus von der Basis der Papille bis zu ihrer Spitze mit leichtem Druck entlangstreicht. Dabei soll die Sonde nie auf volle PD eingeführt werden. Gemessen wird im ersten Quadranten oral, im zweiten vestibulär, im dritten oral und im vierten vestibulär. Das Auftreten einer Blutung im Papillenbereich wird mit einer Ja/Nein Entscheidung dokumentiert.

Bewertung: 
$$\frac{\text{Anzahl der positiven Messungen}}{\text{Anzahl der Messstellen}} * 100 = \text{Blutung}\%$$

### **4.7.8.3. Plaqueindex**

Ein modifizierter Plaqueindex (O'Leary et al. 1972) wurde für die 4 Termine Eingangsuntersuchung, Abschlussuntersuchung und Recall nach 1 bzw. 2 Jahren erhoben.

Es wird an allen vier Zahnflächen (vestibulär, oral, mesial, distal) der Plaquebefall erfasst. Das Vorhandensein von Plaque wird wie folgt bewertet:

$$\frac{\text{Anzahl der positiven Messungen}}{\text{Anzahl der Messstellen}} * 100 = \text{Plaquebefall\%}$$

Bis heute konnte keine Studie genau die aufzuwendende Mundhygiene festlegen, die zur Erhaltung der parodontalen Gesundheit nötig ist. Es scheint aber so zu sein, dass ein Plaqueindex von 20-40% bei den meisten Patienten tolerabel ist. Dabei sollte der Plaqueindex immer in Begleitung mit den bekannten Entzündungsparametern gesehen werden.

## **4.8. Laboranalyse des IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T Polymorphismus und des IL-1 $\beta$ C(+3954)-T Polymorphismus**

### **4.8.1. Probenaufbereitung und Polymerasekettenreaktion**

Die Probanden erklärten sich zur Entnahme von venösem Blut zur DNA-Untersuchung bereit. (Formular siehe Anhang). Das EDTA-Blut (1mg/ml) wurde auf IsoCode® Stix (Schleicher & Schuell GmbH, Dassel, Deutschland) aufgebracht und getrocknet.

Die Extraktion der DNA aus dem IsoCode® Stix erfolgte nach dem Herstellerprotokoll. Die Polymorphismen wurden durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und durch Restriktionsverdau untersucht.

Ein IL-1 $\alpha$  Polymorphismus (IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T ) und ein IL-1 $\beta$  Polymorphismus an Position (IL-1 $\beta$  C(+3954)-T) wurden durch eine modifizierte PCR-Analyse nach Kornman et al. (1997) bestimmt (Kornman et al. 1997). Der Hauptunterschied besteht in der Analyse der Position G(+4845)-T anstatt der komplizierteren Position C(-889)-T und den Bedingungen in den Reaktionszyklen. Zusätzlich wurden die PCR Produkte vor dem enzymatischen Verdau durch Restriktionsenzyme gereinigt. Für alle Amplifizierungsprozesse wurde als Thermocycler ein Eppendorf Mastercycler®-Gradient (Eppendorf/Netheler/Hinz, Hamburg, Deutschland) benutzt.

Für den Nachweis des IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T Polymorphismus wurden folgende synthetische, spezifischen Oligonukleotidprimern benutzt: 5'-ATG GTT TTA GAA ATC ATC AAG CCT AGG GCA-3' und 5'-AAT GAA AGG AGG GGA GGA TGA CAG AAA TGT-3' (Engbretson et al. 1999) Die PCR wurde mit einem Gesamtvolumen von 100 $\mu$ l durchgeführt. Darin waren enthalten: 5 $\mu$ l der genomischen DNA, 0,2 $\mu$ M jedes Primers 200 $\mu$ M der dNTP, 5 $\mu$ M MgCl<sub>2</sub>, 2,5U HotStarTaq® in 1X Reaktionspuffer (Qiagen, Hilden, Deutschland) Die Bedingungen des Thermocyclers waren: ein initialer Denaturierungsschritt bei 95°C für 15 min wurde gefolgt von 35 Denaturierungszyklen bei 94° für jeweils 1 min und Primerextension für 1 min. Ein finaler Extensionsschritt bei 72° für 10 min beendete das Cycling. Das resultierende PCR-Produkt wurde überprüft, dabei wurde 1/5 des Volumens in einer 2%igen Agarosegelelektrophorese nach Ethidiumbromidfärbung analysiert.

Für den Nachweis des IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus wurde folgendes Paar an synthetischen, spezifischen Oligonukleotidprimern benutzt: 5'-CTC AGG TGT CCT CGA AGA AAT CAA A-3' und 5'-GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG-3' (Engebretson et al. 1999) Die PCR wurde mit einem Gesamtvolumen von 100  $\mu$ l durchgeführt. Darin waren enthalten: 5 $\mu$ l der genomischen DNA, 0,2  $\mu$ M jedes Primers 200 $\mu$ M der dNTP, 2,5 $\mu$ M MgCl<sub>2</sub>, 2,5U der Taq DNA Polymerase in 1X Reaktionspuffer ohne enthaltenes MgCl<sub>2</sub> (Boehringer, Mannheim, Deutschland). Die Bedingungen des Thermocyclers waren: ein initialer Denaturierungsschritt bei 94°C für 2 min wurde gefolgt von 40 Denaturierungszyklen bei 94° für jeweils 1 min, Abkühlen der Primer 65°C für 1 min und Primerextension für 1 min bei 72°C. Ein finaler Extensionsschritt bei 72° für 7 min beendete das Cycling. Das resultierende PCR-Produkt wurde überprüft, dabei wurde 1/5 des Volumens in einer 2%igen Agarosegelelektrophorese nach Ethidiumbromidfärbung analysiert.

#### **4.8.2. PCR Reinigung und Restriktionsverdau**

Die gewonnenen PCR Produkte wurden mittels dem QIAquick PCR Reinigungs Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) gereinigt und dann verdaut.

Das gereinigte PCR Produkt entsprechend für den IL-1A Genotyp (30  $\mu$ l) wurde mit Fnu 4H1 (NEB, Schwalbach/Taunus, Deutschland) in 1X NEBuffer 4 in einem Gesamtvolumen von 40 $\mu$ l für 6 Stunden bei 37°C verdaut.

Das gereinigte Produkt, das dem IL-1B Genotyp entspricht (30  $\mu$ l), wurde mit Taq I (Boehringer, Mannheim, Deutschland) in 1X Puffer mit BSA in einem Gesamtvolumen von 40 $\mu$ l für 6 Stunden bei 37°C verdaut.

### 4.8.3. Gelelektrophorese der Restriktionsprodukte

Die Verdauungsprodukte für den IL-1 $\alpha$  Genotyp wurden in einem 3%igen Agarosegel nach Elektrophorese und Ethidiumbromidfärbung visualisiert. Der Verdau mit Fnu 4H1 ergibt 3 Fragmente mit 124 bp, 76 bp und 29 bp in Individuen, die homozygot für Allel 1 sind und 2 Fragmente mit 153 bp und 76 bp für Individuen die homozygot für Allel 2 sind. In heterozygoten Individuen werden die Fragmente mit 153 bp, 124 bp und 76 bp beobachtet. Unter den angewandten Gelelektrophoresebedingungen waren die Fragmente mit 29 bp nicht sichtbar.

Auch die Verdauungsprodukte für den IL-1 $\beta$  Genotyp wurden auf 3%igen Agarose Gel mittels Gelelektrophorese und Ethidiumbromidfärbung sichtbar gemacht. Der Verdau mit Taq I ergab 3 Fragmente bestehend aus 97 bp, 85 bp und 12 bp in Individuen, die für Allel 1 homozygot sind und 2 Fragmente mit 182 bp und 12 bp bei Individuen, die für Allel 2 homozygot sind. Fragmente von 182 bp, 97 bp und 85 bp wurden in heterozygoten Individuen beobachtet. In der Gelelektrophorese waren die Produkte mit 12 bp nicht sichtbar.

### 4.9. Statistische Analyse

Da die Werte sich als nicht normalverteilt erwiesen, wurde eine deskriptive statistische Analyse, d.h. Median, Interquartile, Mittelwerte und Standardabweichung, durch das SAS-Programm (Version 8.2, SAS Institute, Inc., Cary, NC) erstellt. Zuerst wurden die prozentualen Häufigkeiten der Risikogruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten ausgerechnet. Diese wurden in Form eines Balkendiagramms graphisch dargestellt.

Die Median-Werte und die Interquartile wurden jeweils für die stetigen sowie die absoluten und prozentualen Häufigkeiten für die Variablen Alter, Geschlecht, Sondierungsblutung (BOP), Sondierungstiefe (PD), klinisches Attachmentlevel (CAL), Sondierungstiefe  $\geq 5$  mm ( $PD \geq 5$ ), Knochenniveau in Relation zu dem Lebensalter (BL/A), Plaque- und Papillenblutungsindizes (PLI, PBI), Auftreten einer systemischen Erkrankung (SYS) und Anzahl der verlorenen Zähne (TL) berechnet und in Form von Boxplots für die verschiedenen Zeitpunkte angegeben (Tukey 1977).

Für die Fragestellung, welche Parameter in der Risikoanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Progression der Erkrankung zeigten, wurde eine multivariate Analyse mittels multipler logistischer Regression durchgeführt (Wald Test) (Kleinbaum 1994).

Dieses statistisches Modell wurde verwendet, weil sowohl Odds Ratios, als auch Konfidenzintervalle beinhaltet. Mit dieser statistischen Methode wurden die Wahrscheinlichkeiten für jeden einzelnen Parameter berechnet, die so genannte „Likelihood“ der gesamten Daten ist das Produkt aller Wahrscheinlichkeiten aus den Parametern (Armitage et al. 2002). Diese „Likelihood“ hängt von den Werten der Regressionskoeffizienten ab, und die Maximum-Likelihood-Schätzung dieser Regressionskoeffizienten sind solche Werte, die die Likelihood maximieren, also jene Faktoren, für die die Werte am wahrscheinlichsten sind. Diese Methode enthält darüber hinaus Standardabweichungen für die geschätzten Regressionskoeffizienten und Signifikanztests für spezifische Hypothesen. Die Signifikanz eines Effekts mit einem Freiheitsgrad kann durch das Verhältnis des Schätzwertes zu seiner Standardabweichung als normierte Zufallsabweichung getestet werden. Dies ist als Wald-Test bekannt, seine Quadrierung als Wald  $\chi^2$  (Armitage et al. 2002). Die Veränderung des CAL wurde in dem Modell als abhängige Variable eingefügt. Alle anderen Parameter jedoch sind unabhängige Variablen. Dieses Verfahren selektiert diejenigen Faktoren, die einen Einfluss auf die abhängige Variable (Veränderung des Attachmentlevels errechnet durch die Differenzen zwischen den Zeitpunkten) hatten. Im Gegensatz zur univariaten Analyse werden hier auch die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Parametern und Faktoren berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden graphisch und tabellarisch dargestellt, mit den dazugehörenden Odds Ratios, 95% Konfidenzintervalle (95% CI) und statistischer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p < 0,05$ ).

Weiterhin wurden die Parameter der Risikoanalyse in Zusammenhang mit dem kombinierten IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  Polymorphismus untersucht. Bei den untersuchten Polymorphismen ließen sich drei Genotypen unterscheiden: Homozygot für das „wild type“ Allel (2x Allel 1), Homozygot für das polymorphe Allel (2x Allel 2) und Heterozygot (1x Allel 1 und 1x Allel 2). Ein positives Resultat liegt dann vor, wenn bei beiden Genen mindestens einmal das Allel 2 vorkommt.

Die einzelnen Risikoparameter wurden mittels nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test, Median-Test mit einer Signifikanz von 5%) in Bezug zum Vorhandensein eines IL-1-Polymorphismus gesetzt. Zuerst wurden die Faktoren zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (EU) betrachtet, dann wurden die Differenzen zwischen EU und AU, AU und RU12 sowie AU und RU24 gebildet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Deskriptive Analyse der klinischen Parameter

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse der deskriptiven Analyse in Form von Boxplots gezeigt (Tukey 1977).

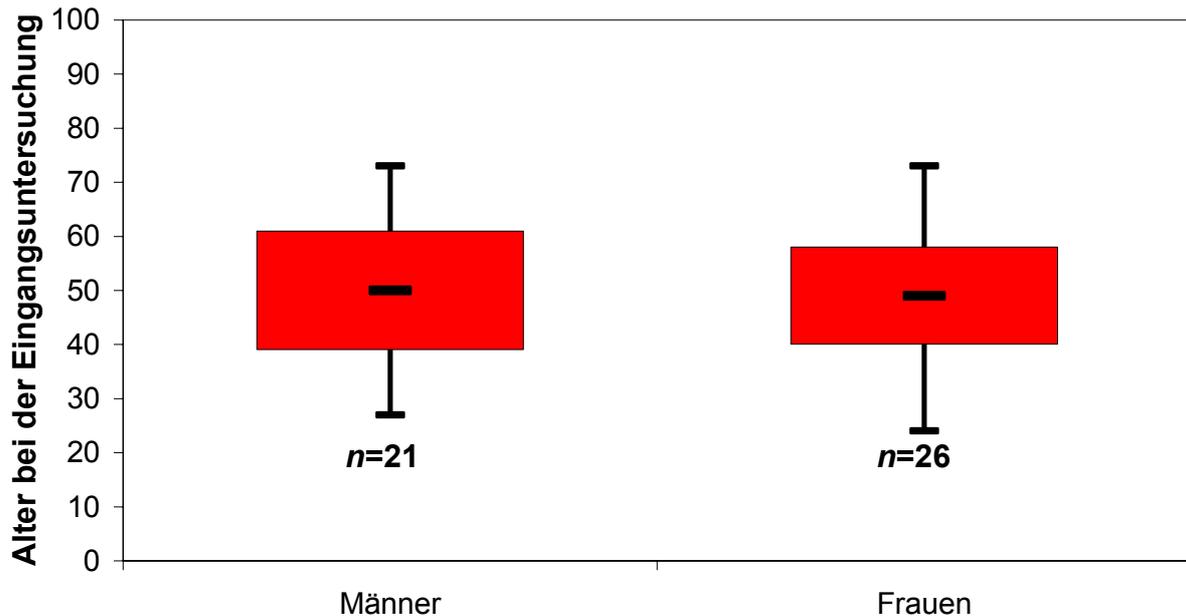


Abbildung 5: Alter der untersuchten Patienten aufgeteilt nach Geschlecht.

Die Studienpopulation bestand aus 26 Frauen und 21 Männern mit chronischer Parodontitis. Der Median lag bei den Männern bei 50 Jahren, bei den Frauen bei 49 Jahren. Man erkennt deutlich die ähnliche Altersverteilung der beiden Geschlechter. Der Kasten (Boxplot), in dem der Hauptanteil der Werte liegt, deckt 50% der Werte um den Median ab. Die vertikalen Linien, die sich von dem Kasten ausbreiten, zeigen den höchsten bzw. den niedrigsten Wert an. Die horizontale Linie im Kasten markiert den Median (Tukey 1977).

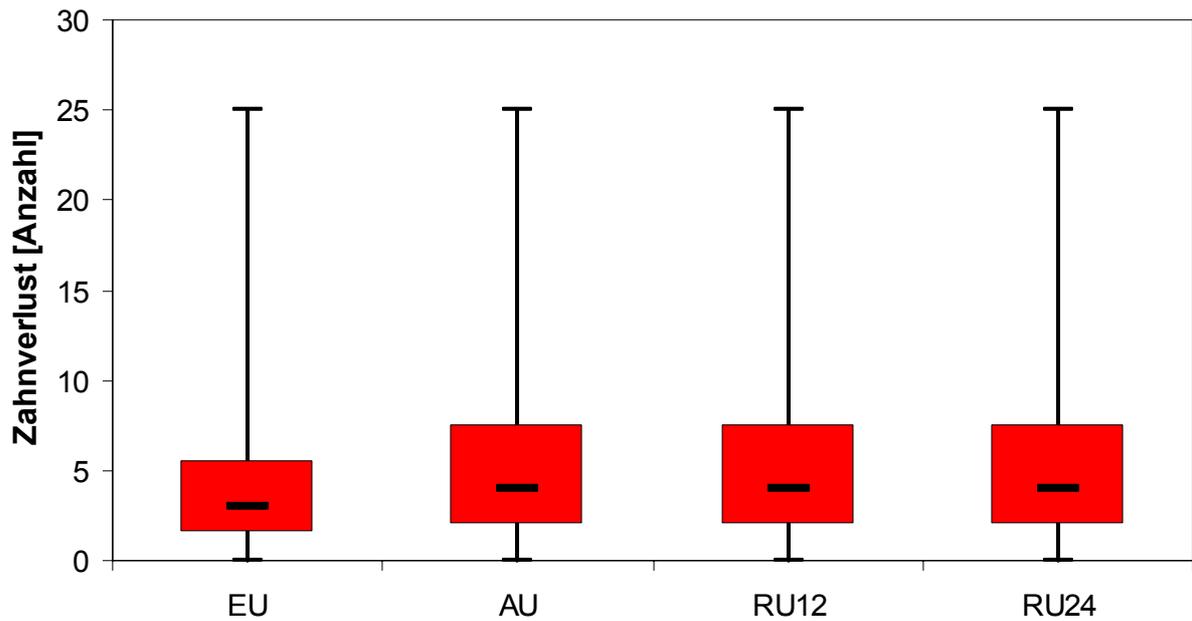


Abbildung 6: Verlorene Zähne (bezogen auf eine Gesamtzahl von 28 Zähnen)

Abbildung 6 zeigt die verlorenen Zähne bezogen auf einen Gesamtzahl von 28 Zähnen, d.h. der 3. Molar wurde nicht mitbewertet.

Man erkennt, dass zwischen der Eingangsuntersuchung und der Abschlussuntersuchung Zähne verloren gehen, oft als Bestandteil der systematischen Parodontaltherapie (Median zur EU 3 Zähne bei allen anderen Zeitpunkten 4 Zähne, das 3. Quartil betrug 5,5 Zähne zu 8 Zähnen), später verändert sich der Median in der Erhaltungstherapie nicht mehr.

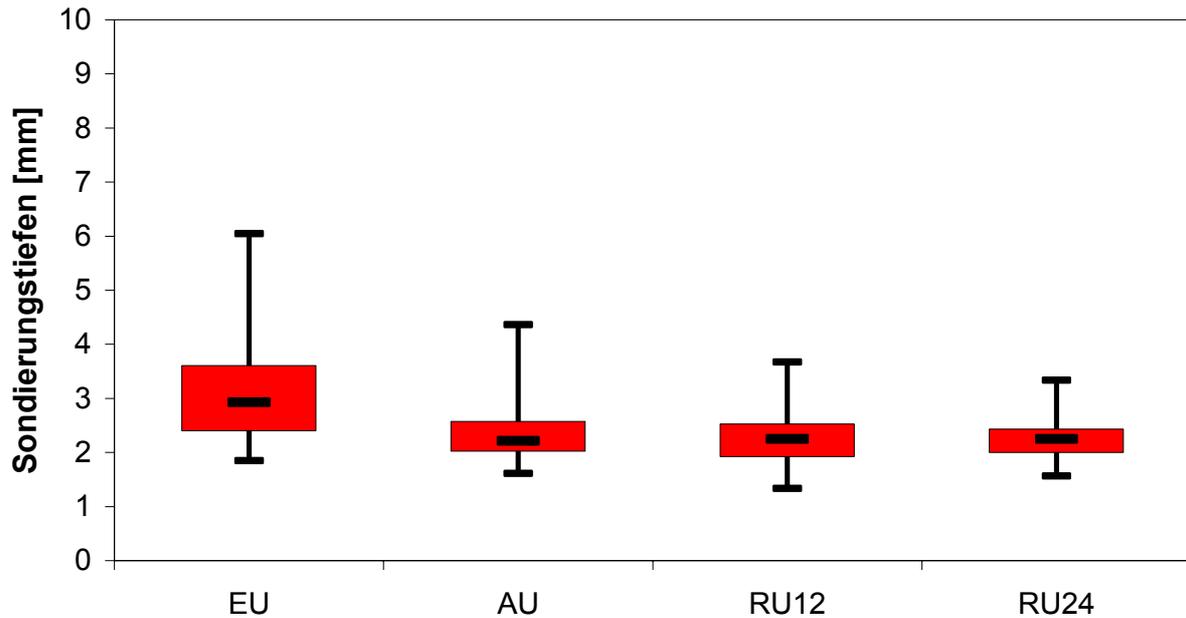


Abbildung 7: durchschnittliche Sondierungstiefen (n=47)

Abbildung 7 zeigt die durchschnittlichen Sondierungstiefen über die Zeitintervalle hinweg. Man erkennt zum Zeitpunkt EU eine große Spannweite der durchschnittlichen Sondierungstiefen; das Minimum betrug 1,85mm, das Maximum 6,04 bei einem Median von 2,93 mm. Im Verlauf der Therapie nimmt diese Spannweite bis zum Untersuchungstermin RU24 kontinuierlich ab (Minimum 1,56 mm, Maximum 3,33 mm) Die Mediane bleiben zu den Zeitpunkten AU, RU12 und RU24 mit 2,21 mm, 2,25 mm bzw. 2,26 mm relativ konstant. Somit kann gesagt werden, dass sich die Sondierungstiefen im Verlauf der aktiven Therapie und der anschließenden Erhaltungstherapie auf durchschnittlich ca. 2,25 mm einpendeln.

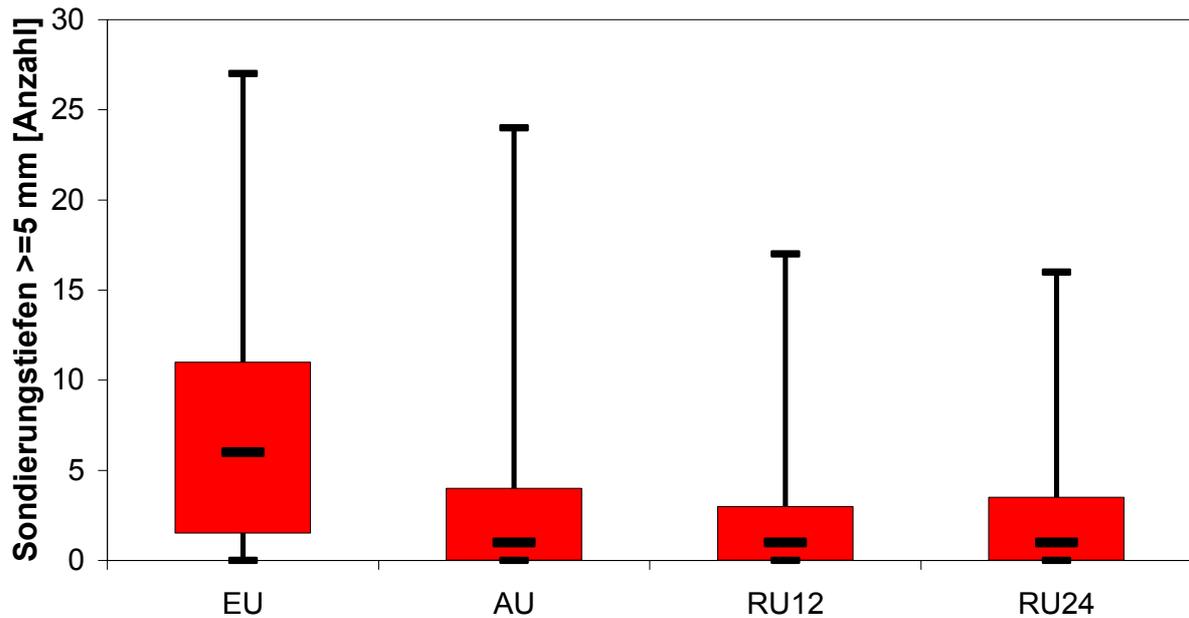


Abbildung 8: Sondierungstiefen  $\geq 5$  mm ( $n=47$ )

Abbildung 8 zeigt die Anzahl von Stellen, die zum Untersuchungszeitpunkt eine Sondierungstiefe von  $\geq 5$  mm aufwiesen.

Das Diagramm zeigt eine deutliche Reduktion der Stellen von  $\geq 5$  mm zwischen EU und AU, um danach von der Anzahl her relativ stabil zu bleiben. So beträgt der Median zur EU noch 6 Stellen zu den folgenden Untersuchungszeitpunkten reduzierte er sich auf eine Stelle. Die Maximalwerte blieben jedoch bei den Recallzeitpunkten immer noch mit 17 bzw. 16 Stellen relativ hoch.

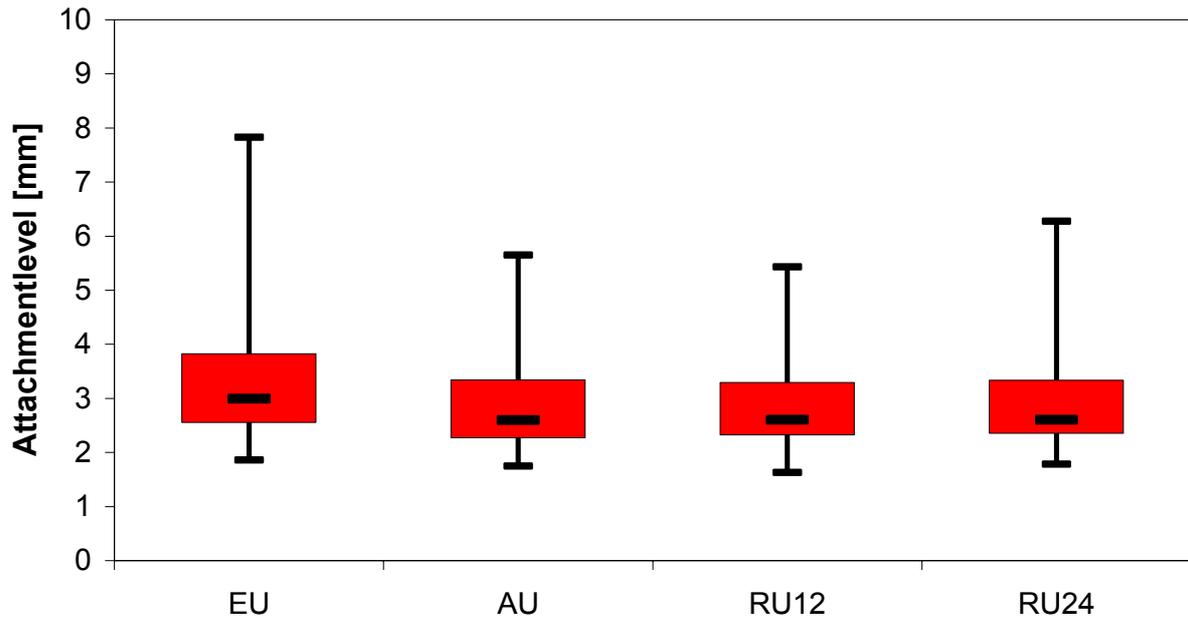
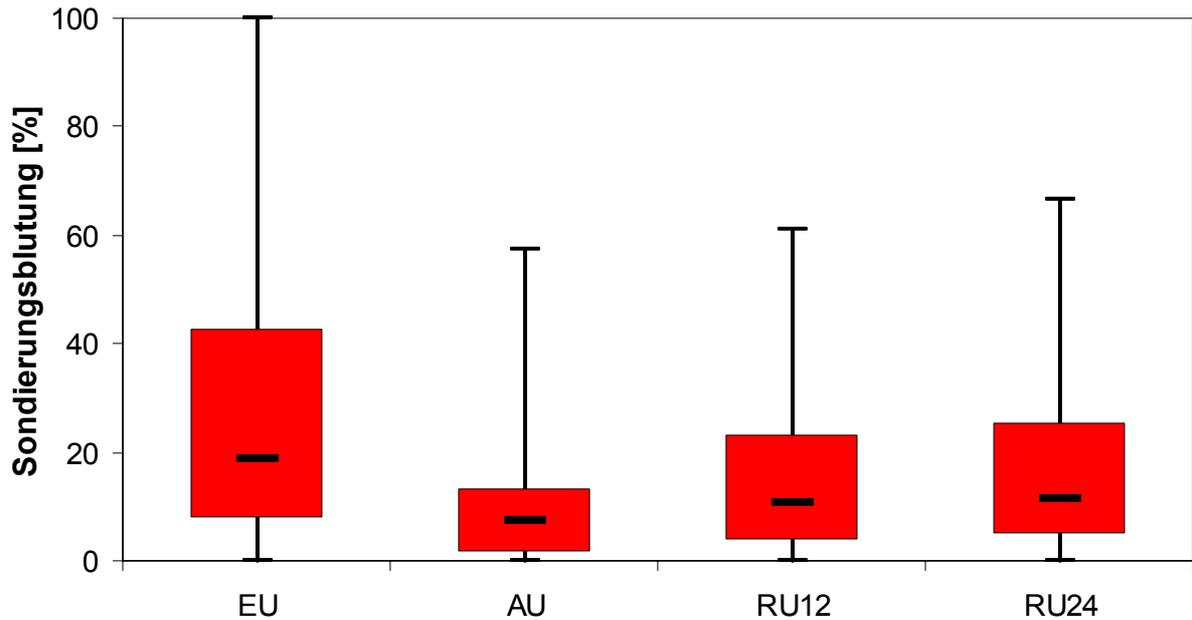


Abbildung 9: Durchschnittlicher Attachmentlevel (n=47).

