

Aus der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin,  
Parodontologie und Kariologie  
(Prof. Dr. med. dent. A. Wiegand)  
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

***Chairside*-Nachweis aktivierter Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8)  
sowie  
Detektion potenziell parodontalpathogener Bakterien zur parodontalen  
Risikoeinschätzung in der Blutspende  
–  
Eine klinische Querschnittstudie in der Transfusionsmedizin Göttingen**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Anna Elisabeth Hübscher**

aus

Ahlen

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: PD Dr. D. Ziebolz, M.Sc.

Ko-Referent/in: Prof. Dr. T. J. Legler

Drittreferent/in: Prof. Dr. R. Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 18.12.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „*Chairside*-Nachweis aktivierter Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8) sowie Detektion potenziell parodontalpathogener Bakterien zur parodontalen Risikoeinschätzung in der Blutspende – Eine klinische Querschnittstudie in der Transfusionsmedizin Göttingen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 27.11.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung und Ziele der Studie.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturübersicht .....</b>	<b>4</b>
2.1 Parodontitis .....	4
2.1.1 Definition und Klassifikation .....	4
2.1.2 Epidemiologie .....	5
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese .....	6
2.1.4 Parodontopathogene Mikroorganismen und Biofilm .....	8
2.1.5 Immunreaktion unter besonderer Betrachtung der aktivierten Matrixmetalloproteinase-8.....	12
2.1.6 Parodontale Diagnostik.....	13
2.1.7 Auswirkungen chronischer Parodontitis auf das periphere Blut .....	17
2.2 Transfusionsmedizin in Deutschland.....	20
2.2.1 Parodontitis als potenzieller Risikofaktor in der Transfusionsmedizin.....	22
<b>3 Material und Methode .....</b>	<b>26</b>
3.1 Studiendesign .....	26
3.2 Probanden.....	26
3.3 Probandenuntersuchungen .....	28
3.3.1 Allgemeine und spezielle Anamnese .....	28
3.3.2 Zahnmedizinische Untersuchung.....	28
3.3.2.1 aMMP-8-Nachweis .....	29
3.3.2.2 Papillen-Blutungsindex (PBI).....	31
3.3.2.3 Kariesindex DMF-T .....	31
3.3.2.4 Parodontalstatus .....	31
3.3.2.5 Entnahme von subgingivalen Biofilmproben und mikrobiologische Analyse .....	32
3.3.3 Blutentnahme und -untersuchung.....	34
3.4 Auswertung der Ergebnisse und statistische Methodik .....	35

<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
4.1 Beschreibung des Probandenkollektivs .....	36
4.2 Gingivaler Entzündungs- und Parodontalzustand der Probanden.....	37
4.2.1 Abhängigkeit des parodontalen Schweregrades vom Alter.....	38
4.2.2 Abhängigkeit des parodontalen Schweregrades vom Rauchverhalten .....	39
4.3 aMMP-8-Nachweis .....	40
4.4 Mikrobiologische Untersuchung .....	42
4.4.1 Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad.....	43
4.4.2 Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis .....	44
4.5 Blutuntersuchung .....	45
4.5.1 Blutparameter in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad .....	46
4.5.2 Blutparameter in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis.....	47
4.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	48
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>49</b>
5.1 Klinischer Parodontalzustand.....	49
5.2 aMMP-8-Nachweis.....	50
5.3 Mikrobiologische Untersuchung .....	53
5.4 Blutuntersuchung .....	55
5.5 Stärken und Schwächen der Studie .....	58
5.6 Schlussfolgerung und Ausblick .....	60
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>61</b>
<b>7 Anhang</b> .....	<b>65</b>
7.1 Ethikvotum .....	65
7.2 Patientenaufklärung .....	67
7.3 Patienteneinwilligung .....	70
7.4 Anamnese- und Befundbögen.....	71
<b>8 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>77</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis nach Page und Kornman 1997, modifiziert.....	7
Abb. 2: Bestandteile des aMMP-8-Testkits .....	29
Abb. 3: Testkassetten bei negativer und positiver aMMP-8-Testung. ....	30
Abb. 4: Parodontaler Schweregrad in Abhängigkeit vom Alter.....	38
Abb. 5: aMMP-8-Testergebnis in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad	41

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung parodontopathogener Mikroorganismen nach der Komplextheorie von Socransky, 1998.....	10
Tab. 2: Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Rauchverhalten und Mundgesundheitszustand des Gesamtkollektivs.....	36
Tab. 3: Gingivaler Entzündungs- und Parodontalzustand der Probanden .....	37
Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichung des PBI, der Sondierungstiefen und des Attachmentverlusts innerhalb der parodontalen Schweregrade .....	38
Tab. 5: Durchschnittliche PBI-Werte sowie Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten mit einem PBI-Wert $> 0,5$ und $\leq 0,5$ in Abhängigkeit vom Alter.....	39
Tab. 6: Parodontaler Schweregrad in Abhängigkeit vom Rauchverhalten .....	39
Tab. 7: Mittleres Alter, Mittelwerte des PBI, der Sondierungstiefen und des Attachmentverlusts innerhalb der aMMP-8-Testgruppen sowie Abhängigkeit des Testergebnisses vom parodontalen Schweregrad .....	40
Tab. 8: Sensitivität/Spezifität des aMMP8-Schnelltests .....	41
Tab. 9: Prävalenz der Mikroorganismen beim Gesamtkollektiv.....	42
Tab. 10: Absolutes und prozentuales Vorkommen der Mikroorganismen in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad sowie statistische Signifikanz der Unterschiede .....	43
Tab. 11: Absolutes und prozentuales Vorkommen der Mikroorganismen innerhalb der aMMP-8-Testgruppen sowie statistische Signifikanz der Unterschiede .....	44
Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der erfassten Blutparameter beim Gesamtkollektiv .....	45

Tab. 13: Blutparameter in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad .....46

Tab. 14: Blutparameter in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis .....47

## Abkürzungsverzeichnis

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ACD	<i>Anemia of Chronic Disease</i>
aMMP-8	aktivierte Matrixmetalloproteinase-8
BOP	<i>Bleeding on Probing</i>
CAL	klinisches Attachmentlevel
CPI	<i>Community Periodontal Index</i>
CPITN	<i>Community Periodontal Index of Treatment Needs</i>
Cr	<i>Campylobacter rectus</i>
CRP	C-reaktives Protein
Cs	<i>Capnocytophaga species</i>
DMF-T	<i>Decayed / Missing / Filled-Teeth</i>
DMS IV	Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DMS V	Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Ec	<i>Eikenella corrodens</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
En	<i>Eubacterium nodatum</i>
et al.	<i>et alii</i>
Fn	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LPS	Lipopolysaccharide
MMP	Matrixmetalloproteinase
PBI	Papillen-Blutungsindex
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin

Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
Pi	<i>Prevotella intermedia</i>
Pm	<i>Peptostreptococcus micros</i>
PMNs	Polymorphkernige Leukozyten
ST	Sondierungstiefe
Td	<i>Treponema denticola</i>
Tf	<i>Tannerella forsythia</i>
VF	Virulenzfaktoren



## 1 Einleitung und Ziele der Studie

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine primär biofilmassoziierte Entzündung des Zahnhalteapparates (Parodontium), aus der die irreversible Zerstörung der parodontalen Gewebe mit der Folge von Zahnlockerung und Zahnverlust resultiert (Page und Schroeder 1976). Aktuelle Ergebnisse der für Deutschland bevölkerungsrepräsentativen Deutschen Mundgesundheitsstudie V (DMS V) von 2016 zeigen eine hohe Prävalenz der Erkrankung. Demnach leidet jeder zweite Erwachsene (52%) im Alter von 35 bis 44 Jahren unter einer chronischen Parodontitis (Jordan und Micheelis 2016). Eine im Jahr 2007 durchgeführte Pilotstudie in der Transfusionsmedizin Göttingen konnte zeigen, dass auch bei Blutspendern, die laut Paul-Ehrlich-Institut keine chronischen Erkrankungen haben dürfen (Bundesärztekammer 2010), eine Parodontitis-Prävalenz von 41,7% vorliegt (Ziebolz et al. 2007).

Inwieweit eine chronische Entzündung der Mundhöhle die Allgemeingesundheit beeinflusst, ist ein vielschichtiges Thema aktueller wissenschaftlicher Studien. So werden immer häufiger Zusammenhänge zwischen Allgemein- und Mundgesundheit festgestellt (Slots 2003, Joseph et al. 2016). Die Parodontitis gilt demnach als Risikofaktor für verschiedene systemische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläre Erkrankungen (Scannapieco et al. 2003, Tonetti und van Dyke 2013, Thomas et al. 2015). Die Pathomechanismen sind bisher nur ansatzweise verstanden. Im Mittelpunkt des aktuellen Forschungsstands stehen zum einen transiente Bakteriämien parodontalpathogener Mikroorganismen (Forner et al. 2006) und deren Endotoxine (Geerts et al. 2002). Zum anderen führt eine entzündungsbedingte Zytokinfreisetzung zur Bildung von Akute-Phase-Proteinen, welche Endothel-Schäden zur Folge haben können (Sanderink et al. 2008). Die entzündliche Erkrankung der Mundhöhle wird folglich anhand mikrobiologischer und immunologischer Komponenten über den Blutkreislauf mit dem gesamten Körper synchronisiert (Sanderink et al. 2008). Ob Veränderungen des peripheren Blutes, wie z.B. eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) oder erhöhte Leukozytenzahlen, die bei parodontal erkrankten Patienten ebenfalls nachgewiesen wurden, kausal oder koinzident sind, ist bisher nicht eindeutig geklärt (Fredriksson et al. 1999, Loos et al. 2000, Mattila et al. 2002, Buhlin

et al. 2003, D'Aiuto et al. 2004, Loos und Tjoa 2005, Gomes-Filho et al. 2011). Vor diesem Hintergrund scheint die gesonderte Betrachtung des Parodontalzustands bei Blutspendern eine logische Schlussfolgerung. Blut ist ein nicht sterilisierbares Arzneimittel, so dass jedes Pathogen im Spenderblut potenziell auf den Empfänger übertragen werden kann (Caspari 2013). Eine ärztliche Untersuchung, die Chargenprüfung des Bluts im Labor sowie eine umfassende Selbstauskunft des Spenders sollen die Qualität der Blutprodukte sichern (Bundesärztekammer 2010). Die orale Gesundheit findet hier jedoch trotz ihres systemischen Einflusses bisher keine besondere Berücksichtigung. Eine zahnärztliche Untersuchung mit ausführlicher Parodontitis-Diagnostik ist umfangreich sowie techniksensitiv und im Alltag des Transfusionsmediziners nicht umsetzbar. Daher wird nach einfach zu handhabenden diagnostischen Mitteln mit hoher Sensitivität und Spezifität gesucht, die parodontal erkrankte Patienten detektieren und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Allgemeinmedizinern und Zahnärzten vereinfachen könnten.

Ziel dieser klinischen monozentrischen Querschnittstudie war es, anhand sowohl klinischer als auch mikro- bzw. molekularbiologischer Parameter den Mundgesundheitszustand von Blutspendern einzuschätzen. Dabei bestand die Arbeit aus zwei Teil-Fragestellungen:

Das erste Teilprojekt mit dem Arbeitstitel „Dentaler und parodontaler Mundgesundheitszustand von Blutspendern in der Transfusionsmedizin: Ergebnisse einer klinischen Querschnittstudie“ von Frau Helena Angermann befasste sich mit den zahnärztlich klinischen und anamnestischen Parametern der untersuchten Blutspender.

Dieses Teilprojekt umfasste die Untersuchung des Parodontalzustands der Blutspender anhand klinischer Befunde, des Nachweises potenziell parodontalpathogener Bakterien aus oralen Proben sowie der aktivierten Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8) aus dem Speichel. Ziel war es herauszufinden, ob mit Hilfe des *Chairside*-Nachweises der aMMP-8 eine Detektion parodontal erkrankter Blutspender im Rahmen der Blutspende möglich ist. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob eine Parodontalerkrankung und deren beteiligte parodontalpathogene Bakterien zu Veränderungen ausgewählter Blutparameter führt.