Abbildung 9 zeigt die durchschnittlichen Attachmentlevels über die einzelnen Zeitpunkte hinweg. Der Attachmentlevel sinkt zwischen den Zeitpunkten EU und AU (der Median 2,99 mm auf 2,6 mm, das Maximum von 7,83 mm auf 5,65 mm). In der Erhaltungstherapie (RU12 und RU24) blieben die durchschnittlichen Attachmentlevelwerte relativ konstant (Median 2,6 mm bzw. 2,7 mm), nur ein leichter Anstieg bei den Maximalwerten war zu verzeichnen (von 5,43 mm auf 6,27 mm).

Abbildung 10: Sondierungsblutung in % ( $n=47$ )

Die Abbildung 10 zeigt den Parameter Sondierungsblutung über die Zeit. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion der Sondierungsblutung zwischen der Eingangsuntersuchung und der Abschlussuntersuchung, sowohl in den Medianen von 18,81% zu 7,52% als auch in den Maximalwerten von 100% zu 57,57%. In der Erhaltungstherapie (RU12 und RU24) blieb die Sondierungsblutung auf einem gleichbleibenden Niveau. Dabei kam es zu einem leichten Wiederanstieg (Median 10,78% bzw. 11,33%), die Werte vor der Therapie wurden nicht mehr erreicht.

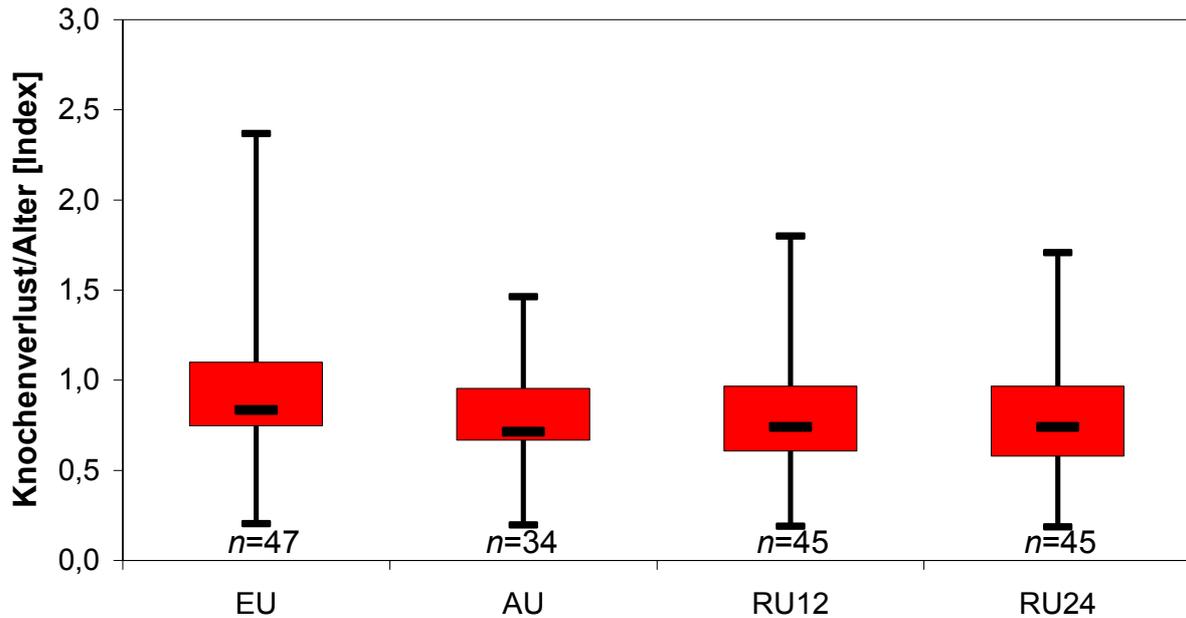


Abbildung 11: Wert für Knochenverlust bezogen auf das Alter, korrigiert nach Fällen ohne Extraktion

Abbildung 11 zeigt den Index für den Knochenverlust bezogen auf das Alter. Um eine fälschliche Verbesserung des Wertes durch eine eventuelle Extraktion eines Zahnes mit starkem Knochenverlust zu vermeiden, wurden Patienten, bei denen zwischen den einzelnen Zeitabschnitten Zähne extrahiert wurden, ausgeschlossen. Es wurde der Wert zur Eingangsuntersuchung für alle Patienten berücksichtigt (n=47). Zur AU konnten nur 34 Patienten berücksichtigt werden, da hier 13 Patienten Zähne verloren hatten. Zu den Zeitpunkten RU12 und RU24 blieb die Patientenzahl mit 45 gleich. Der BL/A Wert verbessert sich in der parodontalen Therapie (EU-AU) leicht (Median 0,83 zu 0,73, bzw. die Maxima von 2,37 zur EU über 1,63 bei der AU), um später in der Erhaltungstherapie stabil zu bleiben (Median 0,74 bzw. 0,75 Maxima jeweils bei 1,8).

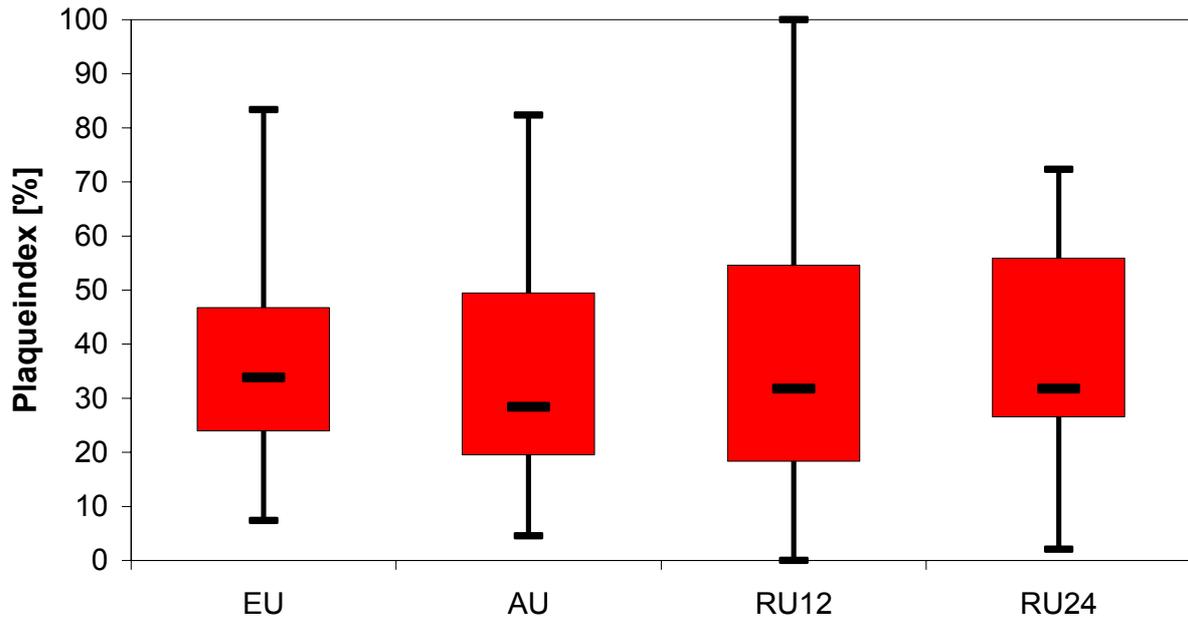


Abbildung 12: Plaqueindex in Prozent (n=47).

Abbildung 12 zeigt die Plaqueindizes zu den verschiedenen Zeitpunkten in Prozent. Man erkennt, dass die Plaqueindizes sich zu diesen vier unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten kaum voneinander unterscheiden. Die Mediane betragen zur EU 33,82%, zur AU 28,41%, zur RU12 31,73% und zur RU24 34,38%.

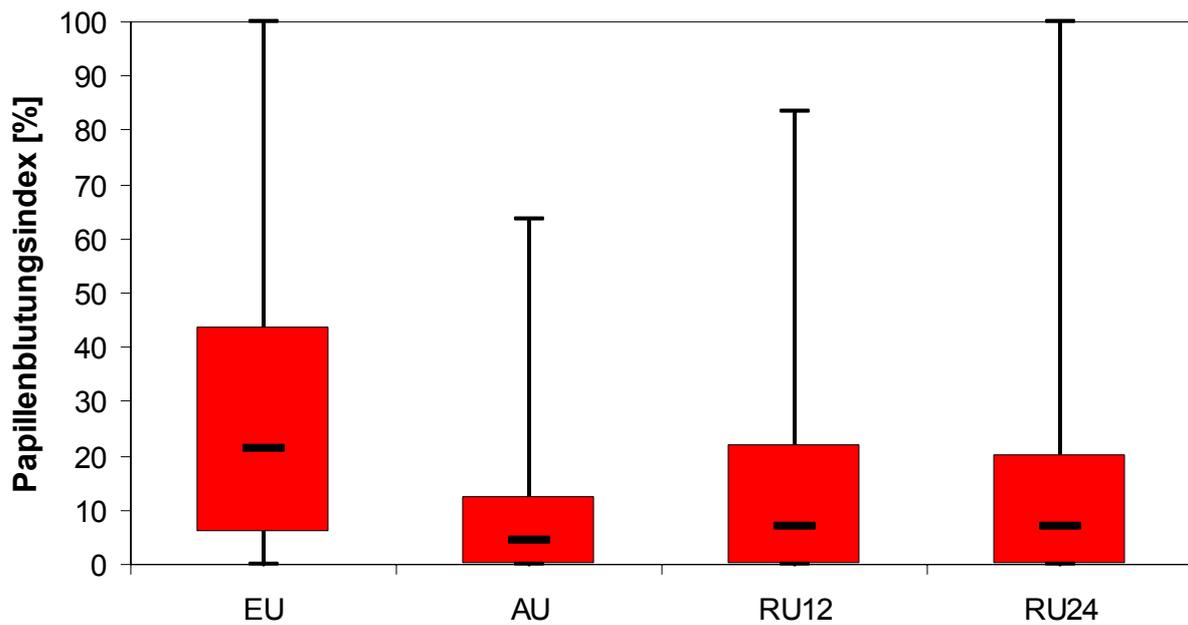


Abbildung 13 Papillenblutungsindex in Prozent (n=47).

Abbildung 13 zeigt die Papillenblutungsindizes über die Zeit.

Im Verlauf der parodontalen Therapie kommt es zu einer starken Reduktion des PBI, die sich in einer Reduktion des Medians von 21,43% auf 4,55% zur AU ausdrückt. Im Recall (RU12, RU24) steigt dieser Wert leicht auf 7,14% bzw. 7,69%. Der Maximalwert steigt jedoch zum Zeitpunkt RU24 wieder auf die ursprünglichen 100%.

## 5.2. Einteilung in die Risikogruppen

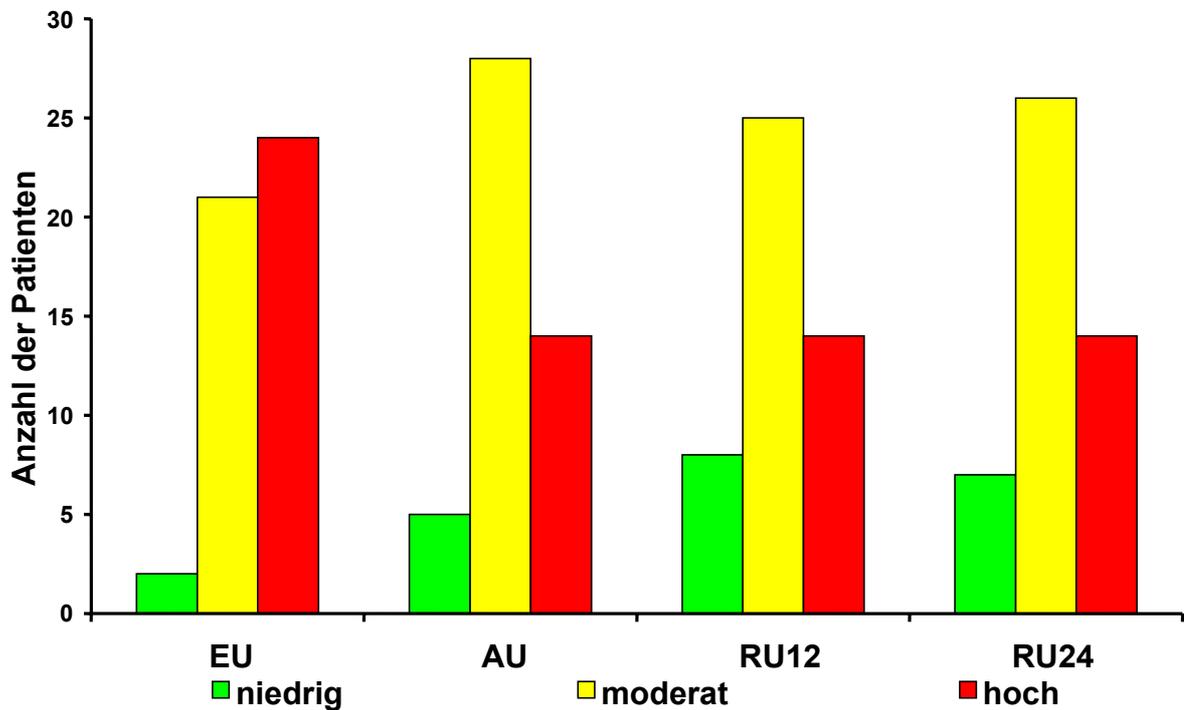


Abbildung 14: Verteilung der Patienten in die verschiedenen Risikogruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Patienten in den Risikogruppen nach Lang et al. (2003). Zur Eingangsuntersuchung (EU) befinden sich die meisten der 47 Patienten im moderaten bis hohen Risiko (21 bzw. 24 Patienten). Dieses Bild ändert sich im Verlauf der aktiven Parodontaltherapie (EU-AU). Die Gruppe der Patienten mit einem hohen Risiko nimmt um 10 Patienten auf 14 Patienten ab. Gleichzeitig steigen die Gruppen mit niedrigem bzw. moderatem Risiko auf 5 bzw. 28 Patienten. Die Gruppe im mittleren Risikobereich bleibt auch im weiteren Verlauf der Erhaltungstherapie (RU12, RU24) die Gruppe mit den meisten Patienten: 25 bzw. 26 Patienten. Im niedrigen Risiko kommt es zum Zeitpunkt RU12 zu einem weiteren Anstieg auf 8 Patienten. Dieser Wert bleibt auch nach einem Jahr relativ konstant (7 Patienten). Kaum Veränderungen zeigen sich auch im hohen Risikobereich, dem während der Erhaltungstherapie weiterhin 14 Patienten angehören.

### 5.3. Ergebnisse der IL-1 Genotypisierung

#### 5.3.1. PCR Produktanalyse des IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T Polymorphismus

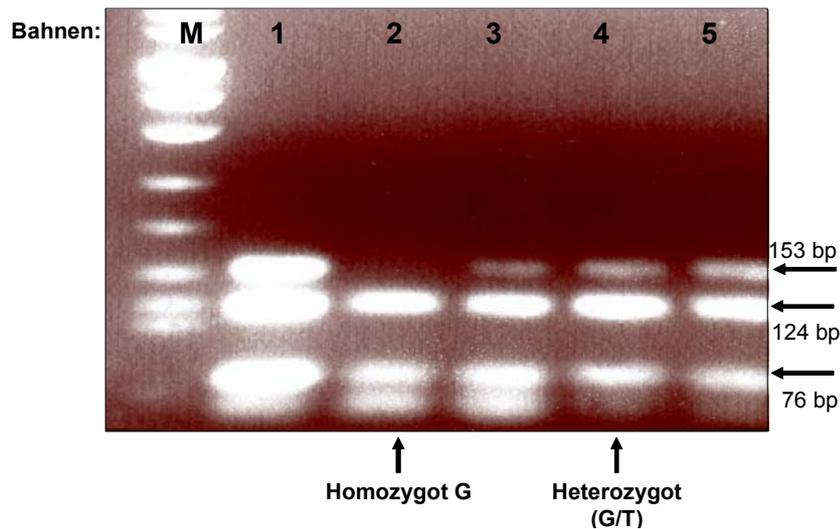


Abbildung 15: Gelbild (Ethidiumbromidfluoreszenz) von 5 DNA Proben (Bahnen 1-5), die mit PCR mittels allelspezifischen Primern amplifiziert wurden. Die PCR Produkte wurden in 2%igen Agarosegel getrennt. M=0,019-1,11 kbp DNA Molekulargewichtsmarker (Boehringer, Mannheim Deutschland). In der äußersten linken Bahn (M) ist der Gewichtsmarker sichtbar, anhand dessen die PCR-Produkte entsprechend der Basenpaar-Größen (bp) analysiert werden können. An der Position G(+4845)-T sind die charakteristischen Banden 153 bp, 124 bp und 76 bp gekennzeichnet und exemplarisch Ergebnisse mit homozygot für das Allel G und heterozygotem Genotyp (G/T) vorgestellt.

### 5.3.2. PCR Produktanalyse des IL-1 $\beta$ C(+3954)-T Polymorphismus

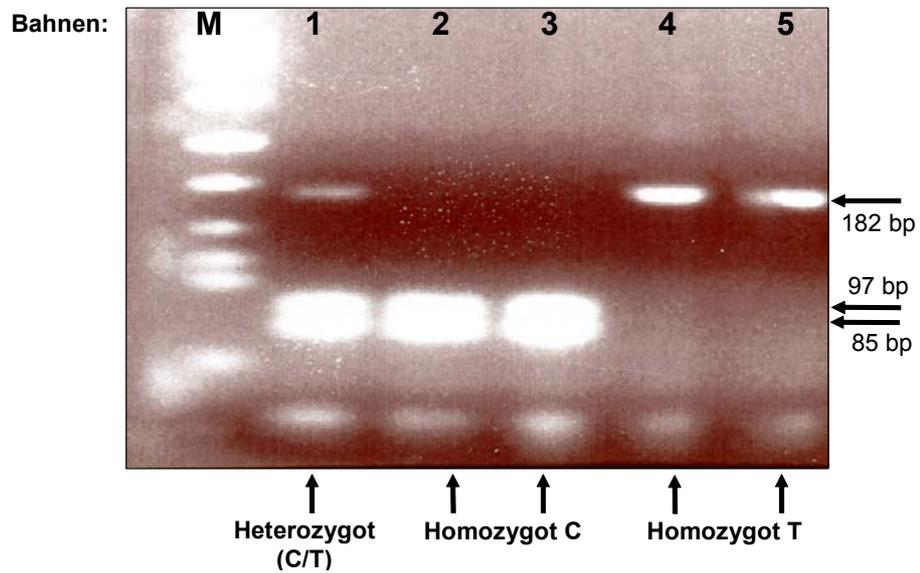


Abbildung 16: Fünf DNA Proben (Bahnen 1-5) die mittels PCR allelspezifischen Primern amplifiziert wurde. Die PCR Produkte wurden in 2%igen Agarosegel getrennt. M = 0,019-1,11 kbp DNA Molekulargewichtsmarker (Boehringer, Mannheim Deutschland). Auf dem Foto sind die charakteristischen Banden mit 182 bp, 97 bp und 85 bp deutlich gemacht und auch hier als Beispiele die verschiedenen Genotypen ausgewiesen.

### 5.3.3. Verteilung des IL-1 Genotyps

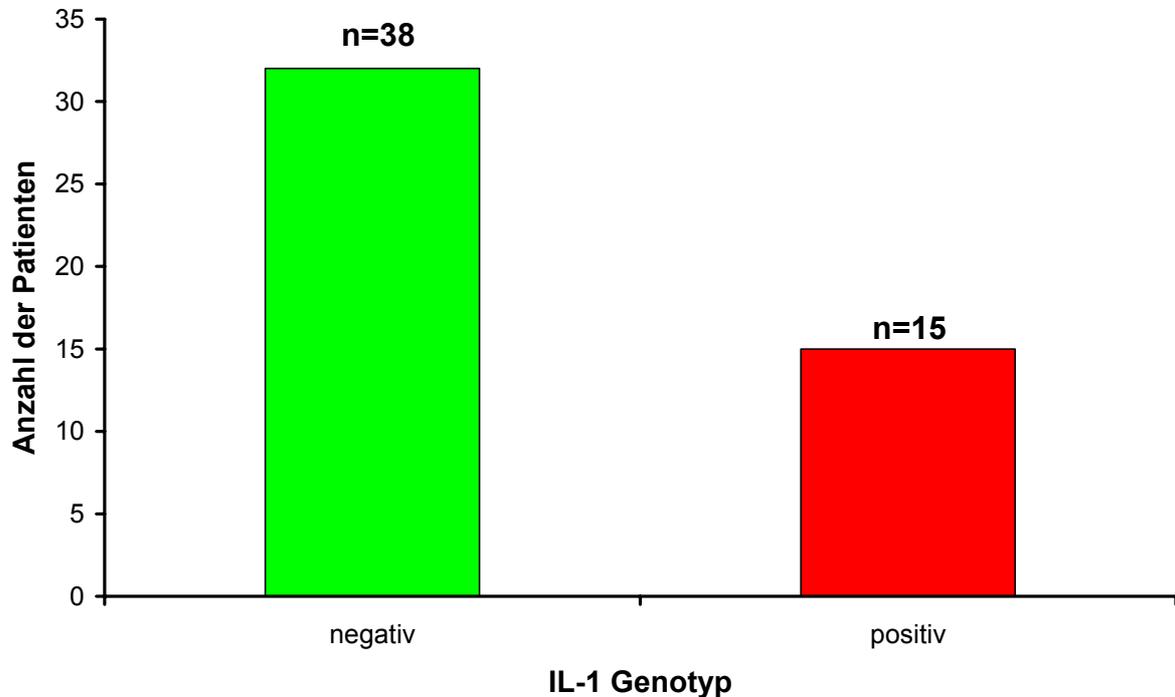


Abbildung 17: Verteilung des IL-1 Genotyps (IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T + 1 $\beta$  C(+3954)-T)

Abbildung 17 zeigt, dass 68% der Patienten negativ und 32% positiv für den getesteten komplexen IL-1 Polymorphismus (d. h. mindestens heterozygot für IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T + 1 $\beta$  C(+3954)-T) waren.

Die Genotypen wurden folgendermaßen definiert: Der IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T Polymorphismus lieferte das Ergebnis 2,2, wenn der Genotyp \*T\*T vorlag. Damit gilt der Patient als homozygot positiv. Lag Genotyp \*G\*G vor und damit das Ergebnis 1,1 galt der Patient als homozygot negativ und beim Genotyp \*G\*T heterozygot mit dem Ergebnis 1,2.

Analog gilt für den IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus beim Genotyp \*T\*T homozygot positiv und das Ergebnis lautet 2,2. Beim Genotyp \*C\*C ergibt sich homozygot negativ bzw. 1,1 und beim Genotyp \*C\*T heterozygot mit 1,2.

Die beiden Polymorphismen werden kombiniert betrachtet: Dabei gilt, dass ein Patient als „IL-1 positiv“ bezeichnet wird, wenn er zumindest für beide Polymorphismen heterozygot genotypisiert wurde.

#### **5.4. Einfluss der verschiedenen Parameter bei der Risikoevaluation mittels logistischer Regressionsanalyse**

In den folgenden Abbildungen werden diese Ergebnisse in Form von Diagrammen illustriert. Dabei entspricht das untere Ende des Balkens der unteren Grenze des 95% Konfidenzintervalls, entsprechend das obere Ende der oberen Grenze. Der Strich innerhalb jedes Balkens entspricht der jeweiligen Odds Ratio. Signifikanzen wurden mit „\*“ markiert. Die „1“ (d.h. kein Einfluss auf die abhängige Variable) wurde mit einer roten Linie gekennzeichnet.

Teilt man den Parameterschätzer für einen Regressionskoeffizienten durch seinen Standardfehler, so ist die entstehende Prüfgröße unter der Hypothese, dass der entsprechende Regressionskoeffizient den Wert Null hat, asymptotisch standardnormalverteilt. Das Quadrat dieses Ausdrucks ist dann  $\chi^2$ -verteilt (Wald Chi-Square). Mit Odds Ratio (OR) wird die Auswirkung einer Exposition gegenüber einem vermuteten Risikofaktor geschätzt. Das Maß gibt anschaulich an, wie viel häufiger das Erkrankungsrisiko im Vergleich zu einer Referenzstichprobe ist (Köhler 2004).

Die abhängige Variable klinisches Attachmentlevel wurde am Median dichotomisiert und die Odds ratio auf Werte unterhalb des Medians berechnet.

Tabellarisch wurden das Wald Chi Quadrat (Wald  $\chi^2$ ), die Odds Ratio, das 95% Konfidenzintervall (95% CI) und der zugehörige p-Wert erfasst.

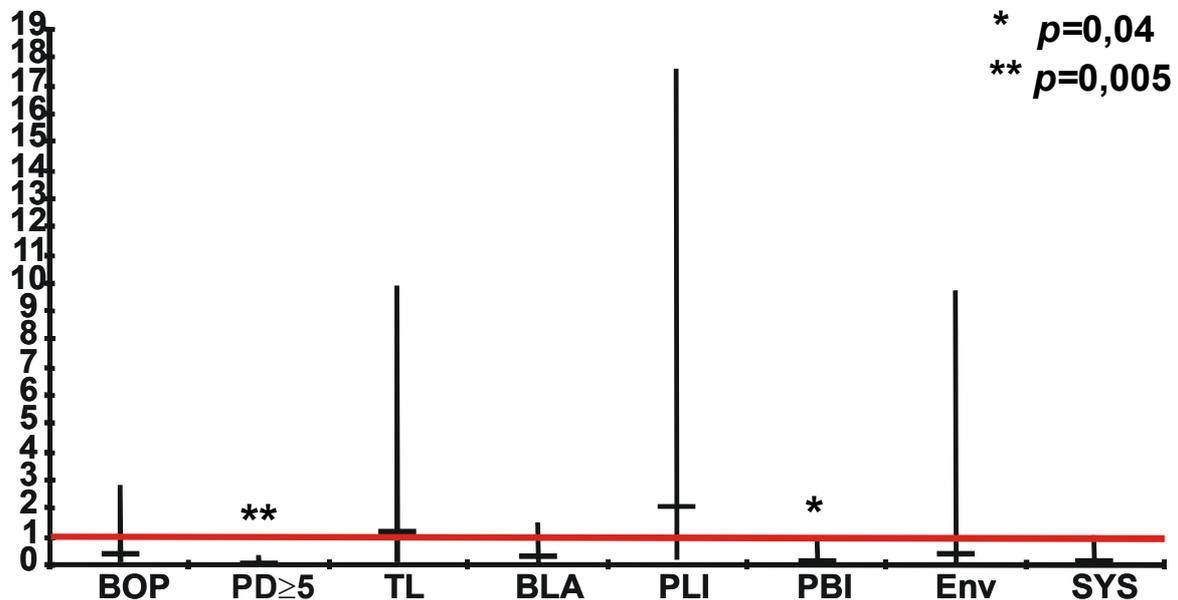


Abbildung 18: Ausgangswerte der Risikoanalyse plus PLI und PBI mit CAL als abhängige Variable

BOP: Blutung auf Sondierung; PD  $\geq 5$ mm: Anzahl der Taschen  $\geq 5$ mm in Prozent; TL: Zahnverlust; BLA: Knochenverlust bezogen auf das Alter als Index; PLI: Plaqueindex; PBI: Papillenblutungsindex; Env: Umweltfaktoren (Rauchen); Sys: Systemische und genetische Faktoren; CAL: klinisches Attachmentlevel

Tabelle 7: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	p
BOP	0,8682	0,38	[0,05 ; 2,84]	0,35
PD > 5mm [%]	<b>7,5854</b>	<b>0,02</b>	[0,00 ; 0,34]	<b>0,005</b>
Zahnverlust	0,0101	1,11	[0,12 ; 9,93]	0,91
Knochenverlust/Alter	2,2572	0,23	[0,03 ; 1,5]	0,13
PLI	0,3883	1,99	[0,22 ; 17,6]	0,53
PBI	<b>3,9512</b>	<b>0,11</b>	[0,01 ; 0,97]	<b>0,04</b>
Umweltfakt.	0,3314	0,38	[0,01 ; 9,76]	0,56
System. Fakt	3,6428	0,06	[0,00 ; 1,07]	0,05

Bei der Analyse der Ausgangswerte der Risikoanalyse zuzüglich PLI und PBI zeigen die Parameter PD  $\geq 5$ mm und PBI einen statistisch signifikanten Einfluss. Die systemischen Faktoren erreichen keinen signifikanten Beitrag. Auch alle anderen Parameter zeigen unter diesen Bedingungen keinen Beitrag zu der Risikoevaluation.

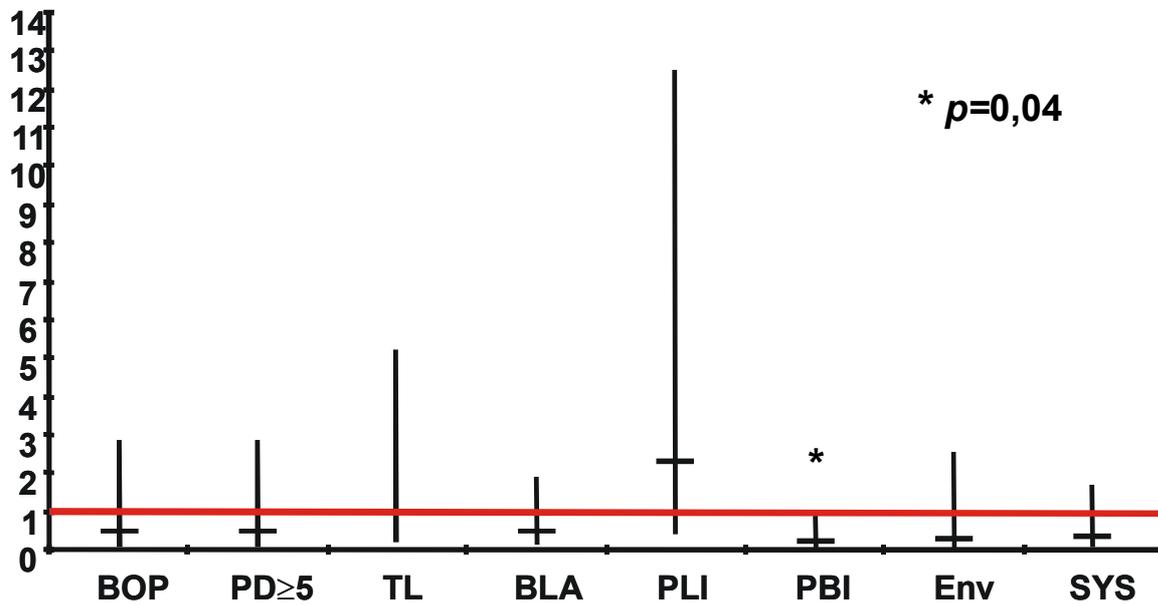


Abbildung 19: Ausgangswerte der Risikobeurteilung plus PLI und PBI mit der Differenz des CAL zwischen Eingangsuntersuchung und Abschlussuntersuchung als abhängige Variable.

Tabelle 8: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	p
BOP	0,6691	0,47	[0,05 ; 2,84]	0,41
PD > 5mm	0,8002	0,46	[0,08 ; 2,87]	0,37
Zahnverlust	0,0001	0,99	[0,19 ; 5,24]	0,99
Knochenverlust/Alter	1,0878	0,48	[0,12 ; 1,92]	0,30
PLI	0,8855	2,27	[0,41 ; 12,47]	0,35
PBI	<b>3,9401</b>	<b>0,18</b>	[0,03 ; 0,98]	<b>0,047</b>
Umweltfakt.	1,4163	0,24	[0,02 ; 2,51]	0,23
System. Fakt	1,8270	0,31	[0,06 ; 1,70]	0,17

Abbildung 19 zeigt, dass der PBI einen statistisch eindeutigen Beitrag zur Risikoanalyse lieferte ( $p=0,04$ ). Weitere Signifikanzen traten nicht auf.

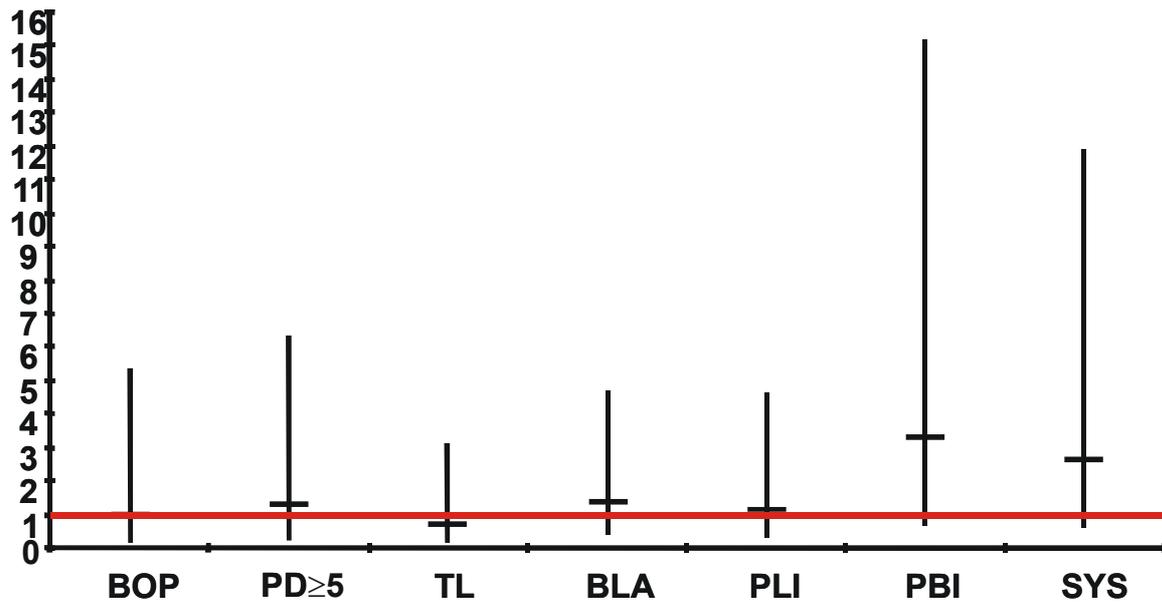


Abbildung 20: Ausgangswerte der Risikobeurteilung korrigiert für den Faktor Rauchen mit PLI und PBI mit der Differenz des CAL zwischen Abschlussuntersuchung und Recall nach 12 Monaten als abhängige Variable.

Tabelle 9: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	p
BOP	0,0018	0,96	[0,17 ; 5,33]	0,97
PD > 5mm	0,0793	1,26	[0,25 ; 6,30]	0,78
Zahnverlust	0,2135	0,70	[0,16 ; 3,12]	0,64
Knochenverlust/Alter	0,1759	1,31	[0,37 ; 4,66]	0,67
PLI	0,0392	1,15	[0,29 ; 4,59]	0,84
PBI	2,2168	3,24	[0,69 ; 15,20]	0,14
System. Fakt	1,5175	2,60	[0,57 ; 11,93]	0,21

Abbildung 20 zeigt, dass der Parameter Rauchen wegen zu geringer Fallzahl ausgeschlossen wurde. Keiner der Parameter lieferte in dieser Konstellation einen statistisch eindeutigen Beitrag.

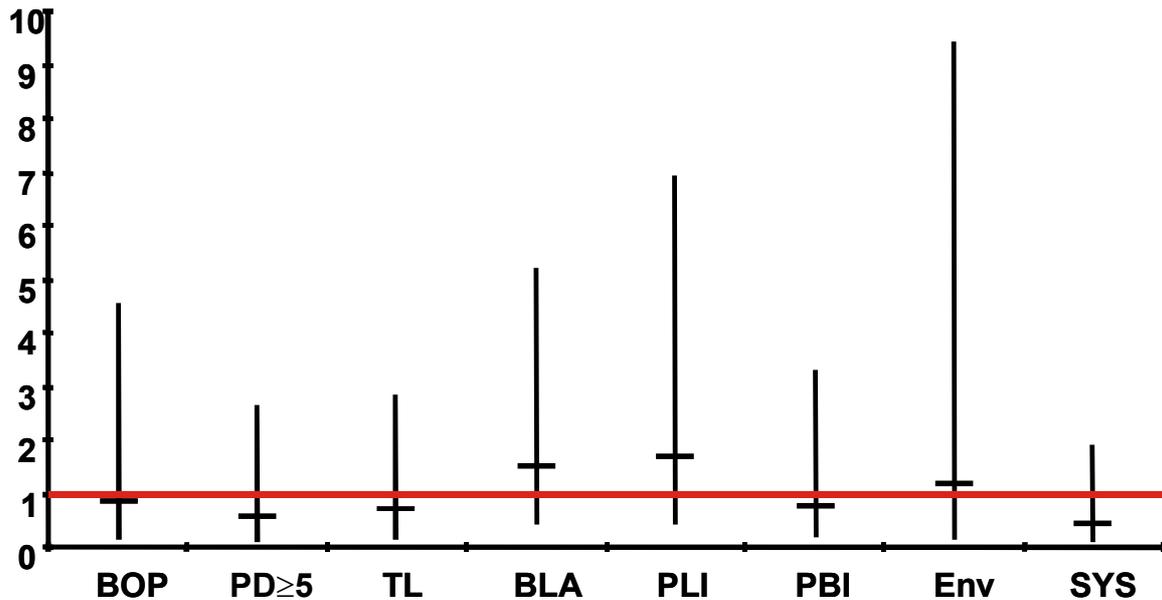


Abbildung 21: Ausgangswerte der Risikobeurteilung plus PLI und PBI mit der Differenz des CAL zwischen Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 24 Monaten als abhängige Variable.

Tabelle 10: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	p
BOP	0,0411	0,84	[0,16 ; 4,56]	0,84
PD > 5mm	0,5625	0,54	[0,11 ; 2,67]	0,45
Zahnverlust	0,2789	0,68	[0,16 ; 2,84]	0,60
Knochenverlust/Alter	0,4133	1,50	[0,44 ; 5,19]	0,52
PLI	0,4749	1,66	[0,40 ; 6,95]	0,49
PBI	0,1406	0,75	[0,17 ; 3,32]	0,71
Umweltfakt.	0,0203	1,16	[0,14 ; 9,42]	0,89
System. Fakt	1,1886	0,44	[0,10 ; 1,93]	0,28

Es konnte bei keinem Parameter ein statistisch signifikanter Beitrag zur Krankheitsprogression gefunden werden.

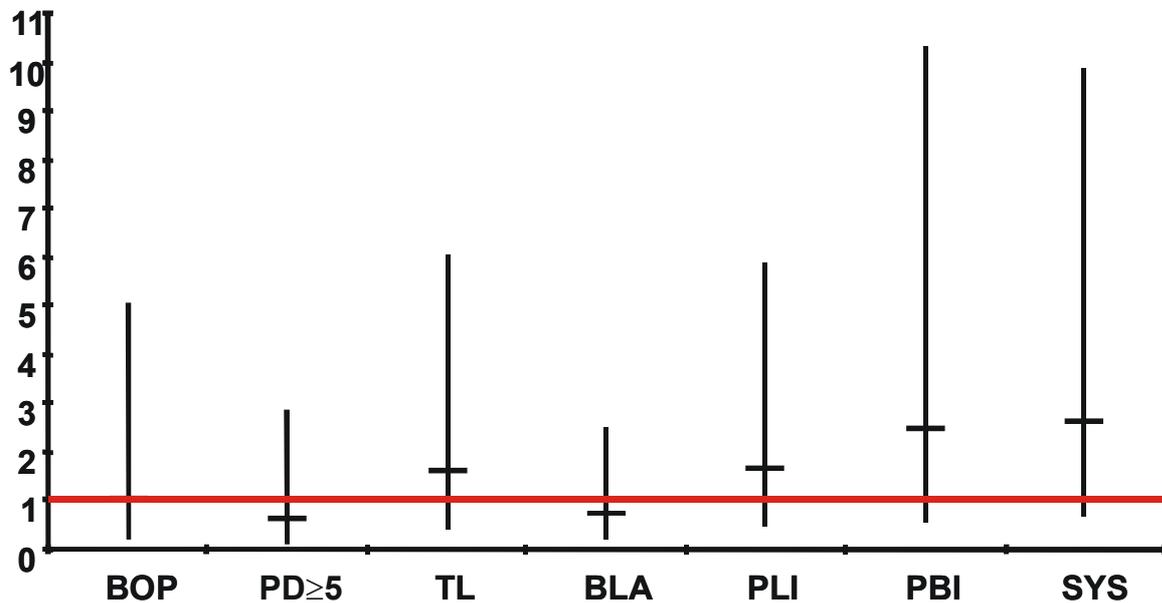


Abbildung 22: Risikoanalyseparameter korrigiert nach Rauchen plus PLI und PBI zur Abschlussuntersuchung mit der Differenz des CAL zur Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 12 Monaten als abhängige Variable

Tabelle 11: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i>
<b>BOP</b>	0,0001	1,00	[0,20 ; 5,04]	0,99
<b>PD &gt; 5mm</b>	0,4306	0,59	[0,12 ; 2,87]	0,51
<b>Zahnverlust</b>	0,5029	1,61	[0,43 ; 6,03]	0,48
<b>Knochenverlust/Alter</b>	0,2605	0,72	[0,21 ; 2,53]	0,61
<b>PLI</b>	0,5673	1,64	[0,45 ; 5,89]	0,45
<b>PBI</b>	1,5023	2,46	[0,58 ; 10,36]	0,22
<b>System. Fakt</b>	1,9323	2,59	[0,68 ; 9,88]	0,16

Abbildung 22 zeigt, dass zu diesem Zeitpunkt kein Parameter einen eindeutigen Beitrag zur Risikoanalyse hatte.

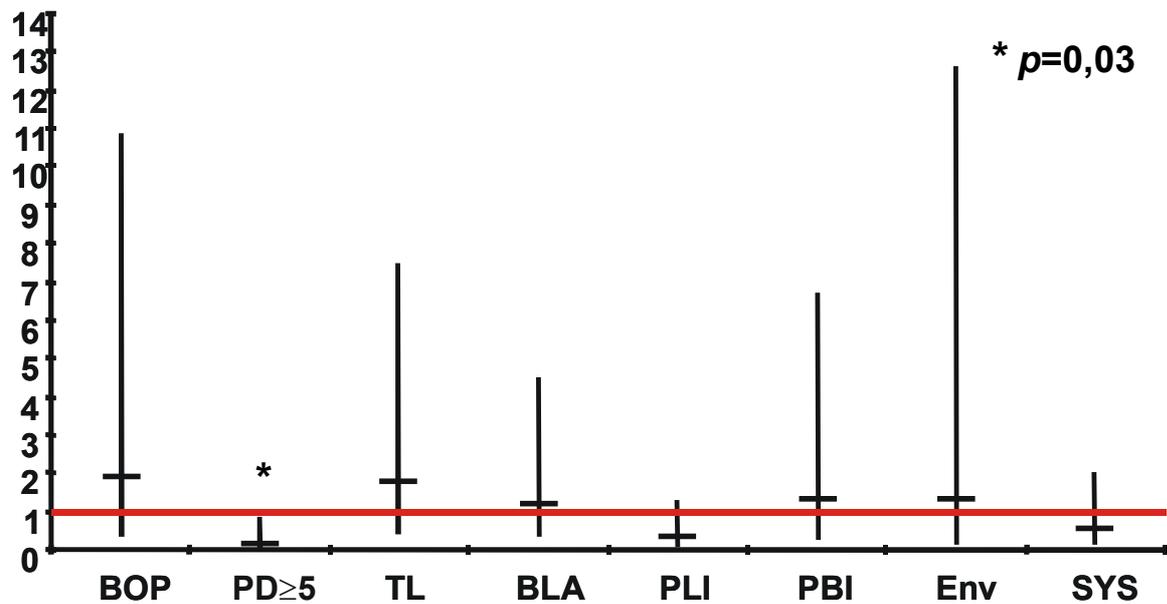


Abbildung 23: Abschlussuntersuchungswerte plus PLI und PBI mit der Differenz des CAL zwischen Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 24 Monaten als abhängige Variable.

Tabelle 12: Einzelwerte

Parameter	Wald $\chi^2$	Odds Ratio	95% CI	P
BOP	0,4770	1,86	[0,32 ; 10,90]	0,49
PD > 5mm	4,6572	0,14	[0,02 ; 0,83]	<b>0,03</b>
Zahnverlust	0,6107	1,78	[0,42 ; 7,50]	0,43
Knochenverlust/Alter	0,0456	1,16	[0,30 ; 4,50]	0,83
PLI	2,5559	0,32	[0,08 ; 1,29]	0,11
PBI	0,1218	1,33	[0,27 ; 6,69]	0,73
Umweltfakt.	0,0599	1,33	[0,14 ; 12,62]	0,81
System. Fakt	0,9490	0,49	[0,12 ; 2,05]	0,33

Abbildung 23 zeigt die logistische Regressionsanalyse der Parameter zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung mit der Differenz des CAL zwischen der Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 24 Monaten. Hierbei lieferte wiederum der Parameter PD $\geq$ 5 einen statistisch signifikanten Beitrag zur Krankheitsprogression ( $p=0,03$ ). Weitere Parameter waren nicht statistisch eindeutig.

### **5.5. Die Parameter in Assoziation mit dem IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T und IL-1 $\beta$ C(+3954)-T Polymorphismus**

Die folgenden Abbildungen stellen die Differenzen der erhobenen klinischen Parameter zwischen Eingangs- und Abschlussuntersuchung (EU-AU) sowie zwischen Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 12 (AU-RU12) bzw. nach 24 Monaten (AU-RU24) dar. Wie bereits erwähnt, wurden in Anlehnung an Kornman et al. (Kornman et al. 1997) alle diejenigen Patienten als IL-1 Genotyp positiv bezeichnet, die zumindest für beide Polymorphismen (IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T) heterozygot für das Allel 2 sind. Die gezeigten Differenzen wurden nach IL-1 Polymorphismus positiven und negativen Patienten separiert. Die Daten wurden mittels des Mediantests und des Mann-Whitney-U-Test analysiert. Zur Darstellung wurden wiederum Boxplots, wie bereits vorher beschrieben, verwendet. Das „\*“ symbolisiert eine statistische Signifikanz. Die einzelnen Ergebnisse der Tests können den Tabellen 11 bis 13 im Kapitel 5.5.8 entnommen werden.

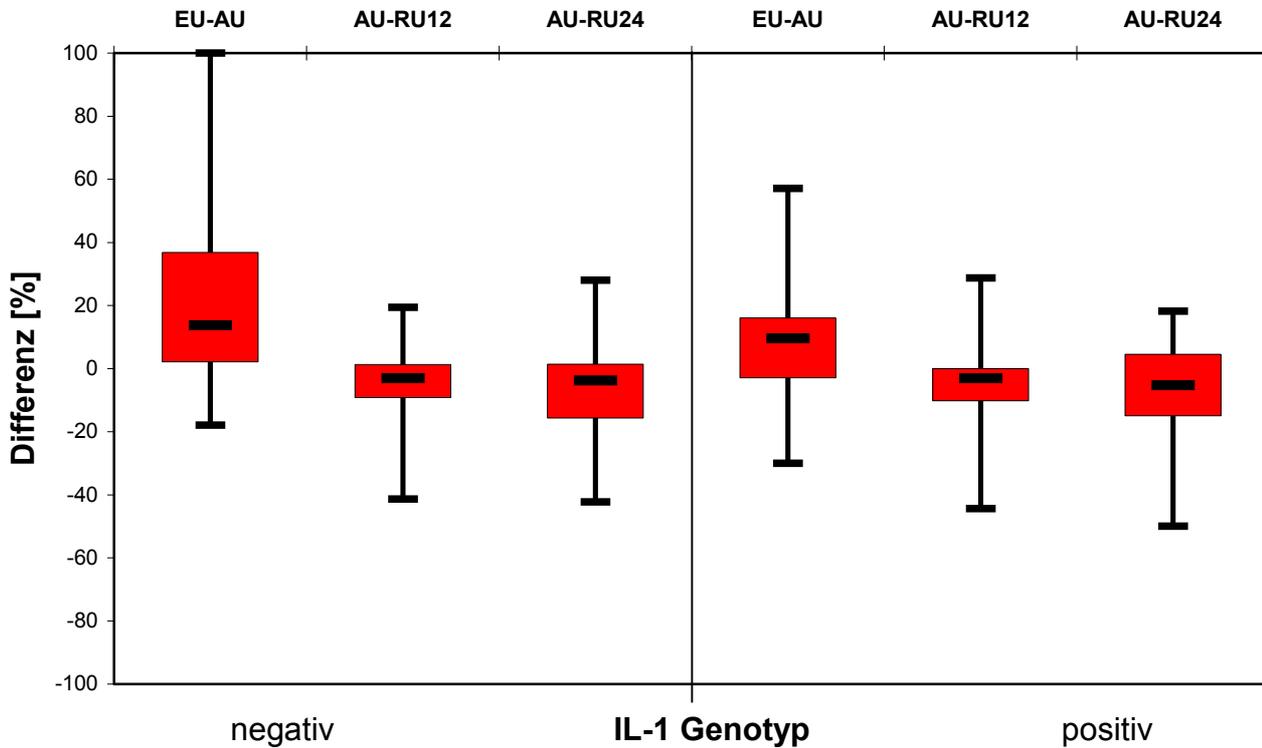


Abbildung 24: Differenzen der Sondierungsblutung zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus

Die Sondierungsblutung (BOP) verbesserte sich während der aktiven parodontalen Therapie (EU-AU) sowohl für die IL-1 positiven als auch die IL-1 negativen Patienten (Median 13,7% bzw. 9,7%). In der Erhaltungstherapie stieg die BOP wieder leicht an, der Median im Intervall AU-RU12 betrug sowohl für IL-1 positiven als auch IL-1 negativen -3,7%. Dieses Ergebnis blieb in der Folge relativ stabil. Für den Zeitintervall AU-RU24 betrug der Median für IL-1 negative -3,8% und für IL-1 positive -5,3%. Somit lässt sich erkennen, dass die Patienten mit positivem IL-1 Polymorphismus sowohl im Intervall der aktiven Parodontaltherapie als auch in der Erhaltungstherapie nach 2 Jahren einen leicht höheren Sondierungsblutungswert aufwiesen. Im Vergleich zu den IL-1 negativen Patienten war dieser Wert aber zu keinem Zeitpunkt eindeutig verschieden.

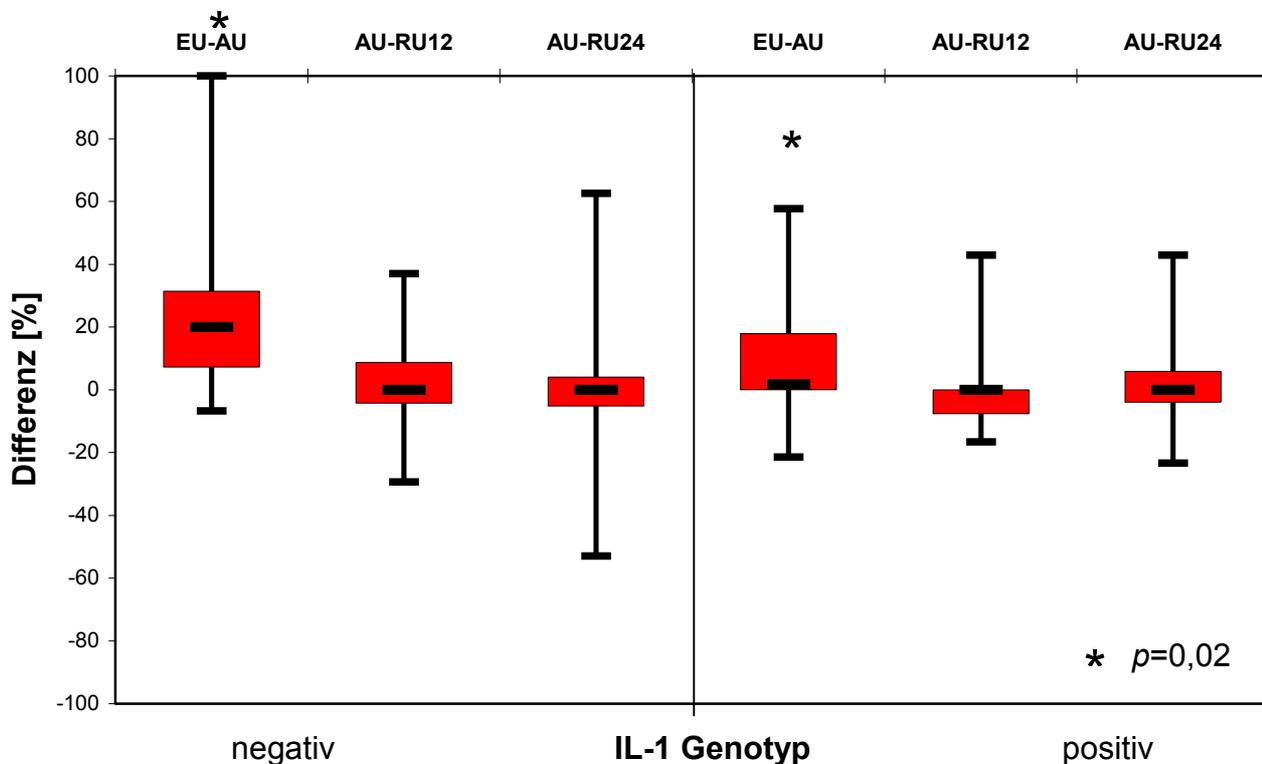


Abbildung 25: Differenz der Sondierungstiefen  $\geq 5$ mm in Prozent zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Werte in Prozent der Gesamtzahl der Sondierungsstellen angegeben.