Folgende Arbeitshypothesen wurden formuliert:

- Wie die Gesamtbevölkerung ist ein großer Teil der Blutspender an einer Parodontitis erkrankt.
- Ein *Chairside*-Test zum Nachweis der aMMP-8 ermöglicht dem Transfusionsmediziner die Detektion parodontal erkrankter Blutspender.
- Die parodontale Erkrankung geht mit einer erhöhten Bakterienlast innerhalb der Zahnfleischtaschen sowie Veränderungen des peripheren Blutes der Blutspender einher.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Parodontitis

#### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Die Parodontitis ist definiert als eine multifaktorielle, biofilmassoziierte Entzündung des Zahnhalteapparats bakteriellen Ursprungs (Müller 2006). Das Parodontium besteht aus Gingiva, Alveolarknochen, Wurzelzement und Desmodont (Hellwig et al. 2007). Bei Vorliegen einer Parodontitis kommt es primär aufgrund mikrobieller Besiedelung der subgingivalen Bereiche zur allgemeinen und lokalen Wirtsreaktion, die mit irreversiblen Abbau der parodontalen Gewebe einhergeht (Page und Kornman 1997). Darüber hinaus ist die Ätiopathogenese der Erkrankung jedoch multifaktoriell bedingt, so dass das Krankheitsbild durch diverse Co-Faktoren, wie z.B. Umweltfaktoren, *Lifestyle*, aber auch genetische Komponenten modifiziert wird (Sanderink et al. 2008). Bei Ausbleiben therapeutischer Maßnahmen führt die Parodontitis zu Zahnlockerung und Zahnverlust (Page und Schroeder 1976).

Bei den Parodontalerkrankungen handelt es sich nicht nur um die Parodontitis, sondern um einen komplexen Formenkreis von Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Im Jahre 1999 wurde von der *American Academy of Periodontology* (AAP) innerhalb des „*International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions*“ in Oak Brook (USA) eine Einteilung gingivaler und parodontaler Erkrankungen vorgenommen, die anhand klinischer, anamnestischer, radiographischer und immunologischer Parameter folgendermaßen klassifiziert (Armitage 1999):

1. Gingivale Erkrankungen
2. Chronische Parodontitis
3. Aggressive Parodontitis
4. Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen
5. Nekrotisierende Parodontalerkrankung
6. Parodontalabszesse
7. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
8. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände.

Die chronische Parodontitis stellt bei über 40-jährigen Patienten die häufigste Form aller entzündlichen Parodontalerkrankungen dar (Ong 1998). Sie geht mit Attachment- und Knochenverlust einher. Kardinalsymptome sind dabei Taschen- und/oder Rezessionsbildung. Die Progression ist meist langsam und kontinuierlich, es kann jedoch auch zu Aktivitätsschüben kommen (Socransky et al. 1984). Die parodontopathogene Mikroflora zeigt bei der chronischen Parodontitis keine charakteristische Zusammensetzung, verschiedenste Zusammensetzungen bakterieller Mikroorganismen sind möglich (Socransky und Haffajee 2005). Je nach Ausmaß und Schwere der Erkrankung kann die chronische Parodontitis in zwei Subgruppen unterteilt werden (Meisel et al. 2002):

1. Lokalisierte chronische Parodontitis:  $\leq 30\%$  der Flächen sind betroffen.
2. Generalisierte chronische Parodontitis:  $> 30\%$  der Flächen sind betroffen.

Anhand des Attachmentverlusts können zusätzlich unterschiedliche Schweregrade angegeben werden (Meisel et al. 2002):

1. Leichte Parodontitis: 1–2 mm Attachmentverlust
2. Moderate Parodontitis: 3-4 mm Attachmentverlust
3. Schwere Parodontitis:  $\geq 5$  mm Attachmentverlust.

### **2.1.2 Epidemiologie**

Ergebnisse der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) zeigen eine hohe Prävalenz parodontaler Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung. Mehr als die Hälfte (52%) der erwachsenen Patienten im Alter zwischen 35 und 44 Jahren leidet unter einer parodontalen Erkrankung. Bei jüngeren Senioren im Alter von 65 bis 74 Jahren sind es sogar 65% (Jordan und Micheelis 2016). Die Studiengruppe um Holtfreter stellte im Jahr 2010 eine noch höhere Prävalenz der Erkrankung in der deutschen Bevölkerung fest. Dabei wiesen 70,9% der 35- bis 44-jährigen sowie 87,4% der 65- bis 74-jährigen Probanden eine Form parodontaler Erkrankung auf (Holtfreter et al. 2010). Auch in den USA zeigt die Erkrankung eine weite Verbreitung (Albandar et al. 1999). Knapp die Hälfte (47%) der US-amerikanischen Erwachsenenbevölkerung (30 Jahre oder älter) leidet unter einer

Parodontitis (Eke et al. 2012a). Charakteristisch ist die zunehmende Prävalenz der Erkrankung mit dem Alter. Ab dem 35. Lebensjahr nehmen Prävalenz und Schwere der chronischen Parodontitis stetig zu, jedoch kann die Erkrankung auch im Kindes- und Jugendalter auftreten (Müller 2006). Eine mögliche Erklärung der stetig zunehmenden Prävalenz parodontaler Erkrankungen ist, dass in der zivilisierten Welt durch kariesprophylaktische Maßnahmen immer mehr Zähne bis ins hohe Alter erhalten werden und deren Risiko parodontaler Erkrankung somit zunimmt. Ab dem 45. Lebensjahr stellt die Parodontitis daher die häufigste Ursache für Zahnverlust dar (Micheelis und Reich 1999).

### **2.1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Einer Parodontitis geht immer eine Gingivitis, also eine Entzündung des Zahnfleischs, voraus (Brown und Loe 1993). Diese entsteht durch eine Ansammlung mikrobiell besiedelten Biofilms im Bereich des Gingivasaums und zeichnet sich durch das Vorhandensein einer Rötung, ödematöse Schwellung, Blutungsneigung, Verlust der Stippelung der Oberfläche und einer erhöhten Fließrate der Sulkusflüssigkeit aus. In der Regel erscheinen diese Anzeichen 10-20 Tage nach Plaqueakkumulation (Van der Weijden et al. 1994). Im Unterschied zur Parodontitis ist die Gingivitis jedoch vollständig reversibel, sobald eine adäquate Mundhygiene erfolgt und die Plaque entfernt wird (Loe et al. 1965). Wird der Entzündungsreiz nicht eliminiert, die mikrobielle Plaque also nicht entfernt, kann die Gingivitis in eine Parodontitis übergehen. Nicht jede Gingivitis geht jedoch zwingend in eine Parodontitis über (Brown und Loe 1993). Untersuchungen konnten zeigen, dass eine persistierende Gingivitis an bis zu 54% der chronisch entzündeten Flächen in eine Parodontitis übergeht (Schätzle et al. 2003).

Bei der Parodontitis kolonisieren parodontopathogene, überwiegend gramnegative anaerobe Mikroorganismen die subgingivalen Bereiche. Dabei führen die Mikroorganismen direkt und indirekt, über eine Aktivierung diverser Komponenten des Immunsystems des Wirtes, zu einer parodontalen Gewebedestruktion. Des Weiteren wird die Pathogenese durch ein komplexes Zusammenspiel endogener und exogener Risikofaktoren beeinflusst. Ein genetisch determinierter Interleukin-1-

Polymorphismus, Rauchen, emotionaler Stress sowie systemische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, HIV-Infektion, rheumatoide Arthritis und Osteoporose sind nur einige Beispiele für diese Risikofaktoren, die Pathogenese und Therapieerfolg mitbestimmen (Axelsson et al. 1991, Page und Kornman 1997, Genco et al. 1999, Dalla Vecchia et al. 2005). Abbildung 1 beschreibt die Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis (Page und Kornman 1997).

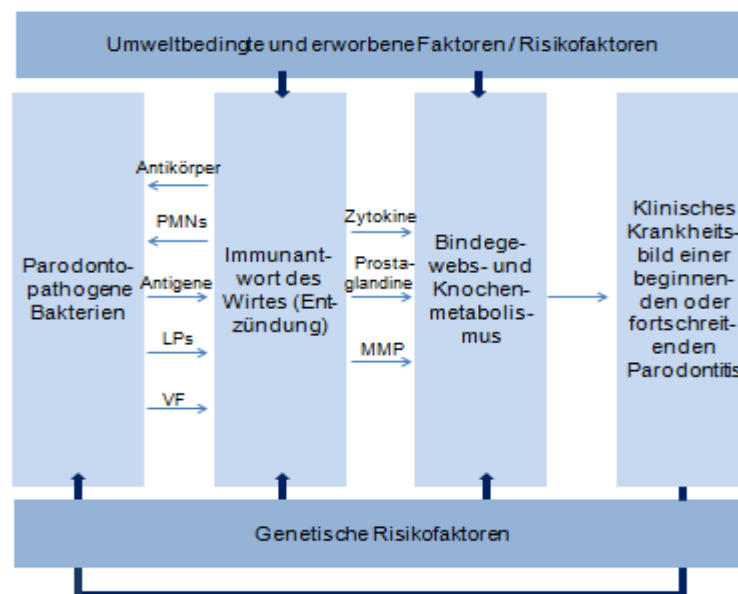


Abb. 1: Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis nach Page und Kornman 1997, modifiziert  
(PMNs: Polymorphkernige Leukozyten, LPS: Lipopolysaccharide, VF: Virulenzfaktoren, MMP: Matrixmetalloproteinasen)

Die Infektionsmechanismen einer chronischen Parodontitis werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Man geht heutzutage von der sogenannten „ökologischen Plaquehypothese“ aus, bei der parodontopathogene Mikroorganismen auch bei parodontal gesunden Patienten vorhanden sein können, sich hier jedoch in zu niedriger Anzahl befinden, um das klinische Bild einer Parodontitis zur Folge zu haben. Erst eine Gleichgewichtsverschiebung der kommensalen Mikroflora hin zu einer virulenteren Mikroflora durch Veränderung der lokalen Umweltbedingungen führt zum Ausbruch des Geschehens (Marsh 2004). Dabei ist eine darauf folgende überschießende Immunantwort auf die bakteriellen Antigene verantwortlich für das Ausmaß der parodontalen Destruktion (Kohal und Dennison 2000).

Die Pathogenese ist bei jedem Patienten individuell, jedoch gibt es einen klassischen Verlauf chronischer Parodontitiden. Nach bakterieller Besiedelung bzw. Infektion beginnt die Erkrankung meist approximal. Der approximale *CoI* bietet - zum einen durch seine Anatomie, zum anderen durch seine Histologie - gewebeinvasiven Mikroorganismen eine optimale Eintrittspforte (Müller 2006). Innerhalb der parodontalen Tasche bildet sich ein charakteristisches Taschenepithel, das durch eine ungeordnete Epitheloberfläche, eine desintegrierte Basallamina, zahlreiche polymorphkernige Leukozyten (PMN) sowie nekrotische Zellen gekennzeichnet ist (Müller-Glauser 1981). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zur Ulzeration und Verschiebung des Saumepithels entlang der Wurzeloberfläche nach apikal, wodurch ein progressiver Attachmentverlust parodontalen Bindegewebes entsteht. Der krestale Knochen wird enzymatisch resorbiert, wodurch erhöhte Taschentiefen resultieren (Müller 2006). Dieser Prozess ist irreversibel und führt bei Progression der Erkrankung zu Zahnlockerung und Zahnverlust (Page und Schroeder 1976).