Wie bei der Sondierungsblutung zeigten auch die Differenzen in der Anzahl der Taschen mit Sondierungstiefen  $\geq 5$ mm eine Verbesserung während der aktiven parodontalen Therapie (EU-AU) sowohl für die IL-1 positiven als auch die IL-1 negativen Patienten. Während der aktiven parodontalen Therapie nahm die Zahl der Stellen  $\geq 5$  mm bei den IL-1 negativen Patienten (Median +20%) eindeutig stärker ab, als bei IL-1 positiven (Median +1,7%) ( $p=0,02$ ). Während der Erhaltungstherapie war kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen festzustellen, die Zahl der Stellen  $\geq 5$ mm veränderte sich in der Erhaltungstherapie kaum noch. Sowohl im Intervall AU-RU12 als auch im Intervall AU-RU24 betrug der Median für IL-1 negative und IL-1 positive 0%.

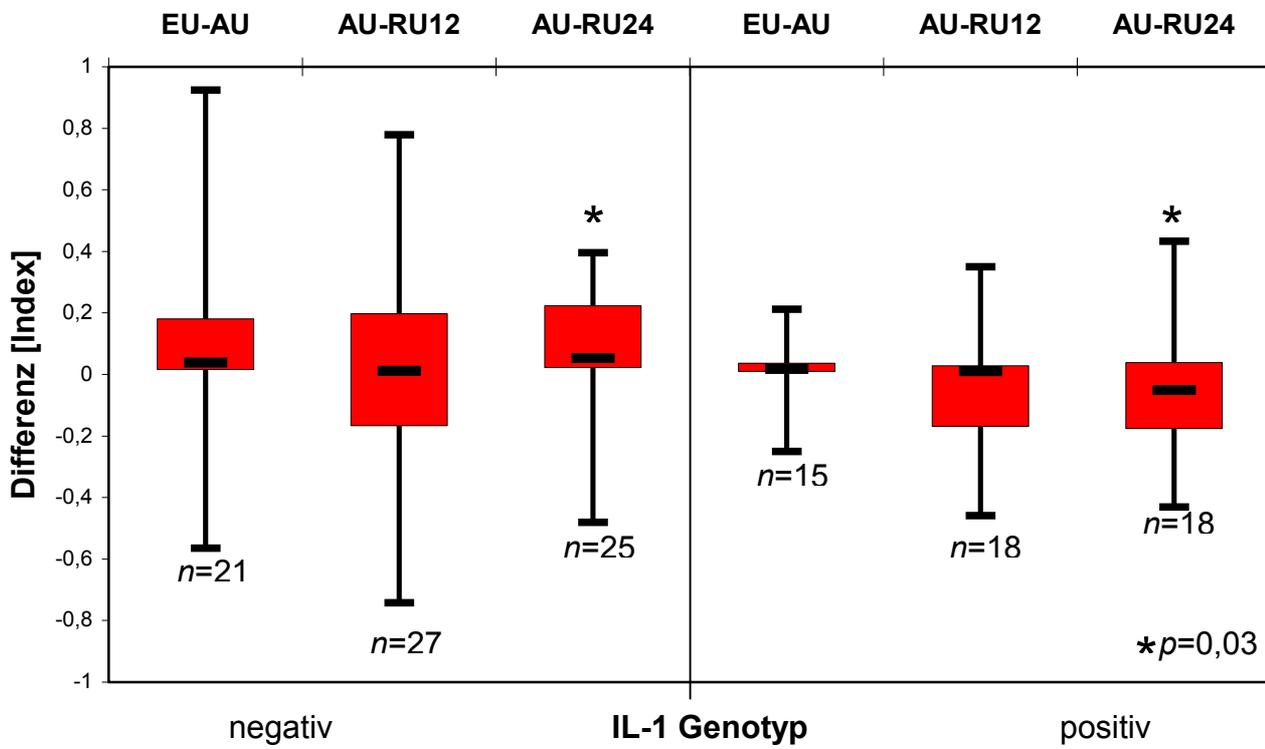


Abbildung 26: Differenz des Index Knochenverlust/Alter zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus bereinigt nach Patienten ohne Extraktion innerhalb der Zeitintervalle.

Die Differenzen des Indexes Knochenverlust bezogen auf das Alter zu den verschiedenen Zeitpunkten zeigten ähnliche Ergebnisse. Um eine fälschliche Verbesserung des Indexes durch extrahierte Zähne zu vermeiden (es wird immer die Stelle mit dem größten Knochenverlust bewertet), wurden alle Patienten, die in dem jeweiligen Zeitintervall Zähne verloren hatten, exkludiert.

Zu den Zeitpunkten nach der aktiven Parodontaltherapie (EU-AU) und nach 12 Monaten Erhaltungstherapie (AU-RU12) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen IL-1 positiven und IL-1 negativen Patienten feststellen. Jedoch hatten die Patienten mit positivem Testergebnis auf den IL-1 Polymorphismus im Zeitintervall zwischen dem Abschlussbefund und der Recalluntersuchung nach 24 Monaten (AU-RU24) mehr Knochen in Bezug auf das Alter verloren (Median = -0,051) als die IL-1 negativen Patienten (Median = 0,017) ( $p=0,053$ ).

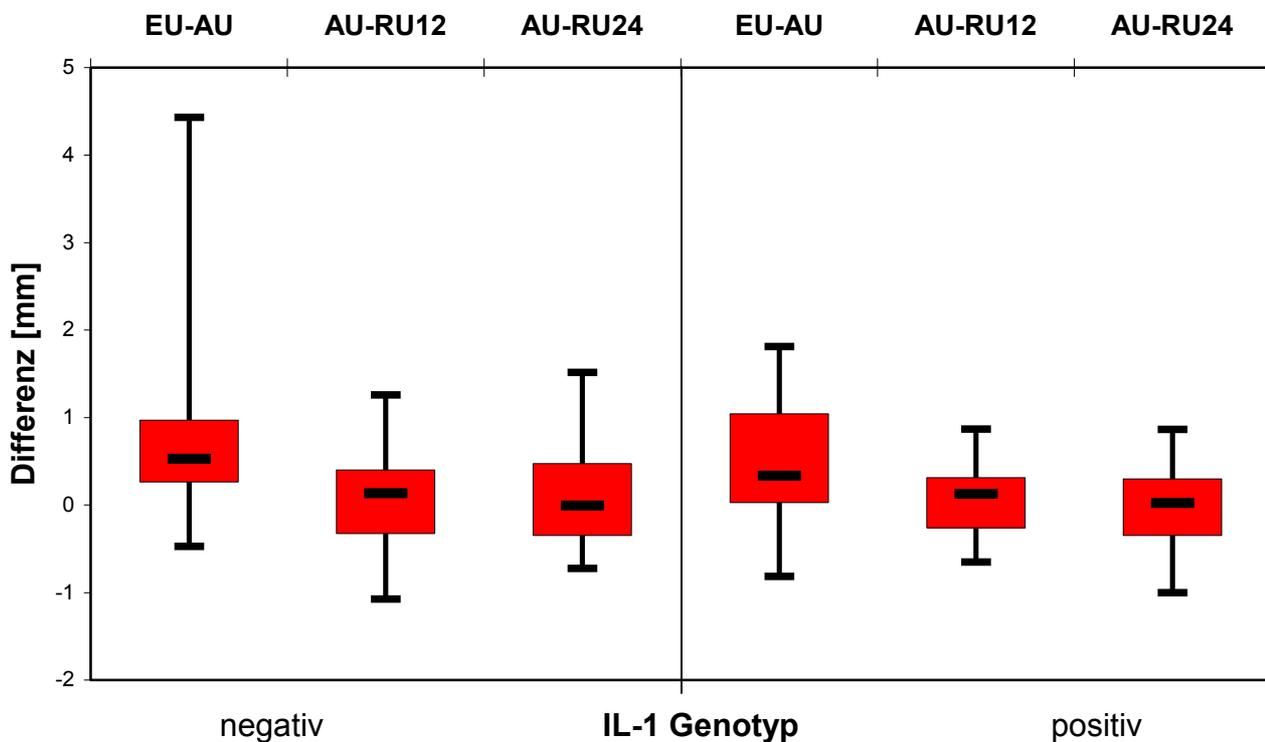


Abbildung 27: Differenzen der Mittelwerte der Sondierungstiefen zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus.

Die Sondierungstiefen reduzierten sich nach der aktiven Phase der parodontalen Therapie (EU-AU) bei IL-1 negativen Patienten geringfügig mehr als bei IL-1 positiven Patienten (Mediane 0,529 bzw. 0,337). Dies war jedoch noch kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Erhaltungstherapie blieben die Sondierungstiefen bei beiden Patientengruppen stabil (Mediane im Intervall AU-RU12 0,136 bzw. 0,129 und im Intervall AU-RU24 -0,007 bzw. 0,021).

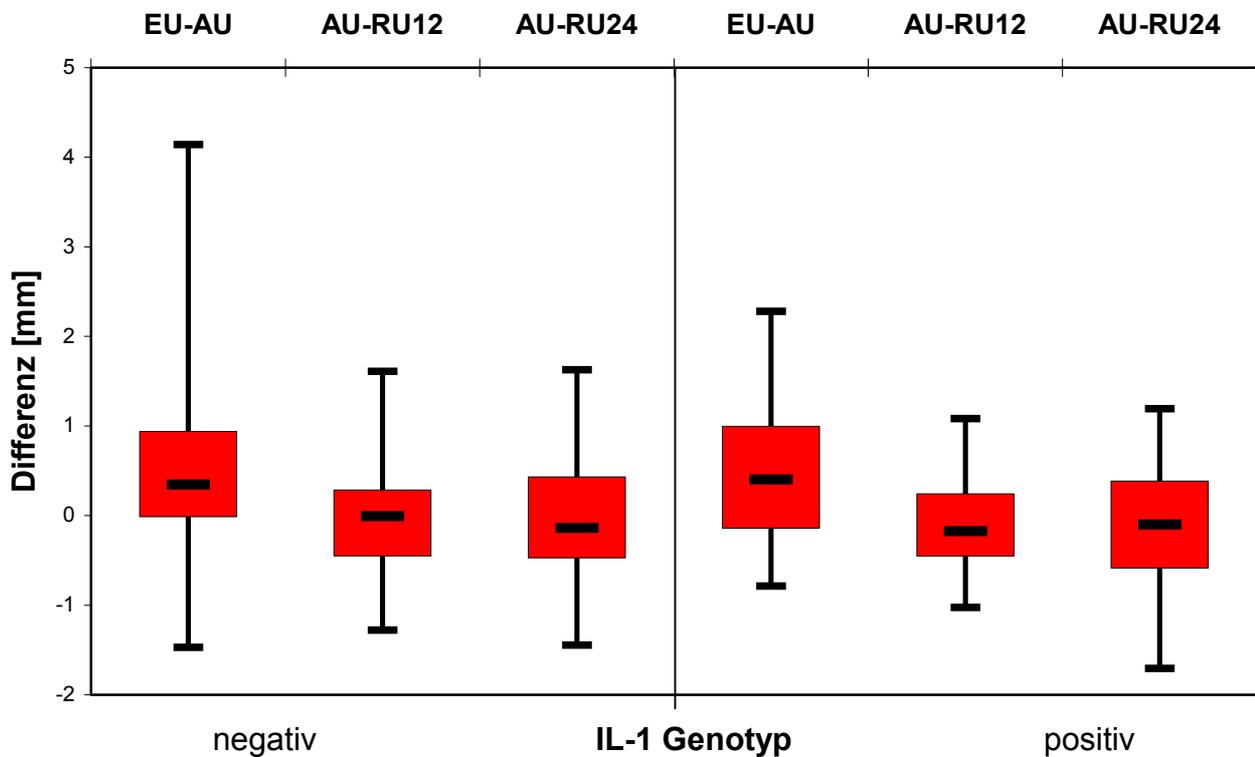


Abbildung 28: Differenzen der Mittelwerte der klinischen Attachmentlevel zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus.

Wie bei der Sondierungstiefe (PD) zeigten die Differenzen der Mittelwerte des klinischen Attachmentlevel (CAL) zu den verschiedenen Zeitintervallen ähnliche Ergebnisse. In beiden Gruppen zeigte sich eine Verbesserung des Parameters CAL nach der aktiven PAR-Therapie (EU-AU) und nach der Erhaltungstherapie nach 12 und 24 Monaten (AU-RU12 bzw. AU-RU24).

Zwischen den Differenzen der Mittelwerte des CAL bestand zu keinem Zeitpunkt ein statistisch eindeutiger Unterschied zwischen IL-1 negativen und IL-1 positiven Patienten.

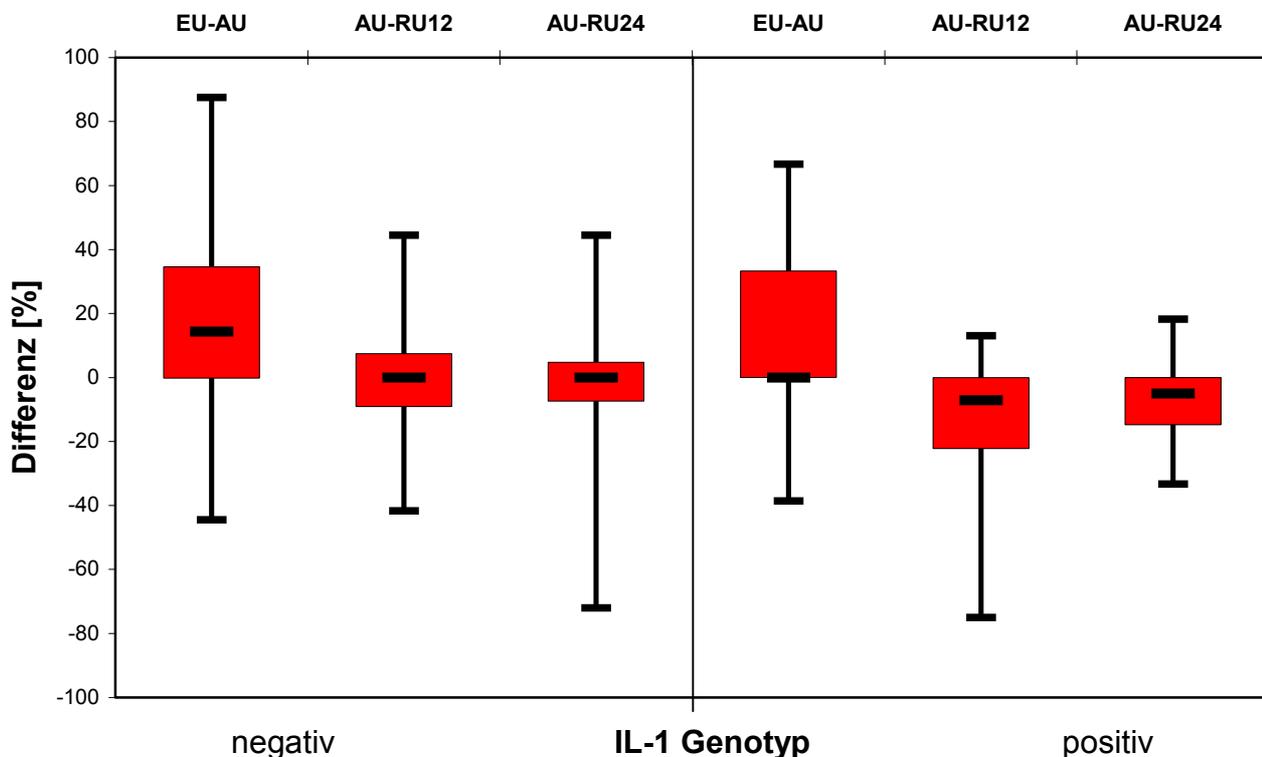


Abbildung 29: Differenzen der Papillenblutungsindizes (PBI) zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus.

Auch bei dem Ergebnis der Differenzen der Papillenblutungsindizes (PBI) zu den verschiedenen Zeitintervallen war eine deutliche Reduktion der Blutung im Intervall EU-AU und im Intervallen AU-RU12, d.h. nach Ende der aktiven PAR-Therapie und nach 12monatigem Recall, zu erkennen. IL-1 negative Patienten hatten mit 14,29 % einen etwas besseren Median als IL-1 positive Patienten, deren Median 0% betrug und damit kaum eine Veränderung zwischen den Zeitpunkten EU und AU aufwies. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

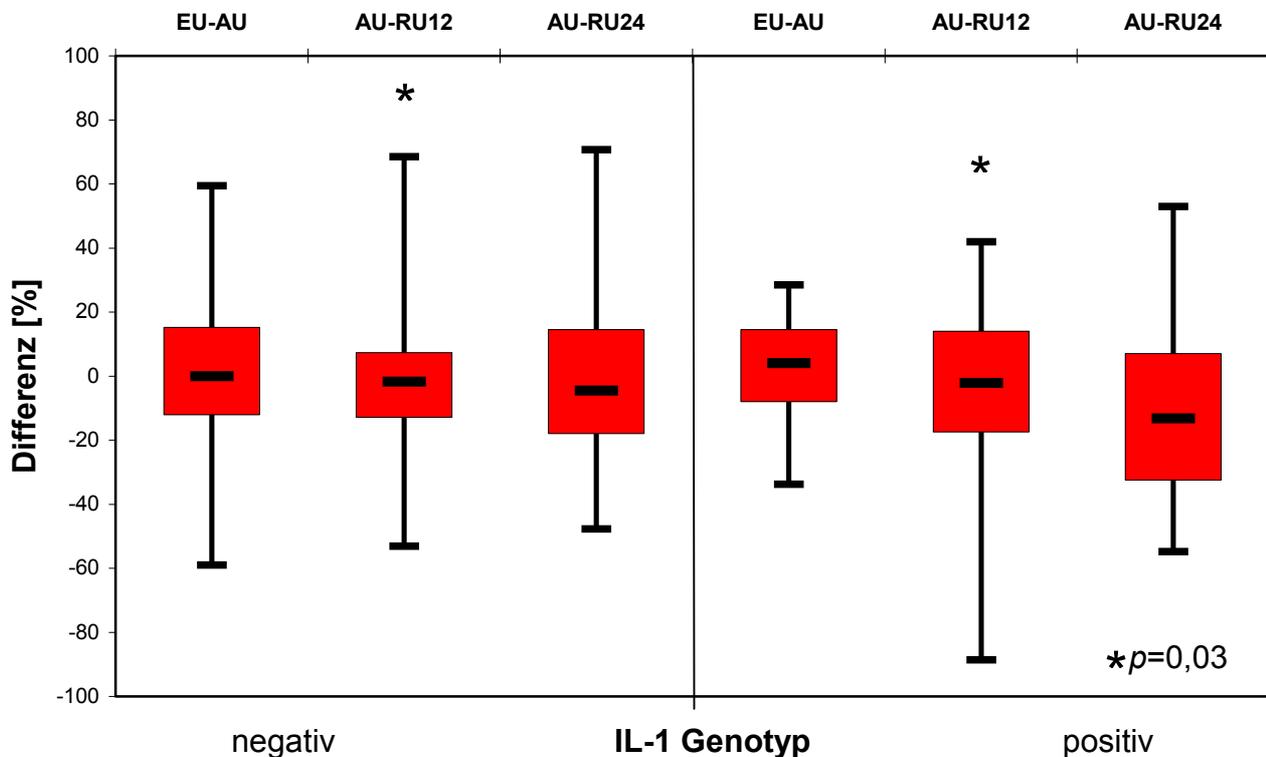


Abbildung 30: Differenz der Plaqueindizes (PLI) zu den verschiedenen Zeitintervallen getrennt nach IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus.

Bei den Differenzen des Plaqueindex zu den verschiedenen Zeitintervallen konnte für den Zeitintervall nach der Abschlussuntersuchung und dem Recall nach 12 Monaten (AU-RU12) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IL-1 negativen und IL-1 positiven Patienten festgestellt werden ( $p=0,03$ ). IL-1 negative Patienten wiesen einen Median von -1,74% auf. IL-1 negative Patienten hatten somit zu diesem Zeitintervall einen besseren Plaqueindex als IL-1 positiven Patienten (Median: -2,12%). Sonst ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

### 5.6. Einzelwerte der nichtparametrischen Tests

Tabelle 13: Nichtparametrische Tests aller Parameter zur Eingangsuntersuchung (EU) bezogen auf den IL-1 Polymorphismus

Parameter	Mann-Whitney-U-Test	Median-Test
Sondierungsblutung EU	0,12	0,10
PD>5mm EU in Prozent	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>
Zahnverlust EU	0,74	0,61
Knochenverlust mm/Alter EU	0,06	0,10
Raucher ja/nein	-	-
Sondierungstiefe EU	0,07	0,10
Attachmentlevel EU	0,46	0,63
Plaqueindex EU	0,38	0,19
Papillenblutungsindex EU	0,19	0,63

Die nichtparametrischen Tests konnten mit den Werten der Parameter bei der Eingangsuntersuchung keine Korrelation zum IL-1-Polymorphismus herstellen. Die Ausnahme bildete die Anzahl der Sondierungstiefen  $\geq 5$ mm. Hier konnte eine statistisch eindeutige Korrelation hergestellt werden ( $p=0,006$  bzw.  $p=0,004$ ). Der Parameter Rauchen fiel bei den Analysen heraus, da nur 5 Raucher im Kollektiv enthalten waren.

Tabelle 14: Analyse der Differenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten der Parameter BOP, PD $\geq$ 5mm und Zahnverlust in Bezug auf den IL-1-Polymorphismus.

Parameter	Mann-Whitney-U-Test	Median-Test
Differenz EU-AU BOP	0,33	0,63
Diff. AU-RU12 BOP	0,74	0,91
Diff. AU-RU24 BOP	0,90	0,91
Diff. EU-AU PD $\geq$ 5mm in Prozent	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>
Diff. AU-RU12 PD $\geq$ 5mm in Prozent	0,33	0,13
Diff. AU-RU24 PD $\geq$ 5mm in Prozent	0,95	0,97
Diff. EU-AU Zahnverlust	0,44	0,52
Diff. AU-RU12 Zahnverlust	0,27	0,26
Diff. AU-RU24 Zahnverlust	0,11	0,10

(EU = Eingangsuntersuchung; AU = Abschlussuntersuchung; RU12 = Recall nach 12 Monaten; RU24 = Recall nach 24 Monaten)

Die Analyse der Differenzen der Faktoren Sondierungsblutung, Sondierungstiefen  $\geq$ 5mm und des Zahnverlusts zu den Intervallen EU-AU, AU-RU12 und AU-RU24 ergab für die Differenz der Anzahl der Sondierungstiefen  $\geq$ 5mm im Zeitintervall EU-AU einen statistisch signifikanten Beitrag ( $p=0,03$  bzw.  $p=0,02$ ). Sonst zeigte sich keine weitere Korrelation mit dem IL-1-Polymorphismus.

Tabelle 15: Analyse Differenzen des Faktors Knochenverlust bezogen auf das Alter in Korrelation zum IL-1 Polymorphismus

Parameter	Mann-Whitney -U-Test	Median-Test
<b>Differenz EU-AU BLA</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>
<b>Differenz EU-AU BLA nur für die Patienten, die zwischen EU und AU keinen Zahn (außer Weisheitszähnen) verloren haben (n=36)</b>	0,11	0,99
<b>Differenz AU-RU12 BLA</b>	0,88	0,91
<b>Differenz AU-RU12 BLA nur für die Patienten, die zwischen AU und RU12 keinen Zahn (außer Weisheitszähnen) verloren haben (n=45)</b>	0,88	0,90
<b>Differenz AU-RU24 BLA</b>	0,16	0,10
<b>Differenz AU-RU24 BLA nur für die Patienten, die zwischen AU und RU24 keinen Zahn (außer Weisheitszähnen) verloren haben (n=43)</b>	<b>0,07</b>	<b>0,03</b>

(BLA= Index Knochenverlust bezogen auf das Alter)

Die Differenz des Index Knochenverlust bezogen auf das Alter des Patienten zeigte in Relation zu dem IL-1-Polymorphismus eine statistisch eindeutige Korrelation zwischen Eingangs- und Abschlussuntersuchung ( $p=0,01$  bzw.  $p=0,02$ ). Korrigiert man jedoch die Anzahl der Patienten danach, ob zwischen den Intervallzeitpunkten Zähne verloren gingen, um so einer fälschlichen Verbesserung dieses Parameters durch Extraktion eines Zahnes vorzubeugen, so geht diese Korrelation verloren. Interessanterweise gibt es nun aber im Intervall Abschlussuntersuchung-Recall nach 24 Monaten eine statistisch eindeutige Korrelation mit dem IL-1-Polymorphismus beim Median Test ( $p=0,03$ ).

Tabelle 16: Analyse Differenzen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Faktoren PD, AL, PBI, PLI in Korrelation zum IL-1 Polymorphismus

Parameter	Mann-Whitney-U-Test	Median-Test
Diff. EU-AU Sondierungstiefe	0,49	0,28
Diff. AU-RU12 Sondierungstiefe	0,73	0,91
Diff. AU-RU24 Sondierungstiefe	0,72	0,91
Diff. EU-AU Attachmentlevel	0,61	0,91
Diff. AU- RU12 Attachmentlevel	0,73	0,28
Diff. AU- RU24 Attachmentlevel	0,96	0,48
Diff. EU-AU Papillenblutungsindex	0,64	0,48
Diff. AU- RU12 Papillenblutungsindex	0,90	0,91
Diff. AU- RU24 Papillenblutungsindex	0,25	0,28
Diff. EU-AU Plaqueindex	0,85	0,28
Diff. AU- RU12 Plaqueindex	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>
Diff. AU- RU24 Plaqueindex	0,16	0,11

Bei der Auswertung der Differenzen der Parameter Sondierungstiefe, Attachmentlevel, Papillenblutungsindex und Plaqueindex zeigte sich allein für das Zeitintervall AU-RU12 für den Plaqueindex eine statistisch eindeutige Korrelation für den IL-1-Polymorphismus ( $p=0,02$ )

## 6. Diskussion

Das parodontale Risikoanalysemodell (PRA), das in der vorliegenden Studie untersucht wurde, ist dazu entwickelt worden, um einen umfassenden Überblick über das individuelle Risiko eines Patienten zu geben (Lang & Tonetti 2003). Es setzt sich aus verschiedenen Parametern zusammen. So werden der Entzündungsgrad (Erhebung der Sondierungsblutung im gesamten Gebiss) und das Vorkommen von Resttaschen ( $\geq 5$  mm) erfasst, der eingetretene Zahnverlust wird bewertet, das verloren gegangene parodontale Attachment im Bezug auf das Alter des Patienten berechnet, der allgemeinmedizinische Zustand sowie genetische Faktoren des Patienten beachtet und auch auf Umwelt- und Verhaltensfaktoren wie das Rauchen wird eingegangen. Mit diesem Modell soll es möglich sein, das Risiko eines Patienten für ein Wiederaufflammen der Parodontitis zu bestimmen, indem man diese Parameter als Gesamtheit betrachtet, jedoch soll keiner der Faktoren eine herausragende Rolle spielen. Das Modell besitzt eine zweifache Funktion: einerseits kann das Risiko eines Patienten durch Zählen der einzelnen Vektoren (die jeweils eine bestimmte Skala besitzen) bzw. durch Berechnung des Flächeninhaltes des sich aus der Gesamtheit der Parameter ergebenden Hexagons bestimmt werden, andererseits kann eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des parodontalen Zustands des Patienten durch Veränderungen des Flächeninhaltes erkannt werden (Persson 2003).

In dieser retrospektiven Studie ging es nun darum, die Effektivität dieses PRA-Modells an Hand von Patienten in der parodontalen Erhaltungstherapie (SPT) zu analysieren. Verschiedene Ansätze wurden dafür zum Einsatz gebracht. Zu einen wurde das Modell in der Gesamtheit, wie es auch von den Autoren (Lang & Tonetti 2003) vorgeschlagen wurde, untersucht. Zum anderen wurde aber auch der Wert jedes einzelnen Parameters für die Vorhersage künftigen Attachmentverlusts analysiert. Letzteres wurde durch die Korrelation der Parameter des PRA Modells mit der Veränderung des Attachmentlevels während des Untersuchungszeitraums evaluiert; deshalb wurden zusätzlich zu den vorher beschriebenen Parametern die Werte für Plaqueindex (PLI) und Papillenblutungsindex (PBI) sowie die Messwerte für Sondierungstiefe (PD) und klinisches Attachmentlevel (CAL) in die Untersuchung mit einbezogen. Letztendlich wurde das PRA-Modell von Lang & Tonetti (2003) in Assoziation mit dem genetischen Status der kombinierten IL-1 Polymorphismen untersucht (Gonzales et al. 2003, Kornman et al. 1997).

Alle in die Studie mit einbezogenen Patienten wiesen eine chronische Parodontitis (CP) auf. Die Patienten erhielten die SPT regelmäßig, so dass alle Untersuchungen auf Grund der klinischen Parameter (PD, CAL, PD $\geq$ 5mm, BOP, PLI, PBI), die zur Eingangsuntersuchung (Baseline) nach der aktiven Behandlungsphase und nach 12 bzw. 24 Monaten SPT erhoben wurden, durchgeführt werden konnten. Weiterhin wurden venöse Blutproben von allen Patienten genommen, um zwei Polymorphismen des IL-1 Gens zu untersuchen, die Untersuchungsmethode wurde bereits vorher beschrieben (Gonzales et al. 2003).

Die deskriptive Auswertung der Daten wies eine Reduktion der klinischen Parameter vom Beginn der Untersuchungen bis zum Ende der aktiven Behandlung auf, sowie nach 12 Monaten SPT: der Median der PD betrug 2,9 mm zu Baseline und 2,2 mm zu RU12 und RU24; die Medianwerte des CAL: 2,9 mm zu Baseline und 2,6 mm zur Abschlussuntersuchung und RU12, an RU24 2,7 mm; die medianen Werte des BOP variierten von 18% zur EU zu 7% zu AU und 10% zu RU12; der Median des PBI sank von 21% zu EU auf 4% zu AU und stieg wieder leicht auf 7% zu RU12 und RU24). Diese Ergebnisse spiegeln die Effektivität sowohl der aktiven parodontalen Lokalthherapie, als auch die der Erhaltungstherapie wieder, wie sie bei complianten Patienten erwartet wird. Die Wichtigkeit der SPT wurde schon in klassischen Studien gezeigt (Hirschfeld & Wasserman 1978, Wasserman & Hirschfeld 1988). Nach 24 Monaten unterstützender Parodontaltherapie zeigte sich nur der Parameter PLI geringfügig höher als zu Beginn der Studie, indem er von 33,8% auf 34,4% anstieg. Dies ist übereinstimmend mit verschiedenen anderen Studien, in denen ebenfalls die Mundhygieneparameter am Beginn bessere Ergebnisse zeigten, sich aber nach einer gewissen Zeitdauer verschlechterten (Brägger et al. 1992, Kamma & Baehni 2003, Machtei et al. 1997). Insbesondere die Plaqueindizes stiegen leicht an, je länger die SPT andauerte (Bakdash 1994, Brägger et al. 1992).

Ein Zahnverlust wurde in der Studie vor allem während der aktiven Therapie beobachtet. Im Median wurden 3 bis 4 Zähne pro Patient entfernt. Dies wird wiederum durch die Studie von Brägger et al. (1992) bestätigt, in der auch die meisten Zähne während der initialen Therapie verloren gingen. Auch andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Oliver & Brown 1993). In einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 8 Jahren wurde die Zahnzahl, die zu Studienbeginn

vorhanden war und die Anzahl der Recalluntersuchungen bei complianten Patienten mit dem Zahnverlust korreliert (König et al. 2002). Bis heute gibt es nur wenig Evidenz aus prospektiven Studien darüber, dass die parodontalen Routineparameter (PD, CAL etc.) zukünftigen Zahnverlust vorhersagen können. Erst kürzlich stellte Persson et al. (2003) in einer über fünf Jahre gehenden prospektiven Studie fest, dass Patienten, die bereits weniger Zähne hatten (unter 17) ein größeres Risiko haben, weitere Zähne zu verlieren, als Patienten, die 28 oder mehr Zähne hatten (Persson et al. 2003d). Die Tatsache, dass die meisten Zähne während der aktiven Therapiephase verloren gingen, zeigt, dass Zahnextraktionen oft Teil der Behandlung sind (Kaldahl et al. 1996, König et al. 2002, Page et al. 2002).

Das PRA Modell, das in der vorliegenden Studie untersucht wurde, könnte die Möglichkeiten verbessern, das Risiko für zukünftige parodontale Erkrankungen vorherzusagen (Lang & Tonetti 2003). Eine genaue Prognose kann jedoch nur durch Beobachtung der Entwicklung über die Zeit gemacht werden. Vorhergegangene Studien haben versucht einzelne Faktoren, die den Fortschritt der Parodontitis beeinflussen, zu identifizieren (Ehmke et al. 2003, Hancock & Newell 2001, Papapanou 1998, Pihlström 2001, Ronderos & Ryder 2004). Weiterhin wurden retrospektive Studien mit Patienten, die sich in der unterstützenden Parodontaltherapie (SPT) befanden, durchgeführt (Axelsson et al. 1991, Axelsson & Lindhe 1981, Wilson, Jr. 1996). Diese Studien zeigten vorhersagbare und stabile Ergebnisse der parodontalen Verhältnisse, jedoch wurden die Untersuchungen des prädiktiven Wertes der parodontalen Parameter meist auf Grund zahnbezogener Werte durchgeführt. Dabei wurden patientenspezifische Einflüsse auf das Ergebnis der Therapie oder der Krankheitsprogression außer Acht gelassen. Persson (2003) stellte heraus, dass viele einzelne individuelle Faktoren genutzt wurden, um das zukünftige Parodontitisrisiko abzuschätzen, ein umfassender Ansatz jedoch wurde bisher nicht versucht (Persson et al. 2003d). Dies ist einer der Gründe, warum das PRA Modell von Lang und Tonetti (2003) als multifaktorielles Modell entwickelt wurde. Ein Problem einer solchen Analyseform ist es, dass die in einem solchen Modell enthaltenen Variablen einen unterschiedlichen diagnostischen Wert aufweisen. Dies wurde bereits von vielen Untersuchern gezeigt (Ehmke et al. 2003, Hancock & Newell 2001, Papapanou 1998, Pihlström 2001, Ronderos & Ryder 2004). Ein weiteres Problem stellt sich dadurch, dass genug Evidenz vorhanden sein

muss, um einen Faktor in ein Modell aufzunehmen, einen anderen jedoch auszuschließen. Ein neuerer Übersichtsartikel über den Gebrauch von residualen erhöhten Sondierungstiefen, Sondierungsblutung und des Furkationsstatus nach der initialen parodontalen Therapie zur Vorhersage von zukünftigem Attachment- und Zahnverlust zeigte, dass verbliebene vertiefte Taschen für eine weitere Krankheitsprogression prädiktiv sind, wohingegen es die Sondierungsblutung nicht ist (Renvert & Persson 2002). Andere Studien zeigten, dass der Vorhersagewert von Routineparametern wie Sondierungstiefe, klinischem Attachmentlevel oder Sondierungsblutung relativ gering ist (Brägger et al. 1992, Persson et al. 2003a). Es ist unklar, warum Mundhygieneparameter nicht in das angesprochene multifaktorielle Risikoanalysemodell mit einbezogen wurden. Daher wurden in dieser Studie die Parameter des PRA Modells zuerst im Hinblick auf ihre individuelle Rolle zur Analyse der Krankheitsprogression untersucht. Die Rolle des klinischen Attachmentlevelverlustes als prädiktiver Faktor für Parodontitis und Zahnverlust wurde durch viele prospektive und retrospektive Studien belegt (Allen & Hausmann 1995, Beck et al. 1997, Claffey et al. 1996, Claffey & Egelberg 1995, Clerehugh et al. 1995, Goodson et al. 1982, Haffajee et al. 1991, Haffajee & Socransky 1986, Lindhe et al. 1983, Machtei et al. 1999, Reddy et al. 2000, Rosling et al. 2001). In der vorliegenden Studie wurde deshalb die Krankheitsprogression durch den Attachmentverlust während der Studiendauer festgelegt und die Differenz der Werte des klinischen Attachmentlevels für die verschiedenen Zeitintervalle berechnet (Eingangsuntersuchung – Abschlussuntersuchung, Abschlussuntersuchung – Recall nach 12 Monaten und Abschlussuntersuchung – Recall nach 24 Monaten). Es war sehr wichtig, auch die Rolle der einzelnen Parameter für das multifaktorielle PRA Modell zu untersuchen und zwar im Zusammenhang mit allen anderen Parametern; daher wurde eine logistische Regressionsanalyse als statistisches Modell verwendet. Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigten, dass zwei Parameter, d.h. der Papillenblutungsindex (PBI) und die Sondierungstiefen  $\geq 5\text{mm}$ , einen wichtigen Beitrag im multifaktoriellen Modell zur Bestimmung der Krankheitsprogression, gemessen an den Veränderungen des CAL zwischen den Untersuchungszeiträumen, lieferten. Alle anderen Parameter konnten nur sehr schwach die Krankheitsprogression bestimmen. Der Papillenblutungsindex wurde zusätzlich in diese Analyse eingefügt und ist kein Teil des von Lang und Tonetti (2003) beschriebenen Modells. Der PBI hatte einen

eindeutigen Einfluss auf die Veränderung des CAL zwischen der Eingangsuntersuchung und der Abschlussuntersuchung ( $p = 0.03$ ). Die gingivale Entzündung wurde von 21,4% zu Behandlungsbeginn auf 4,5% am Ende der aktiven Therapie reduziert. Es gibt eine steigende Evidenz über die fundamentale Rolle der persönlichen Mundhygiene in der Erhaltungstherapie (Echeverria et al. 1996). In Fällen schwerer parodontaler Zerstörung, in denen lokale und/oder systemische Faktoren vorhanden sind, wird die persönliche Mundhygiene ein Schlüsselfaktor in der Langzeiterhaltung der parodontalen Strukturen (Echeverria et al. 1996). Schätzle et al. (2004) zeigten in einer Longitudinalstudie über 26 Jahre, dass Zähne, die über den gesamten Untersuchungszeitraum eine Gingivitis aufwiesen deutlich mehr Attachment verloren, als solche, bei denen dies nicht der Fall war, nämlich 3,31mm für einen Gingivalindex (GI) von 2 gegenüber 1,94mm bei einem GI von 0 (Schätzle et al. 2003). McGuire und Nunn (1996) untersuchten 100 behandelte Parodontitispatienten (2,484 Zähne), die sich bereits fünf Jahre in der Erhaltungstherapie befanden. 38 dieser Patienten wurden für acht Jahre beobachtet, um die Beziehung zwischen der zugeordneten Prognose und den allgemein genutzten klinischen Kriterien, die dazu dienen eine Prognose zu erkennen. Ein multiples lineares Regressionsmodell wurde entwickelt, um die initiale Prognose, basierend auf den initialen klinischen Parametern zu stellen. Neben anderen Ergebnissen wurde gezeigt, dass eine gute Mundhygiene die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Prognose erhöht (McGuire & Nunn 1996a). Andere Studien zeigten, dass supragingivale Plaquekontrolle alleine den künftigen Attachmentverlust bei Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis nicht aufhalten kann (Westfelt et al. 1998). Jedoch zeigt das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass die gingivale Entzündung während der aktiven Therapie einen eindeutigen Beitrag zur Risikoanalyse liefert, nicht nur die fundamentale Bedeutung der Mundhygiene in der Verhinderung der Krankheitsprogression (Axelsson & Lindhe 1981), sondern auch, dass PRA Modelle Mundhygienewerte als wichtige Parameter enthalten sollten.

Der andere Parameter, der eindeutigen Einfluss auf die Veränderung des CAL zwischen der Abschlussuntersuchung und der Untersuchung nach 24 Monaten Erhaltungstherapie hatte ist die Sondierungstiefe  $\geq 5\text{mm}$  ( $p = 0,04$ ). Eine Diskussion dieser Ergebnisse ist schwierig, da Studien darüber rar sind. Einige Untersucher analysieren Veränderungen des parodontalen Gewebes während der Erhaltungstherapie in longitudinaler Sichtweise (Brägger et al. 1992, Lang & Tonetti

1996, McGuire & Nunn 1996b, Rosling et al. 2001), jedoch nur wenige Studien untersuchen die Rolle von verbleibenden tiefen Taschen ( $\geq 6\text{mm}$ ) im Hinblick auf das Ergebnis der SPT (Claffey & Egelberg 1995, Renvert & Persson 2002). Renvert und Persson (2002) erstellten eine systematische Übersichtsarbeit über die Verwendung von Parametern um zukünftigen Attachment- und Zahnverlust vorherzusagen. Eine elektronische Suche im Cochrane Oral Health Group Specialized Register, sowie in MEDLINE und EMBASE wurde unter Verwendung von bestimmten Suchbegriffen, wie „residual pocket depth“ durchgeführt, um Studien zu finden, die den Vorhersagewert von verbliebenen tiefen Taschen, Sondierungsblutung und Furkationsbeteiligung zur Bestimmung des künftigen Attachment- und Zahnverlustes nach der von ihnen genannten „initial cause related therapy“ (ICRT) (Renvert & Persson 2002) beinhalteten. Sie fanden nur eine Studie, die lediglich andeutete, dass residuale tiefe Taschen prädiktiv für die zukünftige Krankheitsprogression sind, nämlich die Studie von Claffey & Egelberg (1995). In dieser Studie zeigen die Autoren, dass verbliebene Sondierungstiefen  $\geq 6\text{mm}$  nach Beendigung der aktiven Therapie einen negativen Vorhersagewert besitzen. Daher ist das Risiko eines Fortschreitens der Parodontitis umso größer, je mehr Zähne vorhanden sind, die am Ende der aktiven Therapie noch tiefe Taschen aufweisen (Claffey & Egelberg 1995). In der vorliegenden Studie wurde der Parameter „PD  $\geq 5\text{mm}$ “ deutlich von einem Median von 6 Stellen zu Behandlungsbeginn auf einen Median von 1 Stelle nach Behandlungsende reduziert. Dieser Wert blieb auch nach 12 bzw. 24 Monaten SPT stabil. Jedoch blieb immer noch eine gewisse Anzahl an vertieften parodontalen Taschen übrig, die bei den Untersuchungen nach 12 bzw. 24 Monaten SPT gemessen wurden (bis zu 4 bei manchen Individuen). Die Tatsache, dass dieser Parameter einen eindeutigen Beitrag zur Risikoanalyse bei den Veränderungen des klinischen Attachmentlevels bei der Untersuchung nach 24 Monaten Recall leistet, zeigt, dass verbleibende tiefe Taschen einen negativen Vorhersagewert für die Krankheitsprogression haben. Die Ergebnisse stimmen damit mit denen von Claffey & Egelberg (1995) überein.

In den vergangenen Jahren wiesen viele Studien eine Assoziation zwischen einem bestimmten Genotyp des Zytokins Interleukin (IL)-1 und der Schwere der Parodontalerkrankungen in verschiedenen Populationen nach (Engebretson et al. 1999, Feloutzis et al. 2003, Gore et al. 1998, Kornman et al. 1997, Lang et al. 2000, Lopez et al. 2005, McDevitt et al. 2000, Moreira et al. 2005, Parkhill et al. 2000,

Quappe et al. 2004). Andere Untersucher konnten eine solche Assoziation zwischen diesem Faktor und der Parodontitis in verschiedenen Bevölkerungen nicht nachweisen (Armitage et al. 2000, Gonzales et al. 2003, Hodge et al. 2001).

Patienten, die als positiv für den erwähnten IL-1 Polymorphismus bezeichnet werden, weisen einen kombinierten Genotyp auf, der das Allel 2 des -889 IL-1A Polymorphismus und das Allel 2 des C(+3954)-T IL-1 $\beta$  Polymorphismus (IL-1A2/IL-1B2) beinhaltet. Es gibt Evidenz darüber, dass Patienten mit genau diesem IL-1 Polymorphismus anfälliger für Zahnverlust sind als die so genannten IL-1 negativen (McGuire & Nunn 1999). Eine andere Studie zeigte, dass nicht rauchende Patienten, die positiv auf den IL-1 Polymorphismus getestet wurden, eindeutig tiefere parodontale Taschen hatten als negativ gestestete Patienten (Cullinan et al. 2001).

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, das PRA Modell in Assoziation mit dem IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und dem IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus zu analysieren. Bis heute gibt es nur wenige Studien über die Rolle von genetischen Faktoren in der PRA und der SPT (Ehmke et al. 1999, Ehmke et al. 2003, König et al. 2005, Lang et al. 2000, Persson 2003). Zuerst sollen die Ergebnisse jener Studien erklärt werden, danach werden sie mit denen dieser Studie verglichen.

Ehmke et al. (1999) untersuchten den Vorhersagewert des IL-1 Haplotyps auf das Voranschreiten der Parodontitis nach abgeschlossener Therapie. Alle Patienten (n = 48) erhielten eine unterstützende Parodontaltherapie in 3 bis 6 Monatsintervallen. Am Anfang stellten sie sich mit unbehandelter Parodontitis und subgingival vorhandenen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und/oder *Porphyromonas gingivalis* vor. Sie wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt: die einen erhielten lediglich ein „full-mouth“ Deep-Scaling (Kontrolle), die anderen in Kombination mit systemisch verabreichten Antibiotika und supragingivalen Spülungen mit Chlorhexidindigluconat (Test). Bei 33 Patienten, wurde die DNA auf Polymorphismen im IL-1A Gen an der Position C(-889)-T und im IL-1B Gen an Position +3953 untersucht. Zwei Jahre nach der initialen parodontalen Therapie wurden weder bei der Anzahl der Stellen noch bei der Anzahl der Zähne mit einem Attachmentverlust von 2mm oder mehr Unterschiede im Vergleich zur Eingangsuntersuchung zwischen positiv getesteten Patienten (85% der Stellen, 53% der Zähne) und Patienten, die negativ für den IL-1 Haplotyp getestet wurden, gefunden (89% der Stellen, 56% der Zähne). Diese Ergebnisse zeigen, dass der IL-1 Haplotyp von begrenztem Wert für

die Prognose der Progression der Parodontitis nach nicht-chirurgischer Therapie sein könnte (Ehmke et al. 1999).

Lang et al. (2000) führten eine prospektiv angelegte longitudinale Studie durch um die Assoziation zwischen dem IL-1 Gen Polymorphismus und der Sondierungsblutung während der SPT zu untersuchen. 323 zufällig ausgewählte Patienten, die sich alle in der parodontalen Erhaltungstherapie befanden, bekamen eine parodontale Untersuchung, die sowohl Sondierungstiefenmessungen als auch BOP-Messungen an 4 SPT Terminen beinhaltete. 35,3% der untersuchten Patienten waren positiv auf den IL-1 Gen Polymorphismus. Die Analyse zeigte, nachdem die Werte auf Mundhygiene korrigiert wurden, dass Nichtraucher, die Genotyp positiv waren, eine eindeutig erhöhte Wahrscheinlichkeit aufwiesen einen Anstieg des BOP% in einem Zeitraum von 4 Recallterminen zu bekommen ( $p = 0,03$ ). So hatten Patienten, die Genotyp-negativ waren, ein 50% geringeres Risiko eine Erhöhung des BOP% während der SPT aufzuweisen. Eine weitere Analyse untersuchte die Beziehung des Genotyps mit der Höhe der Sondierungsblutung am letzten Recalltermin. Ein generalisiertes lineares Modell zeigte, nachdem die Werte auf Plaqueakkumulation und dem Vorkommen vertiefter Taschen ( $\geq 5$  mm) korrigiert wurden, einen statistisch eindeutigen Effekt des Genotyps. Genotyp-negative Patienten hatten einen eindeutig niedrigeren BOP% ( $p = 0,0097$ ). Die Autoren schlossen daraus, dass die erhöhte BOP Prävalenz und Inzidenz, die bei IL-1 Genotyp-positiven Patienten gefunden wurde, darauf hindeutet, dass einige Individuen eine genetisch bestimmte hyperinflammatorische Antwort aufweisen, die sich in der verstärkten Blutung der parodontalen Gewebe ausdrückt (Lang et al. 2000).

Erst kürzlich führten König et al. (2005) eine retrospektive Studie zum Einfluss des Interleukin (IL)-1 Genotyps auf die klinischen Parameter wie Sondierungstiefe und Zahnverlust bei parodontal behandelten und regelmäßig nachgesorgten Patienten durch. Es wurden durchschnittliche Patientendaten zu Sondierungstiefe (PD) und Zahnverlust bei 53 mitteleuropäischen Patienten, die alle wegen einer generalisierten chronischen Parodontitis behandelt und im Durchschnitt 15,5 Jahre betreut wurden, analysiert. Alle Patienten wurden nach dem IL-1 Polymorphismus genotypisiert. 86 Zähne gingen während der initialen Therapie verloren. Daraus resultiert eine durchschnittliche Zahnzahl von 21,5/ 22,5 Zähnen nach der aktiven Therapie. Die korrespondierenden Werte nach 13 Jahren Erhaltungstherapie sind

20,7/21,6 Zähne. Die dazu gehörenden mittleren PD für IL-1 Genotyp positive/negative Patienten nahmen von 4,7 mm/5,3 mm zur Eingangsuntersuchung auf 2,9 mm/ 2,9 mm nach aktiver Therapie ab und stiegen nach 13 Jahren Erhaltungstherapie leicht auf 3,3 mm/3,4 mm. In Hinblick auf Sondierungstiefe und Zahnverlust gab es keine eindeutigen Unterschiede zwischen den IL-1 Genotypen (König et al. 2005).

Persson et al. (2003) untersuchten den Einfluss des Interleukin-1 Gen Polymorphismus auf das Ergebnis der unterstützenden Parodontaltherapie. Der Einfluss wurde durch das multifaktorielle Risikoanalysemodell (PRA) nach Lang und Tonetti (2003) analysiert. Die Oberfläche des Hexagons wurde für 224 Patienten, die sich über vier Jahre in einem SPT-Programm befanden, berechnet. Die Daten zur Eingangsuntersuchung sowie der Untersuchung nach vier Jahren wurden in Relation zum IL-1 Status analysiert. Bei der Eingangsuntersuchung betrug die PRA für die Interleukin-1 Genotyp positive Gruppe 79,9 Einheiten, die im Jahr 4 auf 81,3 Einheiten stieg (durchschnittliche Diff: 1,4 Einheiten, S.D.  $\pm 16,5$ ,  $p < 0,45$ , 95% CI: 2,3 to 5,1). Zur Eingangsuntersuchung und in Jahr 4 wies die mittlere PRA bei der IL-1 negativen Gruppe Werte von 44,2 bzw. 38,6 Einheiten auf. Dieser Unterschied war statistisch eindeutig (durchschn. Diff: 5,6, S.D.  $\pm 16,1$ ,  $p < 0,001$ , 95% CI: 3,0 to 8,3). Unabhängige T-Tests bestätigten, dass der Interleukin-1 Genstatus eindeutig mit einer weniger günstigen Veränderung der PRA in einem 4-Jahres-Zeitraum assoziiert ist (PRA Differenz: 7,04,  $t=3,01$ ,  $p < 0,003$ , 95% CI: 2,4 – 11,65). BOP und PD-Werte allein unterschieden sich nicht zwischen positivem und negativem Interleukin-1 Genotyp Status. Die Autoren schlossen daraus, dass Patienten, die positiv für den Interleukin-1 Genotyp waren, nicht so günstig auf die individualisierte SPT reagierten, als Genotyp negative Patienten.

In unserer eigenen Studie zeigten die klinischen Parameter, d.h. PD, CAL, BOP, PBI und TL keine eindeutigen Differenzen in Assoziation mit den IL-1 Genotypen. Jedoch ergaben sich klare Unterschiede in den Parametern  $PD \geq 5\text{mm}$ , PLI und dem Knochenverlust bezogen auf das Alter zwischen IL-1 positiven und negativen Patienten.

Die Sondierungsblutung jedoch war nicht assoziiert und deshalb steht dieses Ergebnis nicht im Einklang mit den Untersuchungen von Lang et al. (2000), die eine positive Assoziation zwischen erhöhter BOP und einem positiven IL-1 Genotyp fanden. Das Studiendesign unterschied sich zwischen dieser und der Studie von

Lang et al. (2000) insofern als die Studie von Lang et al. (2000) eine prospektive, longitudinale Studie war, wohingegen die vorliegende Studie einen retrospektiven Ansatz hat. In der Studie von Lang et al. (2000), wurden mehr Patienten untersucht ( $n = 323$ ) als in der vorliegenden Untersuchung ( $n = 47$ ). Lang et al. (2000) untersuchte die Sondierungsblutung auf eine dichotome Art und Weise an 4 Stellen pro Zahn. In dieser Untersuchung wurde sie jedoch an 6 Stellen pro Zahn untersucht; daher können die Unterschiede in den Ergebnissen von den Unterschieden im Studiendesign und der Parametererhebung herrühren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Resultate von König et al. (2005) im Hinblick auf die Sondierungstiefe und den Zahnverlust. Beide Studien fanden keinen eindeutigen Unterschied bei diesen Parametern zwischen positiven und negativen Patienten für den IL-1 Polymorphismus, beide Studien hatten ein retrospektives Design und sowohl Anzahl der untersuchten Patienten als auch die Einschlusskriterien waren ähnlich. König et al. (2005) allerdings analysierte Daten von bis zu 15 Jahren, dies war für diese Studie nicht der Fall.

Eine weitere Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie gibt es mit den Untersuchungen von Persson et al. (2003) in einigen Parametern. Persson et al. (2003) fand keine Unterschiede in den Parametern  $PD > 4$  mm, BOP, TL, Knochenverlust bezogen auf das Alter und Rauchen zwischen positiven und negativen Patienten für den IL-1 Polymorphismus. In der vorliegenden Studie jedoch fanden sich Unterschiede zwischen der Eingangsuntersuchung und der Abschlussuntersuchung. IL-1 Genotyp positive Patienten hatten eine größere Anzahl an vertieften Taschen ( $PD \geq 5$ mm) nach der aktiven Therapie. Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer zurückliegenden Studie von Cullinan et al. (2001) überein. Die Autoren untersuchten die Verbindung zwischen dem IL-1 Genotyp und der Parodontitis in einer prospektiven, longitudinalen Studie mit 295, im wesentlichen mitteleuropäischen, Erwachsenen. Sondierungstiefen und das relative Attachmentlevel wurden zur Eingangsuntersuchung und nach 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten aufgenommen. Die Progression der Parodontitis wurde definiert durch einen Attachmentverlust an einer bestimmten Stelle von  $\geq 2$  mm zu einem beliebigen Untersuchungstermin während des 5-jährigen Beobachtungszeitraums. Das Ausmaß der Krankheitsprogression wurde durch die Anzahl der Stellen mit Attachmentverlust gemessen. Die Ergebnisse zeigten eine Beziehung zwischen dem IL-1 positiven Genotyp und der erhöhten Sondierungstiefe bei Nichtrauchern über 50 Jahre (die

mittlere PD war weniger als 1,5 mm bei IL-1 negativen Patienten und höher als 1,5 mm bei IL-1 positiven Patienten zu allen Untersuchungen,  $p > 0,05$ ). Es gab einen gleichbleibenden Trend für IL-1 Genotyp positive Patienten mehr Attachmentverlust zu erleiden als IL-1 Genotyp negativen Patienten (Cullinan et al. 2001). In der vorliegenden Studie war das Durchschnittsalter 49,3 Jahre und die Unterschiede in PD  $\geq 5$ mm zwischen den beiden Gruppen wurden nach der aktiven Therapie gefunden. Daher kann man die Ergebnisse dieser Studie nicht komplett mit denen von Cullinan et al. (2001) vergleichen, da die Patienten in jener Studie während des Beobachtungszeitraums nicht behandelt wurden.