#### **2.1.4 Parodontopathogene Mikroorganismen und Biofilm**

Die Vielfalt der parodontalen Mikroflora wurde lange Zeit unterschätzt. In den 1980er Jahren ging man von einigen wenigen Spezies aus, die bei einer Parodontitis vorkommen. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass bei parodontaler Erkrankung ca. 750 verschiedene bakterielle Spezies in der Mundhöhle nachweisbar sind (Paster et al. 2006, Jünemann et al. 2012), die sich in Form eines Biofilms organisieren. Dabei gehören die meisten dieser Spezies zur sogenannten kommensalen (= physiologischen) Flora und sind grampositive, fakultative Anaerobier (Socransky et al. 1988). Nur 10-30 Spezies werden als tatsächlich parodontopathogen eingestuft (Socransky und Haffajee 1994). Es handelt sich hierbei meist um motile gramnegative, obligat anaerobe bis fakultativ anaerobe Keime, die die subgingivalen Bereiche besiedeln und die parodontalen Gewebe direkt durch Virulenzfaktoren und Stoffwechselprodukte oder indirekt über Manipulation der Wirtsabwehr schädigen. Dazu gehören unter anderem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella interme-*



*dia* (Pi), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Campylobacter rectus* (Cr), *Eubacterium nodatum* (En), *Peptostreptococcus micros* (Pm), *Streptococcus intermedius* (Si), *Spirochäten* und *Treponema*-Spezies (Socransky und Haffajee 1994, Lovegrove 2004).

Um parodontale Gewebe effizient zerstören zu können, besitzen die Mikroorganismen bestimmte Eigenschaften: 1) Mechanismen zur Anheftung an parodontale Gewebe 2) Mechanismen zur Vermehrung 3) Mechanismen zur Interaktion mit anderen Mikroorganismen = *Quorum sensing* 4) Mechanismen zum Schutz vor Abwehrmechanismen des Wirtes (Kinane 2001). Um diese Mechanismen zu ermöglichen, existieren die Mikroorganismen in hochkomplexen Biofilmen. Biofilm ist die heutige Bezeichnung für die sich nach subgingival ausbreitende komplexe Feinstruktur der Plaque. Dabei handelt es sich um bakterielle Mikrokolonien (15-20%), die in eine extrazelluläre Matrix polymerer Moleküle (75-80%) eingebettet sind und auf Oberflächen haften (Sanderink et al. 2004). Innerhalb des Biofilms sind die bakteriellen Mikrokolonien zum *Quorum sensing* - einer Art Zell-Zell-Kommunikation - durch interzellulären Genaustausch befähigt (Suntharalingam und Cvitkovitch 2005). So bilden sie sich ein optimales Überlebensmilieu. Dieses ermöglicht ihnen die Interaktion untereinander und schützt sie vor konkurrierenden Mikroorganismen und Umwelteinflüssen wie der häuslichen Mundhygiene, Wirtsabwehrmechanismen und therapeutischen Maßnahmen in Form einer Antibiose bzw. Antiseptika (Miller und Bassler 2001, Beikler et al. 2003, Norrington et al. 2008).

Zur Veranschaulichung und Zuordnung der Pathogenität der Mikroorganismen entwickelten Socransky et al. 1998 die sogenannte *Komplextheorie*. Demnach unterscheidet man hoch und moderat pathogene *Bakterienkomplexe*, deren Bildung und Interaktion für die Progression der Parodontitis entscheidend ist (Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung parodontopathogener Mikroorganismen nach der Komplextheorie von Socransky, 1998

Komplex	Mikroorganismen	Eigenschaften	Pathogenität
violetter komplex	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa)	gramnegativ, fakultativ anaerob, exogene Übertragung, gewebeinvasiv	sehr hoch
roter Komplex	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg)	gramnegativ, obligat anaerob, exogene Übertragung, gewebeinvasiv	sehr hoch
	<i>Tannerella forsythia</i> (Tf)	gramnegativ, obligat anaerob, exogene Übertragung, gewebeinvasiv	sehr hoch
	<i>Treponema denticola</i> (Td)	gramnegativ, obligat anaerob, gewebeinvasiv	hoch
oranger Komplex	<i>Prevotella intermedia</i> (Pi)	gramnegativ, obligat anaerob, „Brückenspezies“	hoch
	<i>Peptostreptococcus micros</i> (Pm)	grampositiv, obligat anaerob	hoch
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (Fn)	gramnegativ, anaerob, „Brückenspezies“	moderat
gelber Komplex	<i>Campylobacter rectus</i> (Cr)	gramnegativ, mikroaerophil, Frühkolonisierer	hoch
	<i>Eubacterium nodatum</i> (En)	gramnegativ, obligat anaerob	hoch
grüner Komplex	<i>Eikenella corrodens</i> (Ec)	gramnegativ, fakultativ anaerob	moderat
	<i>Capnocytophaga species</i> (Cs)	gramnegativ, fakultativ anaerob	moderat

Die hochpathogenen Mikroorganismen des roten Komplexes *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) und *Treponema denticola* (Td) sind häufig mit chronischen Parodontitiden assoziiert. Sie sind sehr virulent und zeigen eine hohe Assoziation zu erkrankten Wurzeloberflächen (Socransky und Haffajee 2005). Der rote Komplex (Pg, Td, Tf) korreliert auffällig häufig mit klinischen Symptomen parodontaler Entzündung, wie erhöhten Sondierungstiefen und Bluten auf Sondieren (Socransky et al. 1998). Gerade Pg wird besonders häufig bei schweren Formen der Parodontitis mit einer hohen Destruktionsrate nachgewiesen, während er bei gesunden Individuen, Gingivitiden und zahnlosen Patienten selten vorkommt (Bragd et al. 1987). Pg scheint in das Immunsystem des Wirtes eingreifen zu können, indem er mit Hilfe von Virulenzfaktoren die Expression der Rezeptoren unspezifischer Abwehrzellen blockiert. Durch diese Blockade wird die erste Abwehrachse ausgeschaltet und die Bakterien können sich ungehemmt vermehren (Eskan et al. 2007). Des Weiteren produziert er die Proteinasen *Arg-* und *Lys-Gingipain*. Diese Virulenzfaktoren ermöglichen ihm in parodontales Gewebe einzudringen und führen dort zu signifikantem Gewebeabbau (Andrian et al. 2004). Die Mikroorganismen des orangen Komplexes sind moderat bis hoch pathogen und bereiten durch ihre Fähigkeit zur Senkung des Sauerstoffpartialdrucks den strikt anaeroben Keimen des roten Komplexes ein optimales Überlebensmilieu. Sie gelten daher als sogenannte „Brückenspezies“ zwischen den moderat bis hoch pathogenen Frühkolonisierern des gelben und grünen Komplexes und den sehr hoch pathogenen Mikroorganismen des roten Komplexes (Socransky et al. 1998). Eine Sonderstellung nimmt *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) ein. Er sorgt mit Hilfe unterschiedlicher Virulenzfaktoren für eine beschleunigte Knochenresorption, eine Beeinflussung des Immunsystems und eine limitierte Geweberegeneration (Socransky und Haffajee 2005). Er ist hochpathogen, exogen Übertragbar und gilt als Leitkeim aggressiver Parodontitiden (Socransky et al. 1998).

### **2.1.5 Immunreaktion unter besonderer Betrachtung der aktivierten Matrixmetalloproteinase-8**

Liegen gesunde parodontale Verhältnisse vor, befinden sich die Mikroorganismen der kommensalen Flora, parodontopathogene Mikroorganismen und die Immunantwort des Wirtes in einem natürlichen Gleichgewicht (Attström und Lindhe 1986). Die Anwesenheit parodontopathogener Mikroorganismen mit gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren wie Systemerkrankungen, einer genetischen Disposition, Stress und Tabakkonsum können zu einer überschießenden Immunantwort des Wirtes führen, aus der die parodontale Destruktion resultiert (Mooney et al. 2001, Bergström 2003, Guntsch et al. 2006). Dabei führen die im Biofilm organisierten pathogenen Mikroorganismen zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, was wiederum nachfolgend zu einer Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Zytokine, Prostaglandine und Matrixmetalloproteinasen (MMPs) führt (Wolf et al. 2004).

MMPs sind eine Gruppe zink- und kalziumabhängiger proteolytischer Enzyme, die den Gewebeum- und -abbau im Körper steuern. Physiologisch sind sie an der Organogenese und an Wachstumsvorgängen beteiligt sowie für die Geweberegeneration zuständig. Aber auch bei pathologischen Prozessen, die mit Gewebeerstörung einhergehen, wie Entzündungsreaktionen, Tumorwachstum und -metastasierung gelten sie als Schlüsselmediatoren (Sorsa et al. 2004). Unter physiologischen Bedingungen ist die MMP-Expression und -Aktivität niedrig, während sie bei pathologischen Vorgängen signifikant ansteigt (Sorsa et al. 2004). Die Gen-Familie der MMPs kodiert 25 homologe Proteinase, 22 davon konnten bisher im menschlichen Genom identifiziert werden (Sorsa et al. 2006). Anhand ihrer Molekularstruktur und Substratspezifität können die humanen MMPs in Kollagenasen (MMP-1, MMP-8, MMP-13), Gelatinasen (MMP-2, MMP-9), Stromelysine (MMP-3, MMP-10, MMP-11), Membran-Typ-MMPs (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17) und andere MMPs eingeteilt werden (Sorsa et al. 2004).

Die MMP-8, auch Kollagenase-2 oder Neutrophile Kollagenase genannt, stellt die wichtigste Kollagenase für die Pathogenese der Parodontitis dar (Sorsa et al. 1988, Golub et al. 2006, Kraft-Neumärker et al. 2012). Sie wird zum großen Teil von neutrophilen Granulozyten exprimiert und sezerniert, jedoch sind auch andere

Zellen wie Fibroblasten, Epithelzellen, Odontoblasten, Monozyten und Plasmazellen zur Produktion und Freisetzung befähigt (Sorsa et al. 2006). Dabei liegt die MMP-8 zunächst als inaktive Vorstufe vor und wird mit Hilfe von Gewebeproteinasen wie Plasmin und Kallikrein durch Trennung einer Zink-Cystein-Bindung aktiviert (aMMP-8) (Sorsa et al. 2006). Nach Aktivierung degradiert die aMMP-8 die Proteine der extrazellulären Matrix des Parodontiums, wie z.B. Kollagene, Fibronectin, Laminin und das Proteoglykan Core-Protein (Birkedal-Hansen 1993). Dieser Prozess führt schlussendlich zur Bildung parodontaler Taschen und irreversiblen Knochenverlust. Dabei steigt die aMMP-8-Konzentration nicht nur lokal in dem betroffenen Gewebe an, sondern auch in Sulkusflüssigkeit, Speichel, Serum und Plasma (Soder et al. 2002, Mäntylä et al. 2006, Sorsa et al. 2011). Schwere und Verlauf der Gewebedestruktion korrelieren dabei mit der Höhe der aMMP-8-Konzentration (Lee et al. 1995, Mancini et al. 1999, Romanelli et al. 1999). Mäntylä et al. diagnostizierten signifikant niedrigere aMMP-8-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit nach konservativer Parodontaltherapie, während die aMMP-8-Last innerhalb der Taschen mit progredienter Entzündung signifikant erhöht war (Mäntylä et al. 2006). Der aMMP-8-Nachweis kann demnach ein potenzielles Hilfsmittel zur Diagnostik einer progredienten Parodontitis, zur Einschätzung des Behandlungserfolgs einer Parodontaltherapie sowie in der parodontalen Nachsorge darstellen.

### **2.1.6 Parodontale Diagnostik**

Die klassische Diagnostik der chronischen Parodontitis und Beurteilung der parodontalen Situation erfolgt durch die Erhebung klinischer Parameter. Dabei werden fehlende oder prothetisch versorgte Zähne notiert, an jedem Zahn an sechs Stellen die Sondierungstiefen der Zahnfleischtaschen in Millimeter gemessen, ggf. eine dadurch provozierte Blutung notiert, Lockerungen der Zähne ermittelt und parodontale Rezessionen sowie Furkationsbefunde der mehrwurzeligen Zähne detektiert (Armitage 1995). Auch der röntgenologisch sichtbare parodontale Knochenabbau kann über die Progression der parodontalen Erkrankung Aufschluss geben (Walter et al. 2005). Diese Parameter spiegeln jedoch die Historie der Er-

krankung wider und liefern nur eingeschränkt Informationen über den aktuellen Entzündungszustand und die Prognose der Erkrankung bzw. die künftige Entzündungsaktivität. Lediglich die Erhebung der Sondierungstiefen in Kombination mit dem Auftreten einer Blutung aus der Tiefe der parodontalen Tasche nach Sondierung (*Bleeding on Probing* = BOP bzw. Blüten auf Sondierung = BAS) kann Aufschluss über eine aktuell ablaufende parodontale Entzündung geben (Lang et al. 1986). Die Erhebung des BOP ist jedoch sehr techniksensitiv, da der Sondierungsdruck stark behandlerabhängig und die Abgrenzung zwischen gingivaler und parodontaler Blutung schwierig ist. Ausbleibendes Blüten auf Sondieren hat eine ausgezeichnete negative Voraussagekraft von 98%, eine Parodontitis kann nahezu ausgeschlossen werden. Eine positive Blutung auf Sondieren hat demgegenüber eine unzureichende positive Voraussagekraft von 6% bis 30% (Lang et al. 1986, Lang et al. 1990). Bei Erhebung des BOP kommt es daher häufig zu falsch positiven Messungen.

Aufgrund dessen wird international nach Testverfahren gesucht, die anhand möglichst einfacher Methodik in der Ätiopathogenese der Erkrankung ansetzen und so eine Diagnostik der Parodontitis schon im Frühstadium ermöglichen, bevor irreversibler Gewebeverlust einsetzt. Eine vielversprechende Lösung stellt der Nachweis von Biomarkern dar, die ursächlich für die parodontale Destruktion sind. Ein idealer Biomarker gibt Auskunft über das tatsächliche Vorliegen, den Schweregrad, das Ansprechen auf die jeweilige Therapie und die Progression einer Erkrankung (Ji und Choi 2015). Obwohl bereits diverse, auf dem Nachweis unterschiedlicher mikrobieller und immunologischer Biomarker der Parodontitis beruhende Tests erhältlich sind, erfüllt bisher keiner alle oben genannten Kriterien.

Eine Möglichkeit erweiterter Parodontitis-Diagnostik ist die mikrobiologische Untersuchung. Eine Vielzahl unterschiedlicher Testmethoden, basierend auf Kulturverfahren, enzymatischen oder genetischen Merkmalen parodontopathogener Keime, wurde bereits zum Nachweis parodontopathogener Mikroorganismen entwickelt und deren diagnostischer Nutzen in zahlreichen Studien wissenschaftlich untersucht. Aufgrund der relativ einfachen Handhabung bei hoher Sensitivität, zeigte sich die Poolprobe subgingivalen Biofilms als zuverlässigste Methode für den klinischen Alltag (Beikler et al. 2006). Hier wird mikrobiologische DNA aus

subgingivalen Biofilmpollen isoliert, durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und so der Nachweis bakterieller DNA ermöglicht (z.B. micro-IDent@plus, Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland). Das Verfahren zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem im klinischen Alltag schwer durchführbaren, aber sensitiven Kulturverfahren (Lau et al. 2004). Die Aussagekraft einer alleinigen mikrobiologischen Analyse bezüglich des Vorliegens sowie der Schwere einer parodontalen Erkrankung ist jedoch gering, was durch die multifaktorielle Ätiopathogenese der Erkrankung zu begründen ist (Dahlén 1993). Auch bei parodontal gesunden Patienten können parodontopathogene Mikroorganismen nachgewiesen werden, die jedoch durch fehlende prädisponierende Risikofaktoren nicht zwingend zum Ausbruch der Erkrankung führen müssen (Ximenez-Fyvie et al. 2000, van Winkelhoff et al. 2002). Daher ist neben der mikrobiologischen Untersuchung immer eine klinische Untersuchung zur Einschätzung der Schwere der parodontalen Erkrankung Voraussetzung (Mombelli et al. 2002). Laut wissenschaftlicher Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist eine mikrobiologische Analyse nur bei schweren Verlaufsformen parodontaler Erkrankung empfehlenswert, bei denen in der Therapie eine adjuvante systemische Antibiose indiziert ist (Beikler et al. 2003). Hierzu gehören folgende Erkrankungen:

- aggressive Parodontitis
- schwere chronische Parodontitis
- Parodontitiden mit progredientem Attachmentverlust trotz vorangegangener Therapie
- moderate bis schwere Parodontitiden bei systemischen Erkrankungen und Zuständen, mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems (Beikler et al. 2003).

Eine andere Möglichkeit erweiterter parodontaler Diagnostik stellt die Untersuchung immunologischer Parameter dar, die bei der Pathogenese der Parodontitis eine Rolle spielen. Bei parodontaler Entzündung steigt die Menge der Sulkusflüssigkeit – einem physiologischen Serumtranssudat der parodontalen Blutgefäße – aufgrund der entzündlichen Hyperämie an (Armitage 1995). Auf dem Weg durch

das entzündlich veränderte Gewebe wird sie mit mikrobiologischen und immunologischen Biomarkern der parodontalen Entzündung angereichert (Loos und Tjoa 2005, Armitage 2004). Diese werden über die Sulkusflüssigkeit auch an den Speichel abgegeben und können mit Hilfe eines immunologischen Nachweises der Biomarker Auskunft über parodontalen Gewebeabbau und somit über die Entzündungsaktivität geben. Verschiedene Studien belegen, dass sowohl Sulkusflüssigkeit als auch Speichel über den Nachweis von Biomarkern vielversprechende Mittel zur Diagnose und Prognose des Therapieerfolgs parodontaler Erkrankungen darstellen (Giannobile et al. 2009, Dahiya et al. 2012).

Wie bereits erwähnt, gilt die aMMP-8 als die wichtigste Kollagenase für die Pathogenese der Parodontitis (Sorsa et al. 1988, Golub et al. 2006, Kraft-Neumärker et al. 2012). Erhöhte aMMP-8-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit und im Speichel sind ein zuverlässiger immunologischer Biomarker für eine aktuell stattfindende immuno-inflammatorische Gewebeerstörung (Sorsa et al. 2004, Salminen et al. 2014, Ji und Choi 2015) sowie ein Prädiktor für die Progression einer parodontalen Erkrankung (Kinney et al. 2014). Der Nachweis der aMMP-8 in der Sulkusflüssigkeit/im Speichel ermöglicht somit eine Unterscheidung zwischen parodontal gesunden Verhältnissen und pathologischem, kollagenolytisch bedingtem Gewebeabbau (Mäntylä et al. 2003). Sie ist bereits bei Gingivitiden in erhöhter Konzentration nachweisbar (Ehlers und Willershausen 2008) und steigt bei parodontaler Entzündung an (Kraft-Neumärker et al. 2012). Dabei korreliert das aMMP-8-Level direkt mit der Schwere und Progression der parodontalen Erkrankung (Reinhardt et al. 2010). Unterschiedliche Tests, die auf dem immunologischen Nachweis der aMMP-8 basieren, sind erhältlich. Eine einfach zu handhabende Testmethode sind *Chairsidetests*, die eine qualitative Aussage bezüglich des aMMP-8-Vorkommens im Speichel machen (z.B.: früher: PerioMarker® von Chlorhexamed®, Fa. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland, heute: PerioMarker® von Miradent®, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland). Bei einem Schwellenwert einer in klinischen Studien als kritisch eingestuftem aMMP-8-Konzentration von  $\geq 25$  ng/ml (Ehlers et al. 2008) zeigt sich auf dem Teststreifen ein positives Testergebnis und signalisiert das immanente Risiko aktiver parodontaler Gewebedestruktion. Im Gegensatz dazu ermöglichen



labortechnische auf einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) basierende Testsysteme eine quantitative Aussage über die aMMP-8-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit (z.B.: DentoAnalyzer®, Dentognostics GmbH, Jena, Deutschland). Konzentrationen von 2 bis 200 ng/ml aMMP-8-Eluat können mit dieser Testmethode gemessen werden (Munjal et al. 2007).

Während die mikrobiologische Untersuchung den primären ätiologischen Faktor parodontaler Erkrankungen nachweist, greift der aMMP-8-Nachweis etwas später in der Ätiopathogenese der Erkrankung an und detektiert das als wichtigstes geltende Enzym parodontalen Gewebeabbaus. Ein positiver aMMP-8-Test bedeutet demnach definitiv parodontalen Gewebeabbau, sei es durch eine Parodontitis oder Gingivitis bedingt (Ehlers 2008, Kraft-Neumärker et al. 2012). Ein positiver Keimtest hingegen bedeutet nicht zwingend das Vorliegen einer parodontalen Erkrankung, was durch die multifaktorielle Genese der Erkrankung bedingt ist (Dahlén 1993). Für beide Verfahren gilt, dass zur definitiven Diagnosestellung der Parodontitis eine zusätzliche klinische Untersuchung notwendig ist (Mombelli et al. 2002, Armitage 2004).

### **2.1.7 Auswirkungen chronischer Parodontitis auf das periphere Blut**

Innerhalb der letzten Jahre mehrte sich das Interesse an der Fragestellung, inwiefern die Parodontitis als chronische Entzündung des Zahnhalteapparates Veränderungen zellulärer und molekularer Blutbestandteile bewirkt. Dabei wurden bisher Veränderungen der Blutzellen, aber auch Veränderungen diverser Plasmaproteine, darunter Akute-Phase-Proteine, Immunglobuline und Immunmediatoren untersucht (Loos 2005).

Der entzündlich bedingte Verlust des Saumepithels stellt eine Eintrittspforte für pathogene Mikroorganismen und ihre Stoffwechselprodukte, wie z.B. Lipopolysaccharide, in den Blutkreislauf dar. Durch zahnärztliche Maßnahmen, aber auch durch alltägliche Vorgänge wie Kaugummi kauen oder die Benutzung von Zahnseide entstehen so mehrmals täglich transiente Bakteriämien (Guntheroth 1984, Bhanji et al. 2002, Kinane et al. 2005). Bei einer je nach Schweregrad der Parodontitis befallenen Fläche von 8 bis 20 cm<sup>2</sup> (Hajishengallis 2015) scheint eine sys-

temische Reaktion auf die bakterielle Invasion wahrscheinlich. Die erste Reaktion des Körpers auf Antigene jeglicher Form stellt die unspezifische Abwehr dar, deren Effektorzellen u.a. die Leukozyten sind. Eine insgesamt erhöhte Leukozytenzahl des Blutes weist auf eine Infektion oder entzündliche Erkrankung des Patienten hin. Diverse Studien verglichen die Leukozytenzahlen parodontal erkrankter Patienten mit denen parodontal gesunder Probanden. In allen Untersuchungen wurden erhöhte Leukozytenzahlen innerhalb der Parodontitis-Gruppe nachgewiesen, wobei der Unterschied zu parodontal gesunden Probanden nicht immer statistisch signifikant ausfiel (Kweider et al. 1993, Fredriksson et al. 1999, Loos et al. 2000). Der Anstieg der Gesamt-Leukozytenzahl im Differentialblutbild war vor allem auf den Anstieg neutrophiler Granulozyten zurückzuführen, während Monozyten- und Lymphozytenwerte kaum eine Veränderung zeigten (Loos et al. 2000, Christan et al. 2002). Dabei korrelierte der Anstieg der Leukozytenzahlen direkt mit dem Schweregrad der Erkrankung (Loos et al. 2000). Nach konservativer Therapie konnte eine Verringerung der Leukozytenzahlen beobachtet werden (Christan et al. 2002). Bedeutend ist der Anstieg der Leukozytenzahl nicht nur im Hinblick auf seinen diagnostischen Wert, sondern auch auf das Fließverhalten des Blutes. Erhöhte Zahlen zellulärer Blutbestandteile führen zu einer erhöhten Viskosität und damit zu einer verminderten Fließgeschwindigkeit des Blutes (Loos 2005). Durch diese Faktoren erhöht sich das Risiko einer Atherosklerose und deren Folgeerkrankungen, wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkt, Angina abdominalis und Schlaganfall (Buhlin et al. 2003).