Unsere Untersuchungen wiesen auch eindeutige Unterschiede im Plaqueindex zwischen der Abschlussuntersuchung und der ersten Recalluntersuchung nach einem Jahr auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde mehr Plaque bei IL-1 positiven Patienten gefunden. Es gibt keine anderen Studien, die über die Assoziation zwischen Plaque und IL-1 Genotypen berichten. Man sollte dieses Ergebnis nicht überbewerten, jedoch sollte die Compliance eines Patienten im Zusammenhang mit den genetischen Faktoren beachtet werden.

Das Hauptergebnis der Untersuchungen war die eindeutige Assoziation des Parameters Knochenlevel bezogen auf das Alter zwischen der Abschlussuntersuchung und der Recalluntersuchung nach 24 Monaten bei Patienten, die für den IL-1 Genotyp positiv waren (Median der Änderung BL/A (Index): -0,051 bei IL-1 positiven Patienten und +0,053 bei IL-1 negativen Patienten,  $p = 0,03$ ). Dieses Ergebnis zeigte einen höheren Verlust des Knochens bezogen auf das Alter während der SPT für Patienten, die positiv für den IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und den IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus waren. Die Knochenlevelmessungen wurden auf standardisierten Orthopantomogrammen (OPG) guter Qualität durchgeführt. Es gibt Studien, die zeigten, dass der radiographisch festgestellte Knochenverlust mit den klinischen Messungen korreliert (Hammerle et al. 1990, Zybutz et al. 2000). Die Rolle des Alters beim Verlust des Alveolarknochens ist unklar. Der Knochenverlust kann in verschiedenen Mustern und Ausmaßen im Laufe des Lebens eintreten. Daher scheint es logisch zu sein, das Lebensalter in ein Modell für die Bewertung der Alveolarknochenhöhe einzubeziehen, um den zukünftigen Fortschritt der Parodontitis zu bewerten. Studien mit Patienten im Alter von 20 bis 64 Jahren ergaben, dass altersbezogene Veränderungen des Parodonts nicht zwangsläufig in

Attachmentverlust oder Minderung des Alveolarknochens münden (Papapanou et al. 1988, Papapanou et al. 1991, Papapanou & Wennstrom 1989).

Nur die Studie von Persson et al. (2003) hat den Knochenlevel/Alter Index, wie er von Lang und Tonetti (2003) beschrieben wurde, im Zusammenhang mit dem Interleukin-1 Genstatus untersucht. Jedoch konnten statistische Analysen der Basisuntersuchungen und der Nachsorgeuntersuchung nach 4 Jahren keine Unterschiede zwischen den beiden Polymorphismusgruppen feststellen (Persson 2003). Darin unterscheiden sich diese und die vorliegende Studie. Weiterhin wurden in der Studie von Persson et al. (2003) die Veränderungen der Risikobewertung für Parodontalerkrankungen zur Eingangsuntersuchung und nach 4 Jahren untersucht. In der aktuellen Studie wurde die Progression des Parodontitisrisikos am klinischen Attachmentverlust festgemacht und der Parameter Knochenlevel/Alter wurde in Assoziation mit dem IL-1 Genstatus zu den verschiedenen Zeitpunkten analysiert d.h. zur Baselineuntersuchung, zur Abschlussuntersuchung nach der aktiven Therapie und nach 12 bzw. 24 unterstützender Parodontalthherapie. Nur 2 Jahre nach der aktiven Therapie kam es zu statistisch eindeutigen Unterschieden zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0.05$ ). In der Studie von Persson et al. (2003) wurden keine Daten nach 2 Jahren erhoben. In der vorliegenden Studie gibt es keine Werte nach 4 Jahren. Es kann daher am unterschiedlichen Studiendesign liegen, dass abweichende Werte zum Index Knochenverlust/Alter gefunden wurden. Gleichwohl stimmt unser Ergebnis mit dem einer Studie von Nieri et al. (2002) überein, die über das Ausmaß des Knochenverlusts zur Eingangsuntersuchung und einem positiven Status für den IL-1 $\alpha$  C(-889)-T and IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Genotyp (Nieri et al. 2002) forschte. In dieser Studie wurde der prognostische Wert verschiedener klinischer, genetischer und radiographischer Variablen in der Vorhersage des Knochenverlusts bei Parodontitispatienten (Alter 40 bis 60 Jahre), die über 10 Jahre behandelt und nachgesorgt wurden, bewertet. Sechzig Patienten (mittl. Alter 46,77) mit moderater bis schwerer chronischer Parodontitis wurden mit Scaling und Root planing behandelt und wenn nötig mit zusätzlichen chirurgischen Maßnahmen. Zur Eingangsuntersuchung und spätestens 10 Jahre später wurden die klinischen Variablen und die radiographischen Messungen evaluiert, weiterhin wurde der IL-1 Genotyp analysiert. Die Differenz des Knochenlevels war die "main outcome variable". Unter verschiedenen anderen Ergebnissen wurde auch eine Interaktion zwischen dem mittleren Knochenverlust und dem IL-1 Genotyp gezeigt: Messungen

des mittleren Abstands zwischen der Schmelzzementgrenze und dem Boden des Knochendefekts (CEJ-BD) zur Baselineuntersuchung und der IL-1 Genotyp waren eindeutig assoziiert mit einer guten oder schlechten Prognose. Auf Patientenebene war der schlechte prognostische Faktor mit dem positiven IL-1 Genotyp assoziiert (Nieri et al. 2002). Dies ist in Übereinstimmung mit unserer Studie, die zeigen konnte, dass IL-1 positive Patienten eine schlechtere Prognose für den Alveolarknochen nach 24 Monaten SPT hatten als IL-1 negative Patienten. Zusammenfassend ist zu sagen, dass viele Parameter beachtet werden müssen, wenn man Modelle zur PRA entwickelt. Informationen über die IL-1 Polymorphismen scheinen von Wert für die PRA zu sein und sollten in Betracht gezogen werden, um die SPT auf Grund des genetischen Faktors zu individualisieren. Diese Polymorphismen sind nur einige von vielen, die wahrscheinlich einen Einfluss auf die Parodontitis haben, wie es bereits von einigen Untersuchern gezeigt wurde (Gonzales et al. 2004, Kobayashi et al. 2001, Michel et al. 2001). Die Komplexität der parodontalen Risikoanalyse steigt proportional zu dem wachsenden Wissen über die Rolle die traditionelle klinische Parameter und neu identifizierte, genetische Faktoren in der Pathogenese der Parodontitis spielen.

## 7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Effektivität eines kürzlich vorgestellten Modells zur parodontalen Risikoanalyse (Lang & Tonetti 2003) bei Patienten mit chronischer Parodontitis während der aktiven parodontalen Therapie und in der Erhaltungstherapie (SPT) zu evaluieren.

47 Patienten, 21 männliche und 26 weibliche (mittleres Alter 49,3 Jahre) mit chronischer Parodontitis (CP) wurden, nachdem sie die antiinfektiöse Therapie und 24 Monate SPT absolviert hatten, in die Studie aufgenommen. Die klinischen Parameter wurden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten erfasst: bei der Eingangsuntersuchung (EU), Abschlussuntersuchung (AU) sowie Recall nach 12 bzw. 24 Monaten (RU12, RU24). Die Parameter waren: Sondierungstiefe (PD),  $PD \geq 5\text{mm}$ , klinisches Attachmentlevel (CAL), Sondierungsblutung (BOP) (6 Stellen/Zahn), Zahnverlust (TL), Knochenverlust bezogen auf das Alter (BLA), IL-1 Genotypen und Rauchgewohnheiten. Die IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T und die IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismen wurden aus EDTA-Blutproben durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) analysiert. Die Veränderungen der Parameter über die Zeit wurde durch die Differenzen zwischen EU und AU, AU und RU12 und AU und RU24 bestimmt. Diese Differenzen wurden in Abhängigkeit mit dem IL-1 Faktor durch einen nichtparametrischen Median Test analysiert.

32 (68%) der Patienten waren IL-1 negativ und 15 (32%) waren IL-1 positiv. Die Differenz in  $PD \geq 5\text{mm}$  zwischen IL-1 negativen und IL-1 positiven Patienten zeigte bei der EU einen signifikanten Unterschied ( $p=0,004$ ). Die Differenz desselben Parameters war im Zeitintervall zwischen EU und AU ebenso signifikant in Zusammenhang mit dem genetischen Faktor ( $p=0,02$ ). Für den Faktor BL/A wurde ein Unterschied zwischen AU und RU24 für IL-1 positive Patienten im Vergleich zu IL-1 negativen Patienten gefunden ( $p=0,03$ ). Der Faktor PBI wies im Intervall EU-AU einen eindeutigen Beitrag zur Prognose des CAL auf ( $p=0,04$ ).

**Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass ein verstärkter Knochenabbau in Relation zum Alter bei IL-1 positiven Patienten im Vergleich zu IL-1 negativen Patienten in der Erhaltungstherapie stattfindet.**

**Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Erhaltungstherapie auf Grund des IL1 Status individualisiert werden sollte und Mundhygieneparameter wie der Papillenblutungsindex in der Risikoanalyse berücksichtigt werden sollten.**

## Summary

The aim of the current retrospective study was to evaluate a risk assessment model (Lang & Tonetti 2003) in patients with chronic periodontitis in anti-infectious and supportive periodontal treatment (SPT) in association with IL1 genetic status. 47 Caucasian patients (21 male; 26 female; mean age 49.3) were included after completing 24 months of SPT. The following clinical parameters were recorded at 4 times: initial examination before treatment (EU), final examination after treatment (AU), SPT after 12 and 24 months (RU12, RU24): probing pocket depth (PD), PD $\geq$ 5 mm (PD $\geq$ 5), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP) (6 sites/tooth), tooth loss (TL), bone level related to age (BLA), IL1 genotype and smoking behaviour. A modified plaque- (PLI) and a papillary bleeding (PBI) index were also recorded (4 sites/tooth).

IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T and IL-1 $\beta$  C(+3954)-T polymorphisms were detected by polymerase chain reaction (PCR) from venous blood samples. In order to investigate the changes of the parameters over time, the difference of the data between times was estimated and analysed in association with the IL1 genetic status (median test with a significance level of 5%).

32 (68%) patients were IL-1 negative and 15 (32%) were IL-1 positive. The difference in PD $\geq$ 5mm between IL-1 negative and IL-1 positive patients showed on EU a significant difference ( $p=0.004$ ). The difference of the same parameter in the time interval between EU and AU was also significant in association with the genetic factor ( $p=0.02$ ). For the factor BLA a difference was found for IL-1 positive patients between AU and RU24 in comparison with IL-1 negative patients ( $p=0.03$ ). In the interval EU-AU the parameter PBI had a significant influence on the prognosis of CAL ( $p=0.04$ ).

**The results of BLA indicate that IL1 positive patients have lost more bone during SPT than IL1 negative. SPT might be individualized based on IL1 genetic status. Oral hygiene parameters like the papillary bleeding index should be included in periodontal risk assessment.**

## 8. Literaturverzeichnis

- Aass, A.M., Rossow, I., Preus, H.R., & Gjermo, P. (1994) Incidence of early periodontitis in a group of young individuals during 8 years: associations with selected potential predictors. *Journal of Periodontology* **65**, 814-819.
- Abdellatif, H.M. & Burt, B.A. (1987) An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *Journal of Dental Research* **66**, 13-18.
- Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., & Sardo-Infirri, J. (1982) Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *International Dental Journal* **32**, 281-291.
- Alaluusua, S., Asikainen, S., & Lai, C.H. (1991) Intrafamilial transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Periodontology* **62**, 207-210.
- Albandar, J.M. (2002a) Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000* **29**, 177-206.
- Albandar, J.M. (2002b) Periodontal diseases in North America. *Periodontology 2000* **29**, 31-69.
- Albandar, J.M., Brown, L.J., & Löe, H. (1997) Putative periodontal pathogens in subgingival plaque of young adults with and without early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **68**, 973-981.
- Albandar, J.M., Brunelle, J.A., & Kingman, A. (1999) Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology* **70**, 13-29.
- Albandar, J.M., DeNardin, A.M., Adesanya, M.R., Diehl, S.R., & Winn, D.M. (2001) Associations between serum antibody levels to periodontal pathogens and early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 1463-1469.
- Albandar, J.M. & Kingman, A. (1999) Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology* **70**, 30-43.
- Albandar, J.M., Muranga, M.B., & Rams, T.E. (2002) Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 823-831.
- Albandar, J.M. & Tinoco, E.M. (2002) Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000* **29**, 153-176.
- Allen, K.M. & Hausmann, E. (1995) Model fit and measurement outcome in attachment measurements: a simulation study. *Journal of Periodontal Research* **30**, 15-22.

- American Academy of Periodontology Position Paper (1998) Supportive periodontal therapy (SPT). *Journal of Periodontology* **69**, 502-506.
- Andreasen, J.O. (1985) External root resorption: its implication in dental traumatology, paedodontics, periodontics, orthodontics and endodontics. *International Endodontic Journal* **18**, 109-118.
- Armitage, G.C. (1995) Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology* **2000** **7**, 39-53.
- Armitage, G.C. (1996) Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of Periodontology* **1**, 37-215.
- Armitage, G.C., Jeffcoat, M.K., Chadwick, D.E., Taggart, E.J., Jr., Numabe, Y., Landis, J.R., Weaver, S.L., & Sharp, T.J. (1994) Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *Journal of Periodontology* **65**, 120-128.
- Armitage, G.C., Wu, Y., Wang, H.Y., Sorrell, J., di Giovine, F.S., & Duff, G.W. (2000) Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *Journal of Periodontology* **71**, 164-171.
- Armitage, P., Berry, G., & Mathews, J. N. C. (2002) Modelling categorical data. S.:485-499 In: Brown, A., Pattison, F., & Ord, K. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 239-248.
- Axelsson, P., Lindhe, J., & Nystrom, B. (1991) On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 182-189.
- Badersten, A., Nilveus, R., & Egelberg, J. (1990) Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 102-107.
- Baelum, V., Fejerskov, O., & Karring, T. (1986) Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *Journal of Periodontal Research* **21**, 221-232.
- Baelum, V., Fejerskov, O., & Manji, F. (1988) Periodontal diseases in adult Kenyans. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 445-452.
- Bailit, H.L., Braun, R., Maryniuk, G.A., & Camp, P. (1987) Is periodontal disease the primary cause of tooth extraction in adults? *Journal of the American Dental Association* **114**, 40-45.
- Bakdash, B. (1994) Oral hygiene and compliance as risk factors in periodontitis. *Journal of Periodontology* **65**, 539-544.

- Beck, J.D. (1994) Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *Journal of Periodontology* **65**, 468-478.
- Beck, J.D. (1998) Risk revisited. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **26**, 220-225.
- Beck, J.D. & Koch, G.G. (1994) Characteristics of older adults experiencing periodontal attachment loss as gingival recession or probing depth. *Journal of Periodontal Research* **29**, 290-298.
- Beck, J.D., Koch, G.G., Rozier, R.G., & Tudor, G.E. (1990) Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *Journal of Periodontology* **61**, 521-528.
- Beck, J.D., Kohout, F., & Hunt, R.J. (1988) Identification of high caries risk adults: attitudes, social factors and diseases. *International Dental Journal* **38**, 231-238.
- Beck, J.D. & Offenbacher, S. (2001) The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Annals of Periodontology* **6**, 9-15.
- Beck, J.D., Sharp, T., Koch, G.G., & Offenbacher, S. (1997) A study of attachment loss patterns in survivor teeth at 18 months, 36 months and 5 years in community-dwelling older adults. *Journal of Periodontal Research* **32**, 497-505.
- Behbehani, J.M. & Shah, N.M. (2002) Oral health in Kuwait before the Gulf War. *Medical Principles and Practice* **11 Suppl 1**, 36-43.
- Bergström, J. & Eliasson, S. (1987) Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology* **14**, 466-469.
- Bergström, J. & Floderus-Myrhed, B. (1983) Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **11**, 113-116.
- Björn, H., Björn, H., & Grkovic, B. (1970) Marginal fit of restorations and its relation to periodontal bone level. II. Crowns. *Ododontologisk Revy* **21**, 337-346.
- Björn, H., Halling, A., & Tyberg, A. (1969) Radiographic assessment of marginal bone loss. *Ododontologisk Revy* **20**, 165-
- Bolin, A., Eklund, G., Frithiof, L., & Lavstedt, S. (1993) The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swedish Dental Journal* **17**, 211-216.
- Bondy, M.L., Lustbader, E.D., Halabi, S., Ross, E., & Vogel, V.G. (1994) Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *Journal of the National Cancer Institute* **86**, 620-625.

- Borrell, L.N., Burt, B.A., Gillespie, B.W., Lynch, J., & Neighbors, H. (2002) Periodontitis in the United States: beyond black and white. *Journal of Public Health Dentistry* **62**, 92-101.
- Brägger, U., Hakanson, D., & Lang, N.P. (1992) Progression of periodontal disease in patients with mild to moderate adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 659-666.
- Brown, L.J. & Loe, H. (1993) Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* **2**, 57-71.
- Chapple, I.L. (1997) Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of Dentistry* **25**, 3-15.
- Claffey, N. & Egelberg, J. (1995) Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **22**, 690-696.
- Claffey, N., Kelly, A., Bergquist, J., & Egelberg, J. (1996) Patterns of attachment loss in advanced periodontitis patients monitored following initial periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 523-531.
- Clark, D.E., Navia, J.M., Manson-Hing, L.R., & Duncan, H.E. (1990) Evaluation of alveolar bone in relation to nutritional status during pregnancy. *Journal of Dental Research* **69**, 890-895.
- Clerehugh, V., Worthington, H.V., Lennon, M.A., & Chandler, R. (1995) Site progression of loss of attachment over 5 years in 14- to 19-year-old adolescents. *Journal of Clinical Periodontology* **22**, 15-21.
- Contreras, A. & Slots, J. (1996) Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology* **11**, 381-386.
- Contreras, A. & Slots, J. (2000) Herpesviruses in human periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* **35**, 3-16.
- Contreras, A., Umeda, M., Chen, C., Bakker, I., Morrison, J.L., & Slots, J. (1999) Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology* **70**, 478-484.
- Croucher, R., Marcenes, W.S., Torres, M.C., Hughes, F., & Sheiham, A. (1997) The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 39-43.
- Cullinan, M.P., Westerman, B., Hamlet, S.M., Palmer, J.E., Faddy, M.J., Lang, N.P., & Seymour, G.J. (2001) A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 1137-1144.
- Cutress, T.W. (2001) Changed oral conditions, between 1963 and 1999, in the population of the Tokelau atolls of the South Pacific. *New Zealand Dental Journal* **97**, 132-136.

- De Soete, M., Mongardini, C., Peuwels, M., Haffajee, A., Socransky, S., van Steenberghe, D., & Quirynen, M. (2001) One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *Journal of Periodontology* **72**, 374-382.
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (1988) Richtlinien für die Behandlung von marginalen Parodontopathien S.:Erpenstein, H. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V, Hanser, München, Wien
- DiRienzo, J.M., Slots, J., Sixou, M., Sol, M.A., Harmon, R., & McKay, T.L. (1994) Specific genetic variants of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* correlate with disease and health in a regional population of families with localized juvenile periodontitis. *Infection and Immunity* **62**, 3058-3065.
- Doungudomdacha, S., Rawlinson, A., Walsh, T.F., & Douglas, C.W. (2001) Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 437-445.
- Drinkard, C.R., Decher, L., Little, J.W., Rhame, F.S., Balfour, H.H., Jr., Rhodus, N.L., Merry, J.W., Walker, P.O., Miller, C.E., Volberding, P.A., & . (1991) Periodontal status of individuals in early stages of human immunodeficiency virus infection. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **19**, 281-285.
- Echeverria, J.J., Manau, G.C., & Guerrero, A. (1996) Supportive care after active periodontal treatment: a review. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 898-905.
- Ehmke, B., Beikler, T., Haubitz, I., Karch, H., & Flemmig, T.F. (2003) Multifactorial assessment of predictors for prevention of periodontal disease progression. *Clinical Oral Investigation* **7**, 217-221.
- Ehmke, B., Kress, W., Karch, H., Grimm, T., Klaiber, B., & Flemmig, T.F. (1999) Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 810-813.
- Elter, J.R., White, B.A., Gaynes, B.N., & Bader, J.D. (2002) Relationship of clinical depression to periodontal treatment outcome. *Journal of Periodontology* **73**, 441-449.
- Endo, M., Tai, H., Tabeta, K., Kobayashi, T., Yamazaki, K., & Yoshie, H. (2001) Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor-alpha gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 1554-1559.
- Engelbreton, S.P., Lamster, I.B., Herrera-Abreu, M., Celenti, R.S., Timms, J.M., Chaudhary, A.G., di Giovine, F.S., & Kornman, K.S. (1999) The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* **70**, 567-573.

- Feloutzis, A., Lang, N.P., Tonetti, M.S., Burgin, W., Brägger, U., Buser, D., Duff, G.W., & Kornman, K.S. (2003) IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clinical Oral Implants Research* **14**, 10-17.
- Feres, M., Haffajee, A.D., Allard, K., Som, S., & Socransky, S.S. (2001) Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 597-609.
- Feres, M., Haffajee, A.D., Goncalves, C., Allard, K.A., Som, S., Smith, C., Goodson, J.M., & Socransky, S.S. (1999) Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 775-783.
- Fleischer, H.C., Mellonig, J.T., Brayer, W.K., Gray, J.L., & Barnett, J.D. (1989) Scaling and root planing efficacy in multirouted teeth. *Journal of Periodontology* **60**, 402-409.
- Fors, U.G. & Sandberg, H.C. (2001) Computer-aided risk management--a software tool for the Hidep model. *Quintessence International* **32**, 309-320.
- Fujise, O., Hamachi, T., Inoue, K., Miura, M., & Maeda, K. (2002) Microbiological markers for prediction and assessment of treatment outcome following non-surgical periodontal therapy. *Journal of Periodontology* **73**, 1253-1259.
- Galbraith, G.M., Steed, R.B., Sanders, J.J., & Pandey, J.P. (1998) Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. *Journal of Periodontology* **69**, 428-433.
- Genco, R.J. (1996) Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology* **67**, 1041-1049.
- Genco, R.J., Ho, A.W., Kopman, J., Grossi, S.G., Dunford, R.G., & Tedesco, L.A. (1998) Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology* **3**, 288-302.
- Genco, R.J., Jeffcoat, M.K., Papapanou, P.N., Armitage, G.C., Grossi, S., & Lang, N.P. (1996) Consensus report. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Annals of Periodontology* **1**, 216-222.
- Glick, M., Muzyka, B.C., Salkin, L.M., & Lurie, D. (1994) Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *Journal of Periodontology* **65**, 393-397.
- Goldstein, A.R. (1979) Enamel pearls as contributing factor in periodontal breakdown. *Journal of the American Dental Association* **99**, 210-211.
- Gonzales, J.R., Kobayashi, T., Michel, J., Mann, M., Yoshie, H., & Meyle, J. (2004) Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 384-389.

- Gonzales, J.R., Michel, J., Rodriguez, E.L., Herrmann, J.M., Boedeker, R.H., & Meyle, J. (2003) Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *The European Journal of Oral Sciences* **111**, 395-399.
- Goodson, J.M., Tanner, A.C., Haffajee, A.D., Sornberger, G.C., & Socransky, S.S. (1982) Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 472-481.
- Gore, E.A., Sanders, J.J., Pandey, J.P., Palesch, Y., & Galbraith, G.M. (1998) Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 781-785.
- Gorman, W.J. (1967) Prevalence and etiology of gingival recession. *Journal of Periodontology* **38**, 316-322.
- Grbic, J.T. & Lamster, I.B. (1992) Risk indicators for future clinical attachment loss in adult periodontitis. Tooth and site variables. *Journal of Periodontology* **63**, 262-269.
- Greene, J.C. & Vermillion, J.R. (1964) The simplified Oral Hygiene Index. *Journal of the American Dental Association* **68**, 25-31.
- Grossi, S.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J.J., & Hausmann, E. (1995) Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology* **66**, 23-29.
- Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G., Dunford, R.G., Machtei, E.E., Norderyd, O.M., & Genco, R.J. (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology* **65**, 260-267.
- Haffajee, A.D. & Socransky, S.S. (1986) Attachment level changes in destructive periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 461-475.
- Haffajee, A.D., Socransky, S.S., & Goodson, J.M. (1983) Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *Journal of Clinical Periodontology* **10**, 257-265.
- Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Lindhe, J., Kent, R.L., Okamoto, H., & Yoneyama, T. (1991) Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 117-125.
- Hahn, H., Kaufmann, S. H., & Rodloff, C. (2001) Mykobakterien S.:377 -399 In: Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S. H., & Ullmann, U. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Springer Verlag, Berlin
- Halazonetis, T.D., Haffajee, A.D., & Socransky, S.S. (1989) Relationship of clinical parameters to attachment loss in subsets of subjects with destructive periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 563-568.

- Hammerle, C.H., Ingold, H.P., & Lang, N.P. (1990) Evaluation of clinical and radiographic scoring methods before and after initial periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 255-263.
- Hancock, E.B. & Newell, D.H. (2001) Preventive strategies and supportive treatment. *Periodontology 2000* **25**, 59-76.
- Harrison, L.C. (2001) Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* **2**, 71-82.
- Haubek, D., Poulsen, K., Westergaard, J., Dahlen, G., & Kilian, M. (1996) Highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of African origin. *Journal of Clinical Microbiology* **34**, 1576-1578.
- Higgins, M.W., Keller, J.B., Landis, J.R., Beaty, T.H., Burrows, B., Demets, D., Diem, J.E., Higgins, I.T., Lakatos, E., Lebowitz, M.D., & . (1984) Risk of chronic obstructive pulmonary disease. Collaborative assessment of the validity of the Tecumseh index of risk. *The American Review of Respiratory Disease* **130**, 380-385.
- Hirschfeld, L. (1953) A calibrated silver point for periodontal diagnosis and recording. *Journal of Periodontology* **24**, 311-314.
- Hirschfeld, L. & Wasserman, B. (1978) A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of Periodontology* **49**, 225-237.
- Hodge, P.J., Riggio, M.P., & Kinane, D.F. (2001) Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 430-436.
- Holmstrup, P., Poulsen, A.H., Andersen, L., Skuldbol, T., & Fiehn, N.E. (2003) Oral infections and systemic diseases. *Dental Clinics of North America* **47**, 575-598.
- Ismail, A.I., Morrison, E.C., Burt, B.A., Caffesse, R.G., & Kavanagh, M.T. (1990) Natural history of periodontal disease in adults: findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study, 1959-87. *Journal of Dental Research* **69**, 430-435.
- Iughetti, L., Marino, R., Bertolani, M.F., & Bernasconi, S. (1999) Oral health in children and adolescents with IDDM--a review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **12**, 603-610.
- Jeffcoat, M.K. (1992) Radiographic methods for the detection of progressive alveolar bone loss. *Journal of Periodontology* **63**, 367-372.
- Jensen, B.L. & Solow, B. (1989) Alveolar bone loss and crowding in adult periodontal patients. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **17**, 47-51.
- Johnson, N.W. (1989) Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *International Dental Journal* **39**, 33-47.