Erythrozytenzahl und Hämoglobin zeigten bei parodontal erkrankten Patienten zum Teil erniedrigte Werte (Gokhale et al. 2010). Die Literatur spricht in diesem Zusammenhang vom Phänomen der *Anemia of Chronic Disease* (ACD), einer Sonderform der Anämie, die bei chronischen entzündlichen, infektiösen und neoplastischen Erkrankungen beobachtet werden kann (Lee 1983, Means 1999). Hutter et al. (2001) stellten einen direkten Zusammenhang zwischen parodontaler Erkrankung und ACD fest, die wahrscheinlich auf eine gestörte Erythropoese zurückzuführen ist.

Nur wenige Studien befassten sich bisher mit den Auswirkungen einer Parodontitis

auf die Thrombozyten. Wakai et al. (1999) stellten eine Korrelation zwischen erhöhter Anzahl der Blutplättchen und erhöhten CPITN-Werten (CPITN = *Community Periodontal Index of Treatment Needs*) fest. Christan et al. (2002) bewiesen bei Patienten mit aggressiver Parodontitis nach konservativer Therapie eine Verminderung der Thrombozytenzahl. Interessant ist, dass *Porphyromonas gingivalis* mit Hilfe bestimmter Virulenzfaktoren - den sogenannten Gingipains - zu einer Thrombozytenaggregation führen kann (Lourbakos et al. 2001). Gingipains sind proteolytische Enzyme, die Gerinnungsfaktoren aktivieren und somit in die Gerinnungskaskade eingreifen. Dies scheint ein weiterer Faktor zu sein, durch den die Assoziation zwischen parodontalen und kardiovaskulären Erkrankungen erklärt werden könnte.

Steel und Whitehead (1994) zeigten, dass eine akute Infektionserkrankung zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren führt, die ihrerseits Hepatozyten in der Leber zur Produktion großer Mengen Akute-Phase-Proteine, wie C-reaktivem Protein (CRP), Serum-Amyloid-P und Serum-Amyloid-A anregen. Das CRP nimmt dabei eine Sonderstellung ein, da die CRP-Werte nicht nur in akuten Phasen einer Infektion erhöht sind, sondern auch in langen chronischen Krankheitsverläufen, wie chronischem Magenulkus oder chronischer Lungenerkrankung (Danesh et al. 1998, Ridker et al. 2004). Bei einer Parodontitis als chronisch entzündlicher Infektionserkrankung konnte in diversen Studien ebenfalls eine Erhöhung der CRP-Werte festgestellt werden. Dabei zeigte sich der Anstieg der CRP-Werte abhängig von Schwere und Ausbreitung der Erkrankung (Fredriksson et al. 1999, Loos 2005, Buhlin et al. 2003, Leivadaros et al. 2005, Gomes-Filho et al. 2011). Nach systematischer Parodontitis-Therapie fielen die erhöhten CRP-Konzentrationen ab (Mattila et al. 2002, D'Aiuto et al. 2004). Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen erhöhten CRP-Werten und erhöhten Konzentrationen parodontopathogener Mikroorganismen bei Parodontitis-Patienten nachgewiesen werden (Dye et al. 2005, Pitiphat et al. 2008).

Betrachtet man das Akute-Phase-Protein Procalcitonin (PCT), das in der Allgemeinmedizin ebenfalls zur Diagnostik bakterieller Infektionen genutzt wird, wurden erhöhte Procalcitonin-Werte im Speichel von Parodontitis-Patienten nachgewiesen, wohingegen das Serum-Procalcitonin nicht erhöht war (Bassim et al. 2008).

Die erhöhten PCT-Werte korrelierten in folgenden Untersuchungen mit klinisch messbarem Attachmentverlust und erhöhten Sondierungstiefen (Hendek et al. 2015).

## **2.2 Transfusionsmedizin in Deutschland**

Das aktuelle Transfusionsgesetz vom 01.07.1998 bildet die rechtliche Grundlage für den Umgang mit Blutprodukten in Deutschland. Es dient durch seine Maßgaben der sicheren Gewinnung und Anwendung sowie der gesicherten und sicheren Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten. Darüber hinaus legt es Leitlinien fest, die die Rückverfolgung gespendeter Blutprodukte ermöglichen und schreibt die Sammlung epidemiologischer Daten der Spender vor. Hierdurch soll ein ökonomisches Handeln mit Blutprodukten gesichert werden (Transfusionsgesetz 1998).

Der Ablauf einer Blutspende wird durch die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes festgelegt (Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) 2010). Zunächst erfolgt eine Aufklärung und Einwilligung des Spenders zur Blutspende, welche schriftlich bestätigt werden muss (Transfusionsgesetz 1998, § 6). Anschließend wird der Patient auf seine Tauglichkeit überprüft. Die Untersuchung hierfür umfasst zunächst eine ausführliche Anamnese sowie eine orientierende körperliche Untersuchung, in der Hämoglobin oder Hämatokrit, Alter, Gewicht, Blutdruck, Puls und Temperatur überprüft werden. Des Weiteren verschafft sich der Arzt einen äußerlichen Gesamteindruck über den Patienten, ob und inwiefern er erkennbare Krankheitszeichen aufweist und die Punktionsstelle frei von Läsionen ist. Anschließend erfolgt die Blutspende mit einer darauffolgenden Laboruntersuchung des Blutes. Sie umfasst eine Blutgruppenbestimmung sowie ein Screening auf Anti-HIV-1/-2-Antikörper, Anti-HCV-Antikörper, HBs-Antigen, Anti HBc, HCV-Genom, HIV-1-Genom, Antikörper gegen *Treponema pallidum* sowie einen Antikörpersuchtest. Alle weiteren, durch die Bundesärztekammer zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut formulierten Aus-

schlusskriterien eines Spendewilligen von der Blutspende werden ausschließlich durch die anamnestische Selbstauskunft des Spenders erfasst.

Auch die Hygienemaßnahmen bei Gewinnung und Anwendung von Blutprodukten sind durch die Richtlinien von 2010 geregelt (Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) 2010). Bei der Entnahme des Blutes erfolgen die zweifache Desinfektion der Punktionsstelle sowie das sogenannte *predonation sampling* (Abtrennung von mindestens 15 ml des initialen Blutvolumens der Spende), um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu mindern. Bei ca. 1% der Blutpräparate wird im Anschluss eine Sterilitätstestung durchgeführt, wobei z.B. bei Raumtemperatur gelagerte Erythrozytenkonzentrate häufiger getestet werden müssen als Standardpräparate (Montag et al 1999). Häufigkeit und Testverfahren zur Prüfung der Sterilität sind durch die „Mindestanforderungen zur Sterilitätstestung von Blutkomponenten“ vom Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit seit 1997 geregelt. Eine zusätzliche Aufbewahrung von Plasma- bzw. Serumproben ein Jahr über die Laufzeit des gespendeten Blutes hinaus, dient der Rückverfolgungsmöglichkeit auf eventuelle Infektionsmarker des Spenders. Diese Maßnahmen sichern die Qualität der Blutprodukte zur Vermeidung unerwünschter Transfusionsreaktionen beim Empfänger.

Laut Paul-Ehrlich-Institut ist die Spenderanamnese und –auswahl die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung von Transfusionsreaktionen (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut 1996). Die deutlich zurückgegangene Übertragung viraler Infektionserkrankungen bei Bluttransfusionen ist vor allem durch die Identifikation von Risikogruppen zu erklären, die durch eine ausführliche Anamnese herausgefiltert werden (Klausen et al. 2014). Dabei ist der Spenderarzt auf die wahrheitsgemäßen Angaben des Spenders angewiesen. Die Selektion nicht geeigneter Spender, deren Spende ein Risiko für sie selbst oder für den Empfänger darstellt, beruht demnach in vielen Punkten ausschließlich auf der Ehrlichkeit des Patienten. Auch wenn alle Angaben wahrheitsgemäß gemacht werden, werden asymptomatische Erkrankungen, von denen der Patient nicht weiß, durch eine Anamnese nicht erfasst.

Innerhalb der Richtlinien ist als zeitlich begrenztes Rückstellungskriterium eines

Spenders die Exposition mit dem Risiko, eine Infektion zu erwerben, genannt. Hier wird als Unterpunkt festgelegt, dass nach einem kleinen operativen Eingriff oder einer Zahnextraktion für eine Woche, nach einer zahnärztlichen Behandlung für einen Tag, keine Blutspende erfolgen darf. Die Tatsache, dass durch eine zahnärztlich verursachte Bakteriämie ein Infektionsrisiko für den Empfänger besteht, ist demnach bekannt. Die mannigfaltigen Ursachen, die zu einer Bakteriämie führen können sowie das erhöhte Bakteriämierisiko parodontal erkrankter Patienten (Lambrecht 2004) finden jedoch keine Berücksichtigung.

Trotz der epidemiologisch weiten Verbreitung der Parodontitis in der Bevölkerung (Jordan und Micheelis 2016) findet die Mundgesundheit der Blutspender in der körperlichen Untersuchung keine, in der Anamnese nur periphere Berücksichtigung. Anamnestisch ist die Parodontitis nur schwer erfassbar, da sie in vielen Fällen asymptomatisch verläuft. Hinzu kommt, dass die Parodontitis im Falle einer oralen Untersuchung für den fachfremden Kollegen nur schwer festzustellen ist, da die Diagnose eine techniksensitive zahnärztliche Untersuchung voraussetzt. Für den Mediziner wird deshalb nach einfach zu handhabenden diagnostischen Mitteln mit hoher Sensitivität und Spezifität gesucht, die eine orientierende Einschätzung der parodontalen Gesundheit ermöglichen.

### **2.2.1 Parodontitis als potenzieller Risikofaktor in der Transfusionsmedizin**

Bei einer Vollblutspende werden dem Patienten ca. 500 ml Blut entnommen. Anschließend wird das Blut in die einzelnen Blutkomponenten aufgetrennt und die Leukozyten unter einen bestimmten Schwellenwert herausgefiltert. Durch dieses Verfahren, die sogenannte Leukozytendepletion, werden immunologische Probleme sowie das Risiko der Übertragung intrazellulärer Erreger deutlich reduziert (Larsen und Müller-Wolf 2012). Mögliche - durch eine Parodontitis bedingte - Veränderungen der Leukozytenzahlen haben folglich transfusionsmedizinisch keine Relevanz.

Anschließend erfolgt eine Laboruntersuchung des Blutes. Trotz penibler Spenderauswahl und Laboruntersuchung kann eine 100%ige Erregerfreiheit bei Blutprodukten nicht gewährleistet werden, da es sich um ein nicht sterilisierbares Arznei-

mittel handelt. Während sich das Virusübertragungsrisiko innerhalb der letzten Jahre auf kleiner als 1:1 Million reduziert hat (Schmidt et al. 2011), stellt die Erregerelimination anderer Pathogene nach wie vor gerade bei zellulären Blutkomponenten ein Problem dar. In Deutschland existieren zwar bereits zugelassene Verfahren zur Pathogeninaktivierung, diese werden jedoch nicht routinemäßig verwendet, da sie noch nicht absolut sicher sind und zu Qualitäts- und Wirksamkeitseinbußen der Blutprodukte führen (Klausen et al. 2014). Theoretisch kann jedes Pathogen im Spenderblut auf den Empfänger übertragen werden (Caspari 2013). Gerade die bakterielle Kontamination von Blutkonserven stellt ein signifikantes Problem der Transfusionsmedizin dar. Die Prävalenz liegt je nach Blutkomponente, Herstellungsmethode und bakterieller Kultivierungsmethode zwischen 0,02 und 1,2% (Walther-Wenke 2008). Ein wesentlicher Teil der bakteriellen Kontaminationen wird auf transiente asymptomatische Bakteriämien des Spenders zurückgeführt (Höher 1996). Unter Berücksichtigung der hohen Prävalenz der Parodontitis in der Gesamtbevölkerung (Jordan und Micheelis 2016) und dementsprechend auch bei Blutspendern (Ziebolz et al. 2007) scheint die bakterielle Infektionserkrankung Parodontitis relevant zu sein.

Eine dentale Bakteriämie aufgrund leichter parodontaler Verletzungen kann mehrmals täglich für unterschiedliche Dauer bei jedem Patienten entstehen. Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz einer Bakteriämie in Folge parodontaler Manipulation liegen zwischen 13% (Kinane et al. 2005) und 80,9% (Lafaurie et al. 2007) bei einer Dauer von drei bis 45 Minuten (Wood et al. 1951, Rahn 1989, Niebel und Horstkotte 1998). Die Frequenz einer Bakteriämie sowie die anschließend in Blutkulturen nachweisbare Bakterienanzahl korrelieren dabei eindeutig mit dem Mundhygieniezustand des Patienten (Pallasch und Slots 1996, Horstkotte et al. 1997) und sind bei parodontal erkrankten Patienten etwa doppelt so hoch wie bei parodontal gesunden (Lambrecht 2004). Das erhöhte Bakteriämie-Risiko von Parodontitis-Patienten ist dadurch bedingt, dass sich innerhalb der parodontalen Tasche eine hohe Anzahl Mikroorganismen akkumuliert und das ulzerierte Taschenepithel keine physiologische Barriere mehr darstellt (Forner et al. 2006).

Neben den oben beschriebenen klassischen parodontopathogenen Mikroorganismen können vorübergehend nahezu alle in der Humanmedizin relevanten Mikro-

organismen sowie auch Viren (z.B. Herpes) in der Mundhöhle vorhanden sein (Lambrecht 2004) und somit auch bei parodontaler Verletzung in das periphere Blut des Patienten übergehen. Bei einem Patienten, der drei Stunden nach zahnärztlicher Füllungstherapie an einer Blutspende teilnahm, konnte *Staphylococcus aureus* im Thrombozytenkonzentrat nachgewiesen werden (Goldman und Blajchman 1991). Des Weiteren liegt eine Fallstudie vor, in der ein schwerer septischer Zwischenfall nach Transfusion einer mit *Serratia liquefaciens* - einem in der Mundhöhle vorkommenden und normalerweise harmlosen Bakterium - kontaminierten Blutkonserve beschrieben wird (Jeppsson et al. 1984). Zu den endogenen Bakterien, die nachgewiesenermaßen septische Transfusionsreaktionen zur Folge haben können, zählen neben den oben genannten insbesondere *Treponema pallidum*, *Yersinia enterocolicita*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*-, *Salmonella*- und *Brucella*-Spezies sowie orale Streptokokken (Montag et al. 1999, Seyfert et al. 2001).

Eine mikrobielle Diagnostik auf eventuelle bakterielle Kontamination des gespendeten Blutes wird in Deutschland lediglich stichprobenartig bei ca. 1% der Blutproben durchgeführt (Mitteilung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit 2013). Selbst wenn die Konserve im Anschluss an die Spende mikrobiell getestet wird, kann die Bakterienlast zu diesem Zeitpunkt noch unter der Nachweisgrenze liegen. Gerade bei Thrombozytenkonzentraten ist die Gefahr der Vermehrung der Mikroorganismen während der Lagerungszeit hoch, da sie bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (Montag et al. 1999). Eine Testung unmittelbar vor der Transfusion ist nicht möglich, da sie zu inakzeptablen Zeitverzögerungen führen würde (Störmer et al. 2012).

Bei einer Bluttransfusion wird die Blutkomponente dem Empfänger intravenös injiziert und somit ein großer Teil der Abwehrbarrieren umgangen. Des Weiteren können aufgrund der fehlenden Inkubationszeit keine Effektorzellen des Immunsystems gebildet werden. Ausgelöst durch bakterielle Toxine kann die intravenöse Infusion nur weniger Milliliter bakteriell kontaminierten Blutes zu Transfusionsreaktionen mit Schüttelfrost, Fieber, Bauchschmerzen, Blutdruckabfall bis hin zur Verbrauchskoagulopathie führen (Larsen und Müller-Wolff, 2012) und im schlimmsten Fall den Tod eines Empfängers verursachen (Störmer et al. 2012).



Die Ausprägung der Auswirkungen hängt dabei von der Bakterienmenge und – Spezies sowie dem Immunstatus des Empfängers ab (Hillyer et al. 2003).

Inwiefern die Übertragung von Entzündungsmediatoren, wie dem CRP und dem PCT, transfusionsmedizinisch relevant ist, ist noch nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht. Sie können theoretisch Ursache einer allergischen Transfusionsreaktion sein, bei der sich Antikörper des Empfängers gegen transfundierte Plasmaproteine wie CRP und PCT bilden (Fölsch und Cassens 2009). Eine allergische Transfusionsreaktion äußert sich in Hautirritationen bis hin zu Dyspnoe und Stridor und tritt in ca. 0,5% aller Bluttransfusionen auf. Noch wesentlich seltener kommt es zu schweren anaphylaktischen Reaktionen mit eventueller Todesfolge (Spöhr und Böttiger 2002). Zu allergischen Reaktionen des Empfängers aufgrund erhöhter Entzündungsmediatoren beim Spender liegen bisher noch keine dokumentierten Fallstudien vor. Derartige Komplikationen aufgrund erhöhter Entzündungsmediatoren sind bei Erwachsenen eher unwahrscheinlich, da das transfundierte Blutprodukt im Empfänger verdünnt wird und somit die Entzündungsmediatoren beim Spender sehr schnell niedrige Konzentrationen erreichen.

Vor dem Hintergrund der möglichen Komplikationen ist es von Bedeutung, die parodontale Erkrankungslast des Blutspenders zu kennen. Hierfür sind geeignete und einfach zu handhabende diagnostische Hilfsmittel in der Transfusionsmedizin notwendig.

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische monozentrische Querschnittstudie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von Blutspendern der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen.

Dabei sollte sowohl anhand klinischer als auch mikro- bzw. molekularbiologischer Parameter der Mundgesundheitszustand von Blutspendern erfasst werden. Die Arbeit bestand aus zwei Teil-Fragestellungen:

Das erste Teilprojekt mit dem Arbeitstitel „Dentaler und parodontaler Mundgesundheitszustand von Blutspendern in der Transfusionsmedizin: Ergebnisse einer klinischen Querschnittstudie“ von Frau Helena Angermann, befasste sich mit den zahnärztlich klinischen und anamnestischen Parametern der untersuchten Blutspender.

Dieses Teilprojekt umfasste die parodontale Untersuchung der Blutspender anhand klinischer und mikrobiologischer Befunde sowie dem *Chairside*-Nachweis der aktivierten Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8).

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer 1/6/12, siehe Anhang). Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme (Patienteninformation und Einverständniserklärung siehe Anhang). Die Planung der Patientenrekrutierung und des Untersuchungsablaufs erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Oberarzt Prof. Dr. Legler aus der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Die Patientenuntersuchungen erfolgten von November 2012 bis November 2013.

### **3.2 Probanden**

Das Probandenkollektiv bildeten Blutspender der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- allgemeingesunde Erst- und Dauer-Blutspender der Abteilung für Transfusionsmedizin Göttingen
- freiwillige Teilnahme
- schriftliche Einverständniserklärung
- Mindestalter: 35 Jahre.

Folgende Ausschlusskriterien wurden formuliert:

- nicht durchführbare Untersuchung aufgrund schlechten Allgemeinzustandes
- Immunsuppression aufgrund einer Allgemeinerkrankung oder nach Organtransplantation
- Infektionserkrankungen
- Alkohol-/Drogenabusus
- Diabetes mellitus
- Anfalls-/Nervenleiden
- bestehende Schwangerschaft (auf Nachfrage)
- Niereninsuffizienz
- Notwendigkeit einer Endokarditisprophylaxe
- Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten drei Monate.

Eine Fallzahlberechnung wurde nicht durchgeführt. Ziel war es, so viele Patienten wie möglich zu untersuchen, wobei die Anzahl von 200 Probanden angestrebt wurde. Die Probanden wurden in der Reihenfolge ihres Einschlusses mit einem Studiencode (PIM) nummeriert (PIM 1 bis PIM 188). Anhand der PIM-Nummer wurden Datenblätter, Blut- und Sulkusflüssigkeitsproben sowie mikrobielle Proben pseudonymisiert. Alle Angaben der Probanden wurden vertraulich behandelt und pseudonymisiert ausgewertet.

### 3.3 Probandenuntersuchungen

#### 3.3.1 Allgemeine und spezielle Anamnese

Zur Abklärung des allgemeinen Gesundheitszustands der Probanden wurde der Anamnesebogen der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie der Universitätsmedizin Göttingen verwendet (siehe Anhang). Im persönlichen Anamnesegespräch wurden die Patienten nach der Allgemeingesundheit befragt. Im Anschluss wurden im Rahmen einer speziellen Anamnese Fragen zum Mundgesundheitszustand bzw. –verhalten gestellt, wie z.B. ob bereits eine Parodontitis-Behandlung stattgefunden hat, oder die Patienten Zahnfleischbluten oder Zahnlockerung bemerkt haben (siehe Anhang). Für alle Patienten wurden folgende Parameter erfasst:

- Geschlecht und Alter
- Allgemeinanamnese
- Spezielle Anamnese
- Medikation
- Nikotinkonsum: aktiver Raucher versus ehemaliger Raucher versus Nichtraucher sowie *pack-years* (beschreibt die inhalierte Rauch-Dosis eines Rauchers und wird errechnet indem man die Anzahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert).

#### 3.3.2 Zahnmedizinische Untersuchung

Die Untersuchung wurde von zwei Studienzahnärztinnen durchgeführt und dauerte etwa 30 Minuten. Sie umfasste der Reihenfolge nach:

- Eine Speichelprobenentnahme zum Nachweis der aMMP-8 mit Hilfe des PerioMarker® *Chairside*-Tests (früher: Fa. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland, heute: PerioMarker® von Miradent®, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland).
- Die Feststellung gingivaler Entzündung mit Hilfe des modifizierten Papillen-Blutungs-Index (PBI nach Saxer und Mühlemann 1975).

- Einen zahnärztlichen Befund, anhand dessen der Kariesindex DMF-T (*Decayed/Missing/Filled-Teeth*) berechnet wurde.
- Die Erhebung eines Parodontalstatus.
- Eine Probenentnahme des subgingivalen Biofilms aus den tiefsten parodontalen Taschen für die spätere mikrobiologische Analyse (PCR) mit Hilfe des *micro-IDent®plus*-Tests (Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland).

Nachfolgend werden die einzelnen Untersuchungsparameter näher beschrieben.

### 3.3.2.1 aMMP-8-Nachweis

Der PerioMarker® (früher: Fa. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland, heute: PerioMarker® von Miradent®, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland) dient dem immunologischen Nachweis aktivierter Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8 resp. Kollagenase-2) aus dem Speichel. Dabei handelt es sich um einen qualitativen Nachweis (Ja-/Nein-Nachweis), der auf dem Prinzip eines *Lateral Flow Assay* beruht. Abb. 2 zeigt die Bestandteile des Testkits.