- Joss, A., Adler, R., & Lang, N.P. (1994) Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *Journal of Clinical Periodontology* **21**, 402-408.
- Kaldahl, W.B., Kalkwarf, K.L., Patil, K.D., Molvar, M.P., & Dyer, J.K. (1996) Long-term evaluation of periodontal therapy: II. Incidence of sites breaking down. *Journal of Periodontology* **67**, 103-108.
- Kamma, J.J. & Baehni, P.C. (2003) Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 562-572.
- Kim, H.Y., Yi, S.W., Choi, S.H., & Kim, C.K. (2000) Bone probing measurement as a reliable evaluation of the bone level in periodontal defects. *Journal of Periodontology* **71**, 729-735.
- Kleinbaum, D. G. (1994): Logistic regression : a self-learning text Springer Verlag, New York
- Kobayashi, T., Yamamoto, K., Sugita, N., van der Pol, W.L., Yasuda, K., Kaneko, S., van de Winkel, J.G., & Yoshie, H. (2001) The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *Journal of Periodontology* **72**, 1324-1331.
- Köhler, T. (2004): Statistik für Psychologen, Pädagogen und Mediziner : ein Lehrbuch Kohlhammer, Stuttgart
- König, J., Plagmann, H.C., Ruhling, A., & Kocher, T. (2002) Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 1092-1100.
- König, J., Ruhling, A., Plagmann, H.C., Meisel, P., & Kocher, T. (2005) Influence of interleukin (IL)-1 composite genotype on clinical variables in non-smoking, well-maintained compliant patients with chronic periodontitis. *Swedish Dental Journal* **29**, 11-16.
- Kornman, K.S., Crane, A., Wang, H.Y., di Giovine, F.S., Newman, M.G., Pirk, F.W., Wilson, T.G., Jr., Higginbottom, F.L., & Duff, G.W. (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 72-77.
- Krall, E.A. (2001) The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Annals of Periodontology* **6**, 209-213.
- Lalla, E., Lamster, I.B., Feit, M., Huang, L., Spessot, A., Qu, W., Kislinger, T., Lu, Y., Stern, D.M., & Schmidt, A.M. (2000) Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *Journal of Clinical Investigation* **105**, 1117-1124.
- Lang, N.P., Adler, R., Joss, A., & Nyman, S. (1990) Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 714-721.

- Lang, N.P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F.A., & Siegrist, B.E. (1986) Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 590-596.
- Lang, N.P. & Ramseier, C.A. (1999) Die Parodontalbetreuung ein Lernprogramm zur Qualitätssicherung in der Parodontologie.
- Lang, N.P. & Tonetti, M.S. (1996) Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 240-250.
- Lang, N.P. & Tonetti, M.S. (2003) Periodontal Risk Assessment (PRA) for Patients in Supportive Periodontal Therapy (SPT). *Oral Health & Preventive Dentistry* **7**-16.
- Lang, N.P., Tonetti, M.S., Suter, J., Sorrell, J., Duff, G.W., & Kornman, K.S. (2000) Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *Journal of Periodontal Research* **35**, 102-107.
- Leverett, D.H., Proskin, H.M., Featherstone, J.D., Adair, S.M., Eisenberg, A.D., Mundorff-Shrestha, S.A., Shields, C.P., Shaffer, C.L., & Billings, R.J. (1993) Caries risk assessment in a longitudinal discrimination study. *Journal of Dental Research* **72**, 538-543.
- Levy, R.M., Giannobile, W.V., Feres, M., Haffajee, A.D., Smith, C., & Socransky, S.S. (2002) The effect of apically repositioned flap surgery on clinical parameters and the composition of the subgingival microbiota: 12-month data. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **22**, 209-219.
- Lindhe, J., Haffajee, A.D., & Socransky, S.S. (1983) Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **10**, 433-442.
- Lindhe, J. & Nyman, S. (1984) Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 504-514.
- Lindhe, J., Socransky, S., Nyman, S., Westfelt, E., & Haffajee, A. (1985) Effect of age on healing following periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **12**, 774-787.
- Lloyd-Jones, D.M., Wilson, P.W., Larson, M.G., Beiser, A., Leip, E.P., D'Agostino, R.B., & Levy, D. (2004) Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* **94**, 20-24.
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., & Morrison, E. (1986) Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 431-445.
- Löe, H. & Silness, J. (1963) Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* **21**, 533-551.

- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* **36**, 177-187.
- Loos, B.G., Roos, M.T., Schellekens, P.T., van der Velden, U., & Miedema, F. (2004) Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *Journal of Periodontology* **75**, 557-564.
- Lopez, N.J., Jara, L., & Valenzuela, C.Y. (2005) Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *Journal of Periodontology* **76**, 234-243.
- Lyman, G.H. (2003) Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology* **17**, 8-13.
- Machtei, E.E., Dunford, R., Hausmann, E., Grossi, S.G., Powell, J., Cummins, D., Zambon, J.J., & Genco, R.J. (1997) Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 102-109.
- Machtei, E.E., Hausmann, E., Dunford, R., Grossi, S., Ho, A., Davis, G., Chandler, J., Zambon, J., & Genco, R.J. (1999) Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 374-380.
- Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., & Liljenberg, B. (1984) Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 193-207.
- Marshall-Day, C.D., Stephen, R.G., & Quigley, L.F.Jr. (1955) Periodontal disease: prevalence and incidence. *Journal of Periodontology* **26**, 185-203.
- Mascarenhas, A.K. (1998) Oral hygiene as a risk indicator of enamel and dentin caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **26**, 331-339.
- Mattson, J.S., Gallagher, S.J., Jabro, M.H., & McLey, L.L. (1998) Complications associated with diabetes mellitus after guided tissue regeneration: case report. *Compendium on continuing Education for the Dentist* **19**, 923-6, 928, 930.
- McDevitt, M.J., Wang, H.Y., Knobelmann, C., Newman, M.G., di Giovine, F.S., Timms, J., Duff, G.W., & Kornman, K.S. (2000) Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of Periodontology* **71**, 156-163.
- McFall, W.T., Jr. (1982) Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *Journal of Periodontology* **53**, 539-549.
- McGuire, M.K. & Nunn, M.E. (1996a) Prognosis versus actual outcome. II. The effectiveness of clinical parameters in developing an accurate prognosis. *Journal of Periodontology* **67**, 658-665.
- McGuire, M.K. & Nunn, M.E. (1996b) Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *Journal of Periodontology* **67**, 666-674.

- McGuire, M.K. & Nunn, M.E. (1999) Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *Journal of Periodontology* **70**, 49-56.
- McLeod, D.E., Spivey, J.D., & Lainson, P.A. (1998) The predictability of periodontal treatment as measured by tooth loss: A retrospective study. *Quintessence International* **29**, 631-635.
- Meisel, P., Carlsson, L.E., Sawaf, H., Fanghaenel, J., Greinacher, A., & Kocher, T. (2001) Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes and Immunity* **2**, 258-262.
- Mercado, F.B., Marshall, R.I., Klestov, A.C., & Bartold, P.M. (2001) Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 779-787.
- Meyle, J., Zell, S., Brex, M., & Heller, W. (1992) Influence of oral hygiene on elastase concentration of gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research* **27**, 226-231.
- Michalowicz, B.S., Aeppli, D., Virag, J.G., Klump, D.G., Hinrichs, J.E., Segal, N.L., Bouchard, T.J., Jr., & Pihlström, B.L. (1991) Periodontal findings in adult twins. *Journal of Periodontology* **62**, 293-299.
- Micheelis, W. and Reich, E. (1999): Dritte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Ergebnisse, Trends, und Problemanalysen auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben in Deutschland 1997 Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Michel, J., Gonzales, J.R., Wunderlich, D., Dietsch, A., Herrmann, J.M., & Meyle, J. (2001) Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 483-488.
- Molvig, J., Baek, L., Christensen, P., Manogue, K.R., Vlassara, H., Platz, P., Nielsen, L.S., Svejgaard, A., & Nerup, J. (1988) Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand Journal of Immunology* **27**, 705-716.
- Moore, H., Summerbell, C., Hooper, L., Cruickshank, K., Vyas, A., Johnstone, P., Ashton, V., & Kopelman, P. (2004) Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Review* CD004097-
- Moreira, P.R., de Sa, A.R., Xavier, G.M., Costa, J.E., Gomez, R.S., Gollob, K.J., & Dutra, W.O. (2005) A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *Journal of Periodontal Research* **40**, 306-311.
- Moss, M.E., Beck, J.D., Kaplan, B.H., Offenbacher, S., Weintraub, J.A., Koch, G.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., & Tedesco, L.A. (1996) Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **67**, 1060-1069.

- Mullally, B.H., Breen, B., & Linden, G.J. (1999) Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology* **70**, 394-401.
- Müller, H.P., Stadermann, S., & Heinecke, A. (2002) Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 287-294.
- Newman, H.N. (1990) Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 533-541.
- Nieri, M., Muzzi, L., Cattabriga, M., Rotundo, R., Cairo, F., & Pini Prato, G.P. (2002) The prognostic value of several periodontal factors measured as radiographic bone level variation: a 10-year retrospective multilevel analysis of treated and maintained periodontal patients. *Journal of Periodontology* **73**, 1485-1493.
- Nishida, M., Grossi, S.G., Dunford, R.G., Ho, A.W., Trevisan, M., & Genco, R.J. (2000a) Calcium and the risk for periodontal disease. *Journal of Periodontology* **71**, 1057-1066.
- Nishida, M., Grossi, S.G., Dunford, R.G., Ho, A.W., Trevisan, M., & Genco, R.J. (2000b) Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *Journal of Periodontology* **71**, 1215-1223.
- Norderyd, O., Hugoson, A., & Grusovin, G. (1999) Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 608-615.
- Norderyd, O.M., Grossi, S.G., Machtei, E.E., Zambon, J.J., Hausmann, E., Dunford, R.G., & Genco, R.J. (1993) Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *Journal of Periodontology* **64**, 957-962.
- Nunn, M.E. (2003) Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000* **32**, 11-23.
- Nunn, M.E. & Harrel, S.K. (2001) The effect of occlusal discrepancies on periodontitis. I. Relationship of initial occlusal discrepancies to initial clinical parameters. *Journal of Periodontology* **72**, 485-494.
- O'Leary, T.J., Drake, R.B., & Naylor, J.E. (1972) The plaque control record. *Journal of Periodontology* **43**, 38-
- Ogawa, H., Yoshihara, A., Hirotsu, T., Ando, Y., & Miyazaki, H. (2002) Risk factors for periodontal disease progression among elderly people. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 592-597.
- Oliver, R.C. & Brown, L.J. (1993) Periodontal diseases and tooth loss. *Periodontology 2000* **2**, 117-127.
- Orkin, D.A., Reddy, J., & Bradshaw, D. (1987) The relationship of the position of crown margins to gingival health. *Journal of Prosthetic Dentistry* **57**, 421-424.

- Ortman, L.F., McHenry, K., & Hausmann, E. (1982) Relationship between alveolar bone measured by <sup>125</sup>I absorptiometry with analysis of standardized radiographs: 2. Bjorn technique. *Journal of Periodontology* **53**, 311-314.
- Page, R.C. & Beck, J.D. (1997) Risk assessment for periodontal diseases. *International Dental Journal* **47**, 61-87.
- Page, R.C., Krall, E.A., Martin, J., Mancl, L., & Garcia, R.I. (2002) Validity and accuracy of a risk calculator in predicting periodontal disease. *Journal of the American Dental Association* **133**, 569-576.
- Page, R.C., Martin, J., Krall, E.A., Mancl, L., & Garcia, R. (2003) Longitudinal validation of a risk calculator for periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 819-827.
- Page, R.C., Offenbacher, S., Schroeder, H.E., Seymour, G.J., & Kornman, K.S. (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* **14**, 216-248.
- Papapanou, P.N. (1996) Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of Periodontology* **1**, 1-36.
- Papapanou, P.N. (1998) Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *Journal of Dental Education* **62**, 822-839.
- Papapanou, P.N. & Wennstrom, J.L. (1989) Radiographic and clinical assessments of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 609-612.
- Papapanou, P.N., Wennstrom, J.L., & Grondahl, K. (1988) Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 469-478.
- Papapanou, P.N., Wennstrom, J.L., & Johnsson, T. (1991) Extent and Severity Index based on assessments of radiographic bone loss. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **19**, 313-317.
- Parkhill, J.M., Hennig, B.J., Chapple, I.L., Heasman, P.A., & Taylor, J.J. (2000) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 682-689.
- Parra, B. & Slots, J. (1996) Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiology and Immunology* **11**, 289-293.
- Parsell, D.E., Streckfus, C.F., Stewart, B.M., & Buchanan, W.T. (1998) The effect of amalgam overhangs on alveolar bone height as a function of patient age and overhang width. *Operative Dentistry* **23**, 94-99.
- Paulander, J., Wennstrom, J.L., Axelsson, P., & Lindhe, J. (2004) Some risk factors for periodontal bone loss in 50-year-old individuals. A 10-year cohort study. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 489-496.

- Payne, J.B., Johnson, G.K., Reinhardt, R.A., Dyer, J.K., Maze, C.A., & Dunning, D.G. (1996) Nicotine effects on PGE<sub>2</sub> and IL-1 beta release by LPS-treated human monocytes. *Journal of Periodontal Research* **31**, 99-104.
- Pearlman, B.A. (1993) Long-term periodontal care: a comparative retrospective survey. *Journal of Periodontology* **64**, 723-729.
- Persson, G.R. (2003) Periodontal risk management (PRM). *Oral Health & Preventive Dentistry* **1 Suppl 1**, 361-381.
- Persson, G.R., Attström, R., Lang, N.P., & Page, R.C. (2003a) Perceived risk of deteriorating periodontal conditions. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 982-989.
- Persson, G.R., Mancl, L.A., Martin, J., & Page, R.C. (2003b) Assessing periodontal disease risk: a comparison of clinicians' assessment versus a computerized tool. *Journal of the American Dental Association* **134**, 575-582.
- Persson, G.R., Matiulienė, G., Ramseier, C.A., Persson, R.E., Tonetti, M.S., & Lang, N.P. (2003c) Interleukin 1 polymorphism and increased risk for re-infection during supportive periodontal therapy. *Oral Health & Preventive Dentistry*
- Persson, G.R., Matuliene, G., Ramseier, C.A., Persson, R.E., Tonetti, M.S., & Lang, N.P. (2003d) Influence of interleukin-1 gene polymorphism on the outcome of supportive periodontal therapy explored by a multi-factorial periodontal risk assessment model (PRA). *Oral Health & Preventive Dentistry* **1**, 17-27.
- Persson, L., Bergström, J., Gustafsson, A., & Asman, B. (1999) Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 9-13.
- Persson, L., Bergström, J., Ito, H., & Gustafsson, A. (2001) Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *Journal of Periodontology* **72**, 90-95.
- Petersson, G.H. (2003) Assessing caries risk--using the Cariogram model. *Swedish Dental Journal Supplement* 1-65.
- Pihlström, B.L. (2001) Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology 2000* **25**, 37-58.
- Pitiphat, W., Merchant, A.T., Rimm, E.B., & Joshipura, K.J. (2003) Alcohol consumption increases periodontitis risk. *Journal of Dental Research* **82**, 509-513.
- Plagmann, H. C. (1997) Epidemiologie S.:Praxis der Zahnheilkunde Parodontologie, Urban & Schwarzenberg, München
- Pociot, F., Molvig, J., Wogensen, L., Worsaae, H., & Nerup, J. (1992) A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *European Journal of Clinical Investigation* **22**, 396-402.

- Powell, L.V. (1998) Caries risk assessment: relevance to the practitioner. *Journal of the American Dental Association* **129**, 349-353.
- Powell, L.V., Mancl, L.A., & Senft, G.D. (1991) Exploration of prediction models for caries risk assessment of the geriatric population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **19**, 291-295.
- Powell, R.W. & Letton, A.H. (1973) Breast cancer detection demonstration project. *Journal of the Medical Association of Georgia* **62**, 267-268.
- Preber, H. & Bergström, J. (1985) Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontologica Scandinavica* **43**, 315-320.
- Preshaw, P.M., Lauffart, B., Zak, E., Jeffcoat, M.K., Barton, I., & Heasman, P.A. (1999) Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **70**, 1209-1220.
- Quappe, L., Jara, L., & Lopez, N.J. (2004) Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology* **75**, 1509-1515.
- Ramfjord, S.P. (1987) Maintenance care for treated periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **14**, 433-437.
- Ramfjord, S.P., Morrison, E.C., Burgett, F.G., Nissle, R.R., Shick, R.A., Zann, G.J., & Knowles, J.W. (1982) Oral hygiene and maintenance of periodontal support. *Journal of Periodontology* **53**, 26-30.
- Reddy, M.S., Geurs, N.C., Jeffcoat, R.L., Proskin, H., & Jeffcoat, M.K. (2000) Periodontal disease progression. *Journal of Periodontology* **71**, 1583-1590.
- Renvert, S. & Persson, G.R. (2002) A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology* **29 Suppl 3**, 82-89.
- Ronderos, M. & Ryder, M.I. (2004) Risk assessment in clinical practice. *Periodontology 2000* **34**, 120-135.
- Rosling, B., Serino, G., Hellström, M.K., Socransky, S.S., & Lindhe, J. (2001) Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 241-249.
- Russel, A.L. (1956) A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *Journal of Dental Research* **35**, 350-359.
- Salvi, G.E., Lawrence, H.P., Offenbacher, S., & Beck, J.D. (1997) Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* **14**, 173-201.
- Sanchez-Perez, L., Acosta-Gio, A.E., & Mendez-Ramirez, I. (2004) A cluster analysis model for caries risk assessment. *Archives of Oral Biology* **49**, 719-725.

- SanGiacomo, T.R., Tan, P.M., Loggi, D.G., & Itkin, A.B. (1990) Progressive osseous destruction as a complication of HIV-periodontitis. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* **70**, 476-479.
- Saxer, U.P. & Mühlemann, H.R. (1975) [Motivation and education]. *SSO Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde* **85**, 905-919.
- Scabbia, A., Cho, K.S., Sigurdsson, T.J., Kim, C.K., & Trombelli, L. (2001) Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *Journal of Periodontology* **72**, 43-49.
- Schaberg, T., Theilacker, C., Nitschke, O.T., & Lode, H. (1997) Lymphocyte subsets in peripheral blood and smoking habits. *Lung* **175**, 387-394.
- Schätzle, M., Loe, H., Burgin, W., Anerud, A., Boysen, H., & Lang, N.P. (2003) Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 887-901.
- Schmidt, A.M., Weidman, E., Lalla, E., Yan, S.D., Hori, O., Cao, R., Brett, J.G., & Lamster, I.B. (1996) Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of Periodontal Research* **31**, 508-515.
- Sewon, L., Karjalainen, S., Soderling, E., Hyypä, T., Luukkala-Wardi, E., Makela, M., Paunio, K., & Varrelä, T. (1999) The limited value of three pathogen species in predicting healing of periodontal pockets. *Acta Odontologica Scandinavica* **57**, 267-270.
- Shapira, L., Stabholz, A., Rieckmann, P., & Kruse, N. (2001) Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *Journal of Periodontal Research* **36**, 183-186.
- Sheiham, A. & Netuveli, G.S. (2002) Periodontal diseases in Europe. *Periodontology 2000* **29**, 104-121.
- Slots, J. & Ting, M. (1999) Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology 2000* **20**, 82-121.
- Stelzner, S., Hellmich, G., Koch, R., Albert, W., & Ludwig, K. (2003) [Perioperative risk assessment in surgery - an analysis in 10 395 patients]. *Zentralblatt für Chirurgie* **128**, 963-969.
- Sugita, N., Kobayashi, T., Ando, Y., Yoshihara, A., Yamamoto, K., van de Winkel, J.G., Miyazaki, H., & Yoshie, H. (2001) Increased frequency of FcγRIIIb-NA1 allele in periodontitis-resistant subjects in an elderly Japanese population. *Journal of Dental Research* **80**, 914-918.
- Tangada, S.D., Califano, J.V., Nakashima, K., Quinn, S.M., Zhang, J.B., Gunsolley, J.C., Schenkein, H.A., & Tew, J.G. (1997) The effect of smoking on serum

- IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early-onset periodontitis patients. *Journal of Periodontology* **68**, 842-850.
- Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., & Shlossman, M. (1998) Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Annals of Periodontology* **3**, 30-39.
- Tezal, M., Grossi, S.G., Ho, A.W., & Genco, R.J. (2001) The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *Journal of Periodontology* **72**, 183-189.
- Tomar, S.L. & Asma, S. (2000) Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Periodontology* **71**, 743-751.
- Tukey, J. (1977): Explanatory data analysis. Addison-Wesley Pub. Co., Reading (MA, USA)
- van der Velden, U. (1984) Effect of age on the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 281-294.
- van der Velden, U. (1991) The onset age of periodontal destruction. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 380-383.
- Van der Weijden, G.A., Timmerman, M.F., Danser, M.M., Nijboer, A., Saxton, C.A., & van der Velden, U. (1994) Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *Journal of Periodontal Research* **29**, 168-173.
- Van Winkelhoff, A.J., Bosch-Tijhof, C.J., Winkel, E.G., & van der Reijden, W.A. (2001) Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *Journal of Periodontology* **72**, 666-671.
- Wactawski-Wende, J. (2001) Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of Periodontology* **6**, 197-208.
- Waerhaug, J. (1978) Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. *Journal of Periodontology* **49**, 1-8.
- Wasserman, B. & Hirschfeld, L. (1988) The relationship of initial clinical parameters to the long-term response in 112 cases of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 38-42.
- Westfelt, E., Rylander, H., Dahlen, G., & Lindhe, J. (1998) The effect of supragingival plaque control on the progression of advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 536-541.
- Williams, C.A., Winkler, J.R., Grassi, M., & Murray, P.A. (1990) HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* **69**, 351-355.

- Wilson, T.G., Jr. (1996) Supportive periodontal treatment introduction--definition, extent of need, therapeutic objectives, frequency and efficacy. *Periodontology* **2000** **12**, 11-15.
- Wilson, T.G., Jr. & Nunn, M. (1999) The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *Journal of Periodontology* **70**, 724-729.
- Winkler, J.R. & Robertson, P.B. (1992) Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* **73**, 145-150.
- Withers, J.A., Brunsvold, M.A., Killoy, W.J., & Rahe, A.J. (1981) The relationship of palato-gingival grooves to localized periodontal disease. *Journal of Periodontology* **52**, 41-44.
- Wolff, L., Dahlen, G., & Aeppli, D. (1994) Bacteria as risk markers for periodontitis. *Journal of Periodontology* **65**, 498-510.
- Yamazaki, K., Tabeta, K., Nakajima, T., Ohsawa, Y., Ueki, K., Itoh, H., & Yoshie, H. (2001) Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 828-832.
- Zucchelli, G., Bernardi, F., Montebugnoli, L., & De, S.M. (2002) Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* **73**, 3-12.
- Zybutz, M., Rapoport, D., Laurell, L., & Persson, G.R. (2000) Comparisons of clinical and radiographic measurements of inter-proximal vertical defects before and 1 year after surgical treatments. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 179-186.

## 9. Anhang

### 9.1. Einzelwerte

Im Folgenden sind sowohl die klinischen Parameter als auch die Genotypen und das jeweilige Ergebnis der Risikoanalyse nach Lang tabellarisch erfasst.

Die Identifikationsnummer wurde jedem Patienten vor Beginn der Untersuchungen zugewiesen, so dass die Anonymität gewahrt blieb. Die Nummerierung der Patienten wurde nach der Probennummer in der Blutdatenbank vorgenommen.

Das Geschlecht der Patienten wurde mit 0, gleichbedeutend mit männlich, und 1, gleichbedeutend mit weiblich, definiert.

Es wurden weiterhin die sechs Parameter der Risikoanalyse aufgeführt:

- Prozentsatz der Sondierungsblutung (BOP)
- Prävalenz der residualen Taschen  $\geq 5\text{mm}$  ( $\text{PD} \geq 5\text{mm}$ )
- Zahnverlust bezogen auf 28 Zähne (TL)
- Verlust des parodontalen Stützgewebes im Verhältnis zum Alter des Patienten (BLA) (Berechnung siehe Kapitel 4)
- Systemische und genetische Verhältnisse (SYS) (0=nicht vorhanden; 1=vorhanden)
- Umweltfaktoren, hier Rauchgewohnheiten (ENV) (Nichtraucher (1), frühere Raucher (2), gelegentliche Raucher (3), Raucher (4) und schwere Raucher (5))

Zusätzlich dazu wurden die klinischen Parameter Mittelwert der Sondierungstiefe in mm (PD), Mittelwert des klinischen Attachmentlevel in mm (AL) und die Mundhygieneparameter mittlerer Papillenblutungsindex (PBI) und mittlerer Plaqueindex (PLI) in Prozent aufgeführt.

Die Risikoprüfung (RA) wurde eingeteilt in hohes Risiko (3), moderates Risiko (2) und niedriges Risiko (1).

Da sämtliche vorgenannten Parameter zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden erhielten die Parameter den jeweiligen Zeitpunkt als Präfix:

Eingangsuntersuchung (EU), Abschlussuntersuchung (AU), Recall nach 12 Monaten (RU12) und Recall nach 24 Monaten (RU24).

Also z.B. Plaqueindex zur Eingangsuntersuchung : EU\_PLI

Die Genotypen wurden folgendermaßen definiert: Der IL-1 $\alpha$  G(+4845)-T Polymorphismus lieferte das Ergebnis 2,2, wenn der Genotyp \*T\*T vorlag. Damit gilt der Patient als homozygot positiv. Lag Genotyp \*G\*G vor und damit das Ergebnis 1,1, galt der Patient als homozygot negativ und beim Genotyp \*G\*T heterozygot mit dem Ergebnis 1,2.

Analog gilt für den IL-1 $\beta$  C(+3954)-T Polymorphismus beim Genotyp \*T\*T homozygot positiv und das Ergebnis lautet 2,2. Beim Genotyp \*C\*C ergibt sich homozygot negativ bzw. 1,1 und beim Genotyp \*C\*T heterozygot mit 1,2.

Die beiden Polymorphismen wurden kombiniert betrachtet: Dabei galt, dass ein Patient als „IL-1 positiv“ bezeichnet wurde, wenn er zumindest für beide Polymorphismen heterozygot genotypisiert wurde.