Abb. 2: Bestandteile des aMMP-8-Testkits  
(Ampulle mit 5 ml Aqua purificata als Spüllösung zur Probengewinnung; Becher zur Aufnahme der Speichelprobe; Spritze zur Titration der Probe auf die Testkassette; Filter, der der Filtration der Probe dient; Testkassette zur Aufnahme der Probe und Darstellung des Ergebnisse)

Für die Erfassung des aMMP-8-Befundes wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

1. Unmittelbar vor der Testung durfte der Patient weder gegessen noch getrunken oder die Zähne geputzt haben. Die Gingiva sollte blutungsfrei sein.
2. Der Patient spülte 30 Sekunden mit Leitungswasser aus der Behandlungseinheit.
3. Eine Minute wurde abgewartet, um eine Ansammlung der Sulkusflüssigkeit im Speichel zu gewährleisten.
4. Der Patient spülte für 30 Sekunden mit der Spüllösung aus dem Testkit. Dabei wurde er angeleitet, die Flüssigkeit durch die Zahnzwischenräume zu ziehen.
5. Die mit Sulkusflüssigkeit und Speichel vermischte Spüllösung wurde zurück in den Becher gespien, wobei eine Mindestmenge von 5 ml aufgefangen werden musste.
6. Mit der sterilen Spritze wurden 2 ml der Probenflüssigkeit entnommen und anschließend ein Filter aufgeschraubt.
7. Die Testkassette wurde aus der Verpackung entnommen und genau drei Tropfen der Probenlösung auf den Probenbereich (S = *sample pad*) getropft.
8. Nach fünf Minuten wurde das Testergebnis abgelesen.

Der im Test eingestellte aMMP-8-Schwellenwert des Testsystems liegt bei 25 ng pro ml aMMP-8-Eluat. Wird aMMP-8 in höherer Konzentration gemessen, bedeutet dies eine aktuell ablaufende immunoinflammatorische Gewebedestruktion des Zahnhalteapparats, und der Teststreifen zeigt ein positives Testergebnis (Abb. 3). Der Test wurde zu Beginn der zahnärztlichen Untersuchung durchgeführt, um Verfälschungen durch zahnärztlich verursachte parodontale Manipulation zu vermeiden.

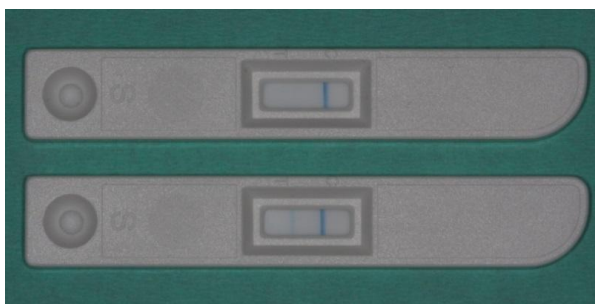


Abb. 3: Testkassetten bei negativer und positiver aMMP-8-Testung.

### 3.3.2.2 Papillen-Blutungsindex (PBI)

Zur Beurteilung der gingivalen Entzündung wurde der Papillen-Blutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann (1975) verwendet. Dazu wurde eine Parodontalsonde (PCP 15, Fa. Hu-Friedy Mfg. Co., LLC. European Headquarters, Frankfurt am Main, Deutschland) im 45°-Winkel zur Zahnachse zunächst entlang des distalen, dann des mesialen Sulkus eines Zahns von der Papillenbasis bis zur Papillenspitze geführt. Die Sondierung erfolgt im ersten und dritten Quadranten facial, im zweiten und vierten Quadranten oral. Nach ca. 20 Sekunden wurde der Grad der Blutung bewertet:

- Grad 0: keine Blutung
- Grad 1: Auftreten eines Blutungspunkts
- Grad 2: Auftreten verschiedener isolierter Blutungspunkte oder eines Blutflecks
- Grad 3: Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut
- Grad 4: Profuse Blutung nach Sondierung, Blut fließt in den marginalen Sulkus.

Zur Bewertung wurde die Summe der Grade aller Zähne berechnet und durch die Anzahl der bewerteten Papillen dividiert (Hellwig et al. 2007).

Im Anschluss daran erhielten alle Teilnehmer eine professionelle Zahnreinigung. Diese diente zum einen als Aufwandsentschädigung für den Patienten, sollte aber auch einen suffizienten Befund ermöglichen sowie eine Verfälschung der mikrobiellen Analyse durch supragingivalen bakteriellen Biofilm verhindern.

### 3.3.2.3 Kariesindex DMF-T

Anhand des DMF-T wurde die Anzahl der kariösen (D = *decayed*), fehlenden (M = *missing*) oder mit Füllungen bzw. Kronen (F = *filled*) versorgten Zähne (T = *teeth*) bestimmt. Da die Weisheitszähne bei diesem Index nicht berücksichtigt werden, ist ein Maximalwert von 28 möglich.

### 3.3.2.4 Parodontalstatus

Mit Hilfe des Parodontalstatus wurde der parodontale Zustand der Probanden umfassend untersucht. Folgende Befunde wurden erhoben:

1. parodontale Sondierungstiefen (ST = Distanz zwischen Gingivarand und Basis des gingivalen Sulkus bzw. der parodontalen Tasche) an sechs Messstellen pro Zahn mit einer millimeterskalierten Parodontalsonde (PCP 15, Hu-Friedy Mfg. Co., LLC. European Headquarters, Frankfurt am Main, Deutschland)
2. klinisches Attachmentlevel (CAL = Distanz zwischen Schmelz-Zement-Grenze und Basis der parodontalen Tasche) an sechs Messstellen pro Zahn mit einer millimeterskalierten Parodontalsonde (PCP 15, Hu-Friedy Mfg. Co., LLC. European Headquarters, Frankfurt am Main, Deutschland).

Anhand des Untersuchungsergebnisses wurde der Schweregrad der vorhandenen Parodontitis beurteilt. Zur Diagnosestellung diente die Klassifikation der Arbeitsgruppe der Centers for Disease Control and Prevention-Group (CDC-Group). Diese Klassifikation erfolgt anhand des klinischen Attachmentlevels (CAL) und der Sondierungstiefen (ST) und unterscheidet zwischen keine/milde Parodontitis, moderate und schwere Parodontitis (Page und Eke 2007):

- schwere Parodontitis:  $\geq 2$  Approximalflächen mit einem CAL  $\geq 6$  mm (nicht an demselben Zahn) und  $\geq 1$  Approximalfläche mit einer ST  $\geq 5$  mm
- moderate Parodontitis:  $\geq 2$  Approximalflächen mit einem CAL  $\geq 4$  mm (nicht an demselben Zahn) oder  $\geq 2$  Approximalflächen mit einer ST  $\geq 5$  mm (nicht an demselben Zahn)
- keine/milde Parodontitis: keine der oben genannten Kriterien der moderaten oder schweren Parodontitis.

### **3.3.2.5 Entnahme von subgingivalen Biofilmproben und mikrobiologische Analyse**

Die mikrobielle Untersuchung erfolgte mit Hilfe des molekularbiologischen Tests micro-IDent®*plus* (Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland). Mit fünf im Testkit enthaltenen, standardisierten sterilen Papierspitzen der ISO-Größe 50 wurde eine Poolprobe bakteriellen, subgingivalen Biofilms aus der Sulkusflüssigkeit gewonnen. Hierzu wurden die Papierspitzen nach supragingivaler Biofilmentfernung unter relativer Trockenlegung mit Watterollen in die tiefsten parodontalen Taschen des Patienten eingeführt und dort für 30 Sekunden belassen, um Sul-



kusflüssigkeit aufzusaugen. Anschließend wurden die Papierspitzen in TubeOne® Mikrozentrifugenröhrchen (Fa. Starlab GmbH, Hamburg, Deutschland) a 1,5 ml gepoolt und für maximal zwei Tage in Stickstoff gelagert. Die Mikrozentrifugenröhrchen waren laut Hersteller frei von DNase, RNase, DNA und Pyrogenen, um eine Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden. Die Proben wurden entsprechend der Pseudonymisierung nummeriert.

Die Bestimmung der parodontopathogenen Bakterienlast erfolgte durch die Medizinisch-technische Assistentin der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie mit Hilfe des molekularbiologischen Tests micro-IDent®*plus*. Dieser Markerkeimtest weist mit Hilfe einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und bakterienspezifischer Sonden bakterielle DNA nach. Die Durchführung erfolgte entsprechend der Vorgaben des Versuchsprotokolls des Herstellers. Der verwendete semiquantitative Nachweis gibt Auskunft über Vorkommen und Konzentration folgender parodontopathogener Spezies: Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Pg: *Porphyromonas gingivalis*, Tf: *Tannerella forsythia*, Td: *Treponema denticola*, Pi: *Prevotella intermedia*, Pm: *Peptostreptococcus micros*, Fn: *Fusobacterium nucleatum*, Cr: *Campylobacter rectus*, En: *Eubacterium nodatum*, Ec: *Eikennella corrodens*, Cs: *Capnocytophaga species*. (Nachweisgrenze für Aa > 10<sup>3</sup>, für alle übrigen Bakterien > 10<sup>4</sup>).

Der micro-IDent<sup>plus</sup>®-Test beruht auf der DNA-Strip-Technologie. Eine mit hochspezifischen DNA-Sonden beschickte Membran (= DNA-Strip) ermöglicht die Identifizierung der oben genannten Bakterienspezies. Im Labor wird zunächst aus dem Probenmaterial die bakterielle DNA isoliert und mit Hilfe einer PCR selektiv amplifiziert. Anschließend werden die Nukleinsäure-Amplifikate chemisch denaturiert, um Einzelstrang-DNA zu erhalten. Innerhalb der Hybridisierung bindet der Einzelstrang an den mit hochspezifischen Sonden beschickten DNA-Strip, der komplementär zu den selektiv amplifizierten Nukleinsäuren ist. Unspezifisch gebundene Amplifikate werden entfernt. Anschließend wird die DNA mit alkalischer Phosphatase konjugiert und somit markiert. In einer darauf folgenden, über die alkalische Phosphatase vermittelten Farbreaktion werden die Amplifikate sichtbar gemacht, so dass auf dem DNA-Strip ein charakteristisches Bandenmuster ent-

steht. Anhand einer Schablone wird das Bandenmuster visuell ausgewertet. Es handelt sich hierbei um eine semiquantitative Bestimmung.

### **3.3.3 Blutentnahme und -untersuchung**

Im Anschluss an die zahnärztliche Untersuchung wurden jedem Patienten drei Monovetten (Fa. Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) für die Blutanalyse ausgehändigt, die innerhalb der nächsten Blutspende (einem Zeitraum von maximal drei Monaten) zusätzlich zur normalen Spende entnommen wurden. Die Blutspende durfte nicht unmittelbar nach der zahnärztlichen Untersuchung erfolgen, um eine Kontamination des Spenderblutes durch eine zahnärztlich verursachte Bakteriämie zu vermeiden.

Von den Patienten, welche die zuvor ausgehändigten Monovetten bei der nächsten Blutspende abgaben, erfolgte eine Blutabnahme für eine nachfolgende hämatologische Untersuchung. Dazu wurden nach der regulären Blutspende zusätzlich zwei mit EDTA und eine mit Lithium-Heparin-Gel versetzte Monovetten (Fa. Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) a 2,7 ml abgenommen. Je eine EDTA- und eine Heparinat-Monovette wurden im Labor des Universitätsklinikums Göttingen, Institut für Klinische Chemie, untersucht. Hierzu wurden die Proben 15 Minuten bei 2500 g zentrifugiert und ein Differentialblutbild am Sapphire (Fa. Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland) erstellt. Folgende Blutparameter wurden erfasst:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Procalcitonin (PCT)
- Hämoglobin (Hb)
- Hämatokrit (Hk)
- Erythrozyten
- Mean-Corpuscular-Volume (MCV)
- Mean-Corpuscular-Hemoglobin (MCH)
- Mean-Corpuscular-Hemoglobin-Concentration (MCHC)
- Thrombozyten

- Leukozyten
- Lymphozyten
- Monozyten
- Eosinophile
- Basophile
- Neutrophile.