Tabelle 17: Geschlecht und IL-1 Genotyp

Code	Geschlecht	IL-1 $\alpha$ G(+4845)-T	IL-1 $\beta$ C(+3954)-T	IL-1 Polymorphismus
1		1	1,1	1,1neg
87		1	1,1	1,1neg
88		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
89		0	1,1	1,1neg
90		0	1,2	1,1neg
91		0	1,1	1,1neg
92		1	1,1	1,1neg
93		1	2,2	1,1neg
94		0	1,2	1,2 <b>pos</b>
96		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
97		1	1,1	1,2neg
98		0	1,1	1,1neg
99		0	1,1	1,1neg
100		0	1,1	1,1neg
101		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
102		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
103		1	1,2	1,1neg
104		0	1,2	1,2 <b>pos</b>
105		1	1,1	1,1neg
106		1	1,1	1,1neg
107		1	1,1	1,1neg
108		0	1,1	1,1neg
109		0	1,1	1,1neg
110		1	1,1	1,1neg
111		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
112		1	1,2	1,2 <b>pos</b>
113		1	1,1	1,1neg
114		1	1,1	1,1neg
115		0	1,2	1,2 <b>pos</b>
116		0	1,2	2,2 <b>pos</b>
117		0	1,1	1,2neg
118		0	2,2	1,2 <b>pos</b>
119		0	1,1	1,2neg
120		1	1,2	1,1neg
121		0	1,1	1,1neg
122		0	1,1	1,1neg
123		1	1,2	1,1neg
125		1	1,1	1,1neg
126		0	1,2	1,2 <b>pos</b>
128		0	1,2	1,2 <b>pos</b>
129		1	1,1	1,1neg
130		0	1,2	2,2 <b>pos</b>
131		1	1,1	1,1neg
132		0	1,1	1,1neg
133		1	1,1	1,1neg
134		1	1,2	1,1neg
135		1	1,2	1,2 <b>pos</b>

Tabelle 18: Risikoparameter zur Eingangsuntersuchung

Code	EU_BOP	EU_PD $\geq$ 5	EU_TL	EU_BLA	EU_SYS	EU_ENV
1	29,012	14	1	1,875	0	1
87	0,000	6	4	0,741	0	1
88	19,643	5	2	0,926	1	1
89	23,077	9	2	1,026	0	1
90	100,000	27	3	1,343	0	1
91	6,061	5	17	0,820	1	4
92	23,485	11	6	1,000	0	1
93	29,167	14	5	1,034	0	4
94	28,205	4	2	0,690	1	1
96	14,167	1	8	1,500	1	1
97	10,417	5	20	0,714	0	1
98	2,778	3	5	1,389	0	1
99	42,857	11	3	1,429	0	1
100	81,548	23	1	0,820	0	1
101	5,333	0	3	1,111	1	5
102	0,000	1	4	0,750	1	1
103	65,686	10	11	0,612	0	1
104	45,833	2	16	0,548	1	1
105	18,817	0	0	0,789	0	3
106	3,968	1	7	1,087	0	1
107	18,056	0	4	0,755	1	1
108	51,786	2	4	1,111	0	1
109	18,519	11	3	0,847	0	1
110	2,151	6	1	0,732	0	1
111	32,000	10	3	1,053	1	1
112	13,889	5	0	0,750	1	1
113	30,128	5	2	0,204	0	1
114	2,151	0	0	0,769	0	1
115	16,667	1	0	0,492	1	1
116	4,487	1	3	1,351	1	1
117	73,333	9	13	0,962	0	1
118	9,259	0	2	0,417	1	1
119	31,481	12	1	0,816	0	1
120	83,951	14	1	0,455	0	1
121	46,377	7	5	1,591	0	1
122	22,222	20	2	2,368	0	5
123	61,111	2	25	0,685	1	1
125	21,739	10	5	0,806	0	1
126	67,816	25	1	0,800	1	1
128	2,778	1	10	0,972	1	1
129	8,333	2	4	0,833	0	1
130	14,881	7	0	0,800	1	1
131	7,692	12	2	1,633	0	1
132	57,895	15	10	1,489	0	1
133	14,167	6	8	0,943	0	1
134	17,284	6	2	0,857	0	1
135	0,000	0	0	0,417	1	1

Tabelle 19: Risikoparameter zur Abschlussuntersuchung

Code	AU_BOP	AU_PD $\geq$ 5	AU_TL	AU_BLA	AU_SYS	AU_ENV
1	5,769	12	2	1,633	0	1
87	1,333	1	4	0,714	0	1
88	1,333	0	4	0,727	1	1
89	9,333	1	3	0,732	0	1
90	0,000	0	19	0,294	0	1
91	0,000	0	17	0,820	1	4
92	35,606	9	6	0,820	0	1
93	8,696	8	5	0,667	0	4
94	13,462	0	2	0,678	1	1
96	4,167	1	8	1,463	1	1
97	8,333	5	20	0,704	0	1
98	0,000	0	5	1,351	0	1
99	8,929	2	3	1,333	0	1
100	19,136	24	2	1,385	0	1
101	3,333	0	3	1,081	1	5
102	30,000	5	4	0,732	1	1
103	17,647	2	11	0,600	0	1
104	57,576	2	17	0,533	1	1
105	7,527	1	0	0,769	0	3
106	13,333	0	8	0,408	0	1
107	2,083	0	4	0,702	1	1
108	9,259	0	4	1,071	0	1
109	9,333	5	3	0,667	0	1
110	20,115	0	1	0,714	0	1
111	2,000	0	3	1,017	1	1
112	1,667	0	0	1,000	1	1
113	0,641	0	2	0,196	0	1
114	4,301	0	0	0,690	0	1
115	0,595	0	0	0,492	1	1
116	0,000	0	3	1,316	1	1
117	5,952	4	14	0,755	0	1
118	0,000	0	3	0,400	1	1
119	45,679	4	1	0,800	0	1
120	8,642	12	1	0,597	0	1
121	2,174	2	5	0,667	0	1
122	13,492	4	7	1,053	0	5
123	16,667	1	25	0,676	1	1
125	5,797	1	5	0,781	0	1
126	10,714	8	1	0,588	1	1
128	10,784	1	11	0,959	1	1
129	25,694	2	4	0,600	0	1
130	18,452	13	0	0,784	1	1
131	0,694	0	4	0,600	0	1
132	21,053	3	10	1,224	0	1
133	1,961	1	11	0,926	0	1
134	1,282	1	2	0,556	0	1
135	2,976	0	0	0,385	1	1

Tabelle 20: Risikoparameter zum Recall nach 12 Monaten

Code	RU12_BOP	RU12_PD $\geq$ 5	RU12_TL	RU12_BLA	RU12_SYS	RU12_ENV
1	8,974	5	2	1,800	0	1
87	0,000	1	4	0,517	0	1
88	0,694	0	4	0,714	1	1
89	11,333	8	3	0,714	0	1
90	9,259	1	19	0,435	0	1
91	0,000	0	17	0,806	1	4
92	23,485	7	6	0,806	0	1
93	23,188	3	5	0,656	0	4
94	23,718	2	2	0,847	1	1
96	14,167	1	8	1,190	1	1
97	10,417	3	20	0,694	0	1
98	10,870	1	5	1,053	0	1
99	8,929	2	3	0,968	0	1
100	33,951	17	2	0,606	0	1
101	12,000	4	3	1,053	1	5
102	1,333	0	4	1,190	1	1
103	22,549	7	11	0,784	0	1
104	51,515	0	17	0,658	1	1
105	11,828	0	0	0,500	0	3
106	5,000	2	8	0,600	0	1
107	2,778	2	4	0,702	1	1
108	12,346	0	4	1,071	0	1
109	15,333	4	3	1,311	0	1
110	3,086	0	1	0,682	0	1
111	0,000	0	3	0,667	1	1
112	7,222	5	0	0,732	1	1
113	18,590	2	2	0,189	0	1
114	45,699	0	0	0,690	0	1
115	3,571	0	0	0,484	1	1
116	3,205	1	3	1,500	1	1
117	20,238	3	14	0,741	0	1
118	0,000	0	3	0,588	1	1
119	38,272	3	1	0,800	0	1
120	3,704	2	1	0,290	0	1
121	4,545	0	6	0,652	0	1
122	8,730	2	7	1,795	0	5
123	61,111	1	25	0,800	1	1
125	29,710	6	5	1,231	0	1
126	45,833	11	1	0,385	1	1
128	10,784	0	11	0,933	1	1
129	6,250	0	4	0,588	0	1
130	32,738	1	0	0,769	1	1
131	1,389	0	4	0,784	0	1
132	26,316	3	10	1,020	0	1
133	4,167	2	12	0,926	0	1
134	4,487	0	2	0,541	0	1
135	17,857	0	0	0,741	1	1

Tabelle 21: Risikoparameter zum Recall nach 24 Monaten

Code	RU24_BOP	RU24_PD≥5	RU24_TL	RU24_BLA	RU24_SYS	RU24_ENV
1	11,333	4	3	1,800	0	1
87	4,667	1	4	0,508	0	1
88	2,778	0	4	1,034	1	1
89	0,000	0	3	0,698	0	1
90	4,167	0	20	0,429	0	1
91	0,000	0	17	0,781	1	4
92	7,576	0	6	0,794	0	1
93	30,435	8	5	0,645	0	4
94	8,974	1	2	0,833	1	1
96	12,500	3	8	1,395	1	1
97	0,000	0	20	0,548	0	1
98	0,725	0	5	1,026	0	1
99	48,214	5	3	0,938	0	1
100	22,727	16	2	1,061	0	1
101	5,333	0	3	1,250	1	5
102	24,000	0	4	1,163	1	1
103	33,333	11	11	0,577	0	1
104	39,394	0	17	0,649	1	1
105	18,280	2	0	0,488	0	3
106	19,167	5	8	0,784	0	1
107	12,500	2	4	0,690	1	1
108	8,642	1	4	0,968	0	1
109	36,667	4	3	1,148	0	1
110	9,259	2	1	0,667	0	1
111	9,333	1	3	0,656	1	1
112	16,667	7	0	0,714	1	1
113	42,949	2	2	0,185	0	1
114	25,269	0	0	0,645	0	1
115	24,405	2	0	0,476	1	1
116	3,205	1	3	1,707	1	1
117	22,619	2	14	0,909	0	1
118	30,769	1	3	0,577	1	1
119	55,556	7	1	0,577	0	1
120	4,321	2	1	0,435	0	1
121	0,758	3	6	0,851	0	1
122	6,349	5	7	1,000	0	5
123	66,667	1	25	0,789	1	1
125	11,594	5	5	1,231	0	1
126	26,786	1	1	0,566	1	1
128	3,922	0	11	0,526	1	1
129	8,333	2	4	0,392	0	1
130	10,119	1	0	0,755	1	1
131	3,472	0	4	0,769	0	1
132	44,737	4	10	1,000	0	1
133	5,208	1	12	0,909	0	1
134	5,128	0	2	0,263	0	1
135	16,667	0	0	0,714	1	1

Tabelle 22: mittlere Sondierungstiefen und Attachmentlevel

Code	EU_PD	AU_PD	RU12_PD	RU24_PD	EU_AL	AU_AL	RU12_AL	RU24_AL
1	3,790	3,468	2,212	1,953	4,173	3,827	2,571	2,200
87	2,627	2,307	2,113	2,280	2,627	4,100	3,720	3,674
88	2,976	1,933	1,833	1,632	3,256	2,260	2,417	3,000
89	3,603	2,320	2,753	1,900	3,603	2,333	2,787	1,900
90	6,043	1,611	2,685	2,271	7,827	3,685	4,963	4,958
91	3,318	2,000	1,742	2,348	6,015	5,530	5,288	6,273
92	3,227	3,114	2,977	1,780	3,833	3,348	3,064	1,780
93	3,688	2,775	2,435	3,080	3,819	3,116	3,014	3,645
94	2,340	2,058	2,333	2,679	2,545	2,276	2,679	2,705
96	2,217	2,192	2,033	2,258	2,317	2,542	2,217	2,725
97	3,625	2,729	2,479	1,667	3,625	4,292	4,708	3,833
98	2,340	2,109	2,014	1,877	2,531	2,486	2,572	2,768
99	2,679	2,542	2,012	2,560	2,679	2,667	2,113	3,042
100	4,190	4,364	3,673	3,333	4,190	5,648	5,346	5,006
101	2,313	2,667	1,800	1,907	2,313	3,100	2,020	1,907
102	1,933	2,567	1,767	2,247	1,933	2,600	1,780	2,267
103	3,843	2,402	2,833	2,873	3,843	2,402	3,069	3,167
104	2,306	3,121	2,682	2,258	4,069	3,485	4,091	2,682
105	1,914	2,027	1,726	2,640	2,183	2,538	2,065	3,011
106	1,921	1,658	2,542	2,383	2,183	1,748	2,542	2,392
107	2,993	1,861	1,632	2,104	2,993	1,861	1,632	3,333
108	2,792	1,926	1,846	2,235	2,881	1,944	1,846	2,358
109	3,043	2,560	2,833	3,173	3,043	2,485	2,767	3,933
110	2,392	2,115	2,093	2,481	2,478	2,276	2,117	2,506
111	3,053	2,013	2,093	3,013	4,020	2,013	3,040	3,720
112	2,928	1,733	2,383	2,200	2,928	1,833	2,617	2,422
113	2,365	1,859	2,391	2,333	2,385	1,859	2,603	2,378
114	1,849	1,876	2,312	2,005	1,860	1,887	2,323	2,022
115	2,613	2,119	1,804	2,429	3,018	2,339	2,321	2,429
116	2,404	2,115	2,378	1,955	2,423	2,173	2,449	2,026
117	3,633	2,917	2,786	2,440	3,633	3,643	4,298	3,667
118	2,519	2,199	2,186	2,423	2,519	2,199	2,282	2,423
119	2,611	2,228	2,315	2,401	2,698	2,531	2,549	2,852
120	3,809	3,056	2,340	2,401	3,809	3,272	2,340	2,340
121	3,087	2,558	1,917	2,008	3,899	4,645	3,038	3,333
122	4,019	2,437	1,921	2,278	4,790	3,333	3,341	2,599
123	4,111	2,500	2,778	3,278	7,056	4,778	5,056	4,889
125	2,986	2,109	2,558	2,116	2,861	3,290	3,754	3,203
126	3,615	2,649	2,917	2,351	3,787	2,792	3,244	2,405
128	2,407	2,078	1,980	1,971	3,046	3,216	3,755	2,696
129	2,090	2,563	1,778	1,938	2,785	2,799	2,528	2,847
130	2,464	2,744	2,512	2,107	2,601	2,744	2,935	2,107
131	2,962	1,736	1,333	1,563	2,962	2,813	2,528	2,951
132	4,237	2,579	2,412	2,930	6,412	5,149	5,430	5,925
133	2,892	1,922	2,250	2,063	2,892	1,922	2,396	2,281
134	3,383	2,128	1,974	1,994	3,401	2,128	1,974	1,994
135	2,560	2,214	1,512	1,994	2,560	2,280	1,808	1,994

Tabelle 23: mittlere Papillenblutungs- und Plaqueeindizes

Code	EU_PBI	AU_PBI	RU12_PBI	RU24_PBI	EU_PLI	AU_PLI	RU12_PLI	RU24_PLI
1	46,154	11,538	11,538	8,000	32,692	23,077	27,885	41,000
87	70,833	4,167	0,000	0,000	9,000	68,000	14,000	31,000
88	40,000	0,000	0,000	0,000	34,259	5,769	4,000	29,000
89	8,000	0,000	12,000	0,000	25,962	46,000	22,000	64,000
90	80,000	0,000	0,000	11,111	47,500	13,889	15,625	34,375
91	8,333	0,000	75,000	8,333	34,091	9,091	97,727	20,455
92	36,364	9,091	18,182	0,000	25,000	28,409	38,636	32,955
93	48,000	0,000	20,000	8,000	43,478	28,261	35,870	36,957
94	0,000	0,000	0,000	3,846	55,769	41,346	57,692	59,615
96	0,000	0,000	5,000	0,000	23,958	20,000	37,500	12,500
97	100,000	12,500	12,500	0,000	65,625	6,250	59,375	25,000
98	39,130	0,000	0,000	0,000	52,174	79,348	10,870	8,696
99	12,000	40,000	16,000	44,000	8,036	39,286	65,179	37,500
100	7,407	7,692	38,462	7,692	27,679	39,815	52,778	60,185
101	4,000	4,000	0,000	0,000	46,000	32,000	7,000	25,000
102	13,043	13,043	0,000	0,000	41,000	40,000	26,000	55,000
103	47,059	47,059	11,765	17,647	33,824	33,824	0,000	19,118
104	25,000	63,636	72,727	45,455	47,917	59,091	50,000	56,818
105	14,815	3,704	22,222	0,000	15,323	24,194	29,032	31,452
106	42,857	23,810	0,000	19,048	23,810	11,250	18,750	21,250
107	54,167	0,000	0,000	16,667	44,792	23,958	9,375	28,125
108	41,667	41,667	83,333	0,000	73,148	73,148	68,519	43,519
109	4,000	12,000	0,000	4,000	24,000	16,000	16,000	28,000
110	3,704	48,148	3,704	3,704	66,935	18,966	56,481	46,296
111	28,000	0,000	0,000	12,000	34,000	20,000	26,000	64,000
112	7,407	7,407	14,815	22,222	31,667	27,500	50,833	60,000
113	65,385	30,769	26,923	46,154	20,192	57,692	60,577	60,577
114	0,000	22,222	22,222	22,222	22,581	51,613	52,419	37,097
115	42,857	0,000	7,143	21,429	30,357	27,679	35,714	45,690
116	12,500	12,500	37,500	0,000	20,192	25,000	31,731	57,692
117	21,429	7,143	0,000	21,429	35,714	32,143	23,214	57,143
118	0,000	0,000	42,308	0,000	23,148	8,654	89,423	63,462
119	0,000	44,444	0,000	51,852	79,630	50,000	67,593	46,296
120	85,185	7,407	0,000	0,000	10,185	21,296	14,815	17,593
121	52,174	0,000	22,727	4,545	42,391	4,545	37,500	52,273
122	11,538	0,000	14,286	4,762	34,259	41,667	65,476	17,857
123	66,667	0,000	33,333	33,333	83,333	58,333	100,000	66,667
125	22,727	4,545	4,545	4,545	57,609	48,913	32,609	32,609
126	44,444	11,111	33,333	18,519	48,276	68,750	26,786	36,607
128	0,000	6,250	18,750	12,500	48,611	82,353	76,471	29,412
129	15,385	0,000	3,846	0,000	20,833	30,208	23,958	30,208
130	28,571	0,000	0,000	3,571	15,179	23,214	17,857	72,321
131	3,704	4,167	0,000	0,000	33,654	11,458	4,167	2,083
132	27,778	11,111	0,000	27,778	25,000	57,895	42,105	31,579
133	0,000	0,000	0,000	18,750	35,526	10,294	9,375	31,250
134	15,385	28,000	24,000	100,000	7,407	8,654	29,808	22,115
135	0,000	0,000	7,143	21,429	24,107	57,143	31,250	22,321

Tabelle 24: Ergebnisse der Risikoanalyse

Code	EU_RA	AU_RA	RU12_RA	RU24_RA
1	3	3	2	2
87	2	1	1	1
88	2	2	2	2
89	2	2	2	1
90	3	2	2	2
91	3	3	3	3
92	2	2	2	2
93	3	2	2	2
94	3	2	2	2
96	3	3	3	3
97	2	2	2	2
98	2	2	2	2
99	3	2	1	2
100	3	3	3	3
101	3	3	3	3
102	2	3	3	3
103	3	2	2	3
104	3	3	3	3
105	2	2	2	2
106	2	2	2	2
107	2	2	2	2
108	3	2	2	1
109	2	2	2	3
110	2	2	1	2
111	3	3	2	2
112	2	2	2	2
113	2	1	1	2
114	1	1	2	2
115	2	2	2	2
116	3	3	3	3
117	3	2	2	2
118	2	2	2	3
119	3	2	2	2
120	3	2	1	1
121	3	2	2	2
122	3	3	3	2
123	3	3	3	3
125	2	2	3	2
126	3	2	3	3
128	3	3	3	3
129	1	2	1	1
130	2	3	3	2
131	3	1	1	1
132	3	3	3	3
133	2	2	2	2
134	2	1	1	1
135	2	2	2	2

## 9.2. Formulare

Zentrum  
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität  
Poliklinik für Parodontologie  
Direktor: Prof. Dr. J. Meyle  
Schlangenzahl 14  
D-35392 Gießen  
Tel.: 0641/99-46192  
Fax: 0641/99-46189

### Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich meine Bereitschaft zur Blutentnahme zu rein wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der parodontologischen Behandlung. Ich wurde darüber informiert, dass meine zu diesem Zwecke gespeicherten Daten unter Berücksichtigung des geltenden Datenschutzes der Geheimhaltung unterliegen. Mir ist bekannt, dass ich diese Einwilligung jederzeit widerrufen kann.

Gießen, den \_\_\_\_\_

---

(Unterschrift der Probandin/des Probanden bzw. Patientin/des Patienten)

**Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Klinikums  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Poliklinik für Parodontologie  
Direktor: Prof. Dr. J. Meyle**

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Grund Ihres Besuches: \_\_\_\_\_

Telefon Nr.          privat: \_\_\_\_\_          dienstlich: \_\_\_\_\_

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Sie suchen heute unsere Abteilung auf. Wir hoffen, Ihnen helfen zu können und bitten Sie deshalb, unseren Fragebogen sorgfältig auszufüllen.

Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt (ärztliche Schweigepflicht!).

Viele Erkrankungen können Auswirkungen auf die zahnärztliche Behandlung haben. Hierzu gehören auch ansteckende Krankheiten wie z.B. die Leberentzündung (Hepatitis), Tuberkulose, Geschlechtskrankheiten oder HIV / AIDS. Um Ihre Mitpatienten und uns nicht zu gefährden, informieren Sie uns bitte sofort, wir treffen dann entsprechende Schutzmaßnahmen.

Sollten Sie Schwierigkeiten mit der Beantwortung einzelner Fragen haben, helfen wir Ihnen gerne.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

**Angaben über den allgemeinen Gesundheitszustand**

Sind Sie zur Zeit in ärztlicher Behandlung? Wenn ja, weshalb?

\_\_\_\_\_

Nehmen Sie zur Zeit irgendwelche Medikamente? Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_

Leiden Sie an Allergien (z.B. Heuschnupfen, Hautausschlag nach Medikamenteneinnahme, etc)? Allergiepaß?

\_\_\_\_\_

Wurden in den letzten 2 Jahren Röntgenaufnahmen angefertigt, oder Bestrahlungen durchgeführt? Wenn ja, welcher Art und durch wen? Röntgenpaß?

\_\_\_\_\_



**Fragen zur Zahngesundheit! Bitte kurz angeben!**

- Haben Sie Schmerzen an  Zähnen oder  Zahnfleisch?  
Wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_
- Leiden Sie an Zahnfleischbluten?  
Wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_
- Haben Sie eine Lockerung Ihrer Zähne festgestellt?  
Wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_
- Haben Sie einen Zahn durch Lockerung verloren?
- Knirschen oder pressen Sie mit den Zähnen?
- Hatten Sie jemals einen Abszeß oder sonstige Infektionen im Zahn-, Mund- oder Kieferbereich?
- Wurden in den letzten 5 Jahren Zahnfleischbehandlungen durchgeführt?  
Wenn ja, durch wen?  
\_\_\_\_\_
- Gehen Sie regelmäßig zum Zahnarzt? Wie oft pro Jahr?  
\_\_\_\_\_
- Wie oft reinigen Sie Ihre Zähne pro Tag?  
 1x tägl.  2x tägl.  3x tägl.  nach jeder Mahlzeit

**Welche Hilfsmittel verwenden Sie zur Zahnreinigung?**

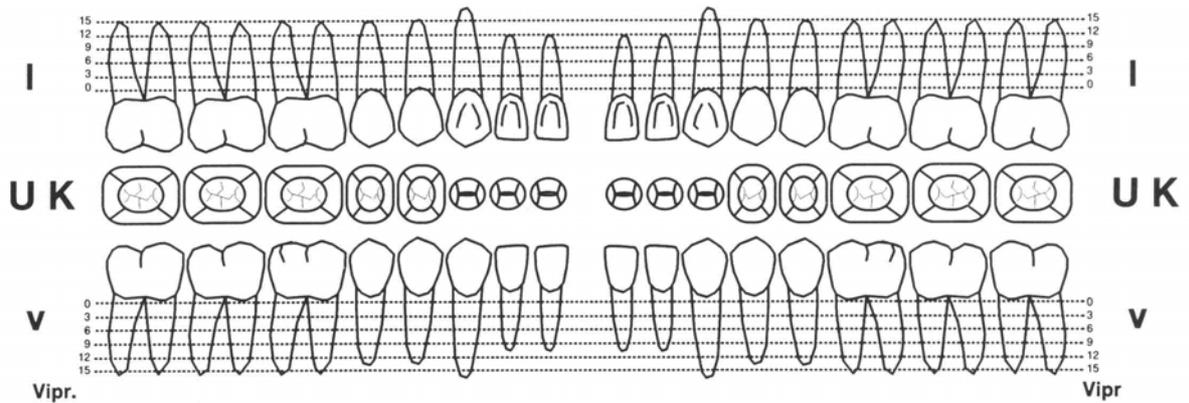
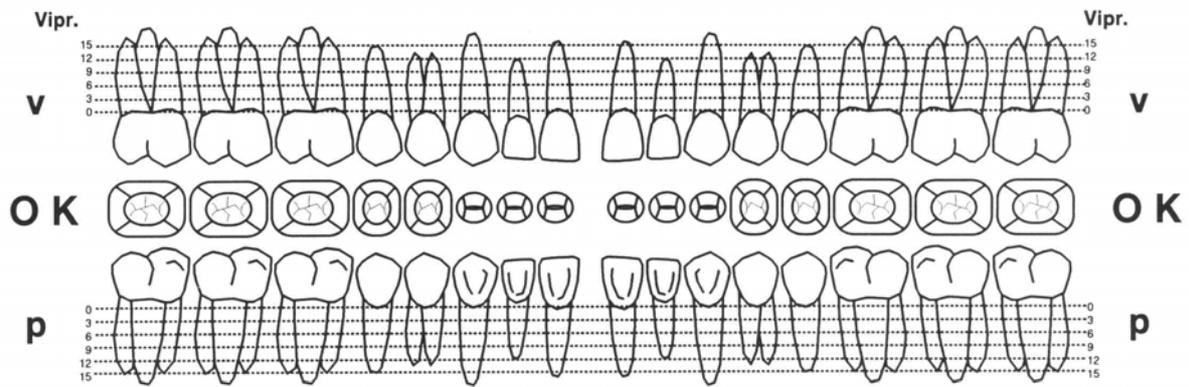
Bitte ankreuzen!

- |  | immer                 | gelegentlich          | nie                   |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> Zahnbürste             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Elektrische Zahnbürste | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Munddusche             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Zahncreme              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Zahnseide              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Interdentalbürste      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Zahnholzchen           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Mundwasser / Spülung   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Sonstiges: _____       |                       |                       |                       |

# PARODONTALSTATUS

<b>Name :</b>	<b>Vorname :</b>	<b>Geb.dat.:</b>
---------------	------------------	------------------

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
Diagn.																	Diagn.
Progn.																	Progn.
akut																	akut
Belag																	Belag
Gingiva																	Gingiva
Lock.																	Lock.



Lock.																	Lock.
Gingiva																	Gingiva
akut																	akut
Belag																	Belag
Progn.																	Progn.
Diagn.																	Diagn.
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Weitere Befunde : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



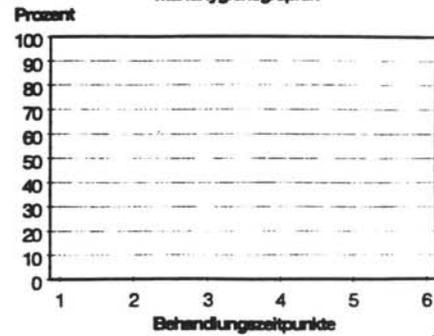
# HYGIENEKONTROLLE

<b>Pat.:</b>	<b>Geb.dat.:</b>	<b>Behandler:</b>	<b>Aufn. Dat.:</b>
--------------	------------------	-------------------	--------------------

## Plaqueindex

Sitzung	Datum	OK (%)	UK (%)	Ges. (%)
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Mundhygienegraphik



## Papillenblutungsindex

Nr		7	6	5	4	3	2	1								KS	GS
		1	2	3	4	5	6	7	KS	GS							
1	OK																
	UK																
2	OK																
	UK																
3	OK																
	UK																
4	OK																
	UK																
5	OK																
	UK																
6	OK																
	UK																

## **10. Erklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei der von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchung habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

## **11. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Jörg Meyle möchte ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung meiner Arbeit danken.

Besonderen Dank an Dr. José Roberto Gonzáles für die Ermutigungen und die äusserst kompetenten Ratschläge zu jeder Zeit .

Weiterhin bin ich den Mitarbeitern der Poliklinik für Parodontologie und den Patienten, die sich für diese Studie zur Verfügung stellten, dankbar.

Ein Dankeschön an Dr. Rolf Hasso Bödecker und Frau Christine Scheibelhut für die unterstützende statistische Beratung.

Nicht zuletzt gilt meinen Eltern der Dank für Ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Vielen Dank auch an Bahar für Ihren Beistand.

## 12. Curriculum vitae

<b>Name:</b>	<b>Bernd <u>Lutz</u> Harnack</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	27.11.1976
<b>Geburtsort:</b>	Trier
<b>Eltern:</b>	Dr. Bernd Harnack Elisabeth Harnack, geb. Schmitz
<b>Geschwister:</b>	Björn Alexander Harnack Dirk Benjamin Harnack
1983 – 1987	Grundschule Trier-Tarforst
1987 – 1996	Hindenburg-Gymnasium Trier
13. Juni 1996	Allgemeine Hochschulreife
01.08.1996 - 31.08.1997	Zivildienst in der Abteilung Anästhesiologie des Mutterhauses der Borromäerinnen Trier
WS 1997/98 bis SS 2002	Studium der Zahnheilkunde an der Justus-Liebig- Universität Gießen
10. Dezember 2002	Zahnärztliche Prüfung
13. Dezember 2002	Approbation als Zahnarzt
seit 15. Januar 2003	wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Poliklinik für Parodontologie am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Gießen, Direktor Prof. Dr. J. Meyle