### **3.4 Auswertung der Ergebnisse und statistische Methodik**

Die Ergebnisse der anamnestischen Befragung, die erhobenen Befunde sowie die gestellten Diagnosen wurden in codierter Form in Microsoft Office Excel 2003 (Fa. Microsoft Corporation, Redmond, USA) archiviert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Statistica, Version 9, 2010 (Fa. StatSoft, Hamburg, Deutschland). Die Verteilung der metrischen Parameter wurde mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben. Bei Normalverteilung wurden die drei Studiengruppen (keine/milde, moderate, schwere Parodontitis) mit Hilfe einer Anova, ansonsten mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Der Vergleich der beiden PerioMarker®-Testgruppen (aMMP-8 positiv, aMMP-8 negativ) erfolgte bei Normalverteilung mit dem t-Test, ansonsten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Probandenkollektivs

Insgesamt wurden 188 Erst- und Dauerspender der Transfusionsmedizin Göttingen in die Studie einbezogen. Tab. 2 gibt einen Überblick über Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Rauchverhalten und Zahnstatus (DMF-T) des Gesamtkollektivs. Das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektivs betrug  $48,9 \pm 8,0$  Jahre. Der jüngste Patient befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 35, der älteste von 74 Jahren. Bezüglich des Rauchverhaltens machten Nichtraucher mit 108 Patienten (57,5%) den Hauptteil aus, 46 Patienten (24,5%) waren ehemalige Raucher, 34 der Patienten (18,1%) gaben an, zum Zeitpunkt der Untersuchung aktive Raucher zu sein. Der DMF-T der Probanden lag durchschnittlich bei 15,4. Durchschnittlich war bei jedem Probanden ein Zahn kariös (D = *decayed*), zwei Zähne waren bereits entfernt (M = *missing*) und 12,4 Zähne mit Füllungen versorgt (F = *filled*).

Tab. 2: Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Rauchverhalten und Mundgesundheitszustand des Gesamtkollektivs

<b>Durchschnittsalter <math>\pm</math> SA</b>	48,9 $\pm$ 8		
<b>Geschlecht</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	
	n = 94 (50%)	n = 94 (50%)	
<b>Rauchverhalten</b>	<b>NR</b>	<b>ER</b>	<b>AR</b>
	n = 108 (57,5%)	n = 46 (24,5%)	n = 34 (18%)
<b>DMF-T <math>\pm</math> SA</b>	15,4 $\pm$ 6,4		
<b>D-T <math>\pm</math> SA</b>	1 $\pm$ 1,6		
<b>M-T <math>\pm</math> SA</b>	2 $\pm$ 2,5		
<b>F-T <math>\pm</math> SA</b>	12,4 $\pm$ 5,6		

(SA: Standardabweichung, w: weiblich, m: männlich, NR: Nichtraucher, ER: ehemaliger Raucher, AR: aktiver Raucher, DMF-T: *decayed, missing, filled-teeth*, D-T: *decayed-teeth*, M-T: *missing-teeth*, F-T: *filled-teeth*)

## 4.2 Gingivaler Entzündungs- und Parodontalzustand der Probanden

Tab. 3 gibt einen Gesamtüberblick über den gingivalen Entzündungs- und Parodontalzustand der Probanden. Der Mittelwert des PBI lag beim Gesamtkollektiv bei  $0,82 \pm 0,6$ . Die Mehrheit aller Probanden (61,2%) wies mit einem PBI von  $> 0,5$  Zeichen einer lokalisierten bis generalisierten Gingivitis auf. Der Mittelwert der Sondierungstiefen lag beim Gesamtkollektiv bei 2,19 mm, der Attachmentverlust bei 2,33 mm. Anhand der erhobenen Parameter konnte bei ca. zwei Drittel (73,4%) aller Probanden eine moderate bis schwere Form der Parodontitis diagnostiziert werden.

Tab. 3: Gingivaler Entzündungs- und Parodontalzustand der Probanden

<b>PBI</b>	Mittelwert $\pm$ SA gesamt	0,82 $\pm$ 0,6	
	PBI $\geq$ 0,5	115 (n)	61,2 (%)
	PBI $<$ 0,5	73 (n)	38,8 (%)
<b>Sondierungstiefen</b> Mittelwert (mm) $\pm$ SA		2,19 $\pm$ 1,21	
<b>Attachmentverlust</b> Mittelwert (mm) $\pm$ SA		2,33 $\pm$ 1,3	
<b>parodontaler Schweregrad</b>	keine/milde Parodontitis	50 (n)	26,6 (%)
	moderate Parodontitis	111 (n)	59 (%)
	schwere Parodontitis	27 (n)	14,4 (%)

(SA: Standardabweichung)

Sowohl der PBI als auch die Sondierungstiefen und der Attachmentverlust nahmen mit der Schwere der parodontalen Erkrankung zu. Der Unterschied zwischen den drei parodontalen Schweregraden war bei allen drei Parametern signifikant (Tab. 4).

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichung des PBI, der Sondierungstiefen und des Attachmentverlusts innerhalb der parodontalen Schweregrade

	keine/milde Parodontitis	moderate Parodontitis	schwere Parodontitis	p-Wert
<b>Mittelwert PBI <math>\pm</math> SA</b>	0,57 $\pm$ 0,39	0,84 $\pm$ 0,55	1,16 $\pm$ 0,73	0,0002*
<b>Mittelwert Sondierungstiefen (mm) <math>\pm</math> SA</b>	1,76 $\pm$ 0,92	2,24 $\pm$ 1,23	2,78 $\pm$ 1,75	0,000*
<b>Mittelwert Attachmentverlust (mm) <math>\pm</math> SA</b>	1,85 $\pm$ 0,97	2,39 $\pm$ 1,27	2,97 $\pm$ 1,71	0,000*

(SA: Standardabweichung; \* = signifikanter Unterschied)

#### 4.2.1 Abhängigkeit des parodontalen Schweregrades vom Alter

Abbildung 4 beschreibt den parodontalen Schweregrad der Probanden in Abhängigkeit vom Alter. Das Probandenkollektiv, das keine bzw. eine milde Parodontitis hatte, war im Mittel  $45,5 \pm 6,1$  Jahre alt. Die Probanden mit moderater Parodontitis waren  $49,3 \pm 8,1$ , die mit schwerer Parodontitis  $53,4 \pm 8,5$  Jahre alt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante zunehmende Schwere der Parodontitis mit dem Alter ( $p = 0,000103$ ).

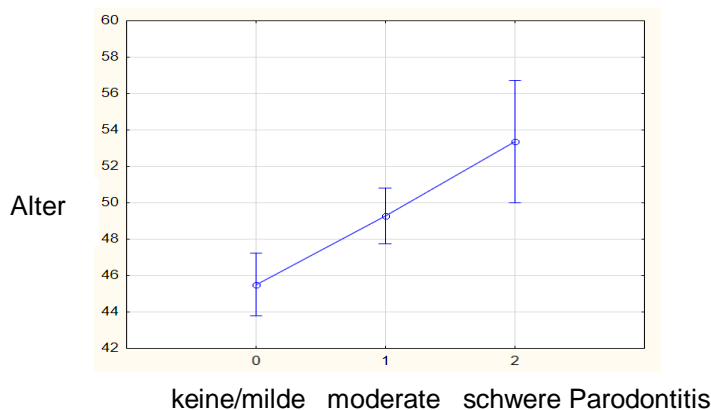


Abb. 4: Parodontaler Schweregrad in Abhängigkeit vom Alter

Der durchschnittlichen PBI-Wert sowie der Prozentsatz der Patienten mit einem PBI-Wert  $> 0,5$  stieg mit dem Alter stetig an (Tab. 5). Der Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Tab. 5: Durchschnittliche PBI-Werte sowie Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten mit einem PBI-Wert  $> 0,5$  und  $\leq 0,5$  in Abhängigkeit vom Alter

	<b>Alter 35-44</b> (n = 67)		<b>Alter 45-64</b> (n = 115)		<b>Alter 65-74</b> (n = 6)	
<b>PBI</b> (MW $\pm$ SA)	0,8 $\pm$ 0,6		0,82 $\pm$ 0,54		1,09 $\pm$ 0,8	
<b>PBI</b> (MAX)	2,9		2,7		2,7	
<b>PBI</b> (MIN)	0		0,1		0,4	
<b>PBI <math>&gt; 0,5</math></b>	39 (n)	57,9 (%)	71 (n)	61,6 (%)	5 (n)	83,3 (%)
<b>PBI <math>\leq 0,5</math></b>	28 (n)	42,1 (%)	44 (n)	38,4 (%)	1 (n)	16,7 (%)

(SA: Standardabweichung, MAX: Maximum, MIN: Minimum)

#### 4.2.2 Abhängigkeit des parodontalen Schweregrades vom Rauchverhalten

Bei 86% der aktiven Raucher konnte eine moderate (65%) bzw. schwere Parodontitis (21%) diagnostiziert werden. Bei ehemaligen Rauchern litten 56% unter einer moderaten, 11% unter einer schweren Parodontitis. Im Nichtraucher-Kollektiv waren 72% von einer moderaten (58%) bis schweren Parodontitis (14%) betroffen (Tab. 6). Der Unterschied zwischen aktiven Rauchern und Nichtrauchern war nicht signifikant ( $p = 0,39$ ).

Tab. 6: Parodontaler Schweregrad in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

<b>Rauchverhalten</b>	<b>keine/milde Parodontitis</b>		<b>moderate Parodontitis</b>		<b>schwere Parodontitis</b>	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>aktiver Raucher</b> n = 34	5	14	22	65	7	21
<b>ehemaliger Raucher</b> n = 46	15	33	26	56	5	11
<b>Nichtraucher</b> n = 108	30	28	63	58	15	14

### 4.3 aMMP-8-Nachweis

Der aMMP-8-Schnelltest zeigte bei 139 (73,9%) von 188 Probanden positive aMMP-8-Befunde. Bei 49 Probanden (26,1%) fiel der Test negativ aus. Tab. 7 beschreibt das mittlere Alter sowie gingivale und parodontale Parameter der Probanden innerhalb der zwei aMMP-8-Testgruppen.

Tab. 7: Mittleres Alter, Mittelwerte des PBI, der Sondierungstiefen und des Attachmentverlusts innerhalb der aMMP-8-Testgruppen sowie Abhängigkeit des Testergebnisses vom parodontalen Schweregrad

	aMMP-8 negativ		aMMP-8 positiv		p-Wert
<b>mittleres Alter ± SA</b>	46,6 ± 6,9		49,7 ± 8,2		0,020393*
<b>Mittelwert PBI</b>	0,54 ± 0,39		0,91 ± 0,59		0,00006*
<b>Mittelwert Sondierungstiefen (mm)</b>	2,02 ± 0,34		2,25 ± 0,42		0,000653*
<b>Mittelwert Attachmentverlust (mm)</b>	2,16 ± 0,41		2,39 ± 0,47		0,0024*
<b>keine/milde Parodontitis</b>	23 (n)	45 (%)	27 (n)	54 (%)	0,00012*
<b>moderate Parodontitis</b>	25 (n)	23 (%)	86 (n)	77 (%)	
<b>schwere Parodontitis</b>	1 (n)	4 (%)	26 (n)	96 (%)	

(SA = Standardabweichung, \* = signifikanter Unterschied)

Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Altersabhängigkeit. Das Spenderkollektiv mit positivem aMMP-8-Schnelltest war dabei durchschnittlich älter als das Kollektiv mit negativem Testergebnis ( $p = 0,020393$ ). Sowohl die Mittelwerte des PBI, der Sondierungstiefen als auch des Attachmentverlusts waren in der Gruppe mit positivem aMMP-8-Testergebnis im Vergleich zu der Gruppe mit negativem aMMP-8-Nachweis signifikant erhöht. Des Weiteren konnte ein signifikanter Unterschied der aMMP-8-Testergebnisse innerhalb der unterschiedlichen parodontalen Schweregrade festgestellt werden ( $p = 0,00012$ ). Der aMMP-8-Test fiel bei lediglich einem Probanden mit schwerer Parodontitis negativ aus. In der Gruppe der Probanden mit moderater Parodontitis wiesen 77% einen positiven aMMP-8-Test auf. Bei dem Kollektiv mit milder/keiner Parodontitis wiesen lediglich etwas mehr als die Hälfte der Probanden ein positives Testergebnis auf (Abb. 5).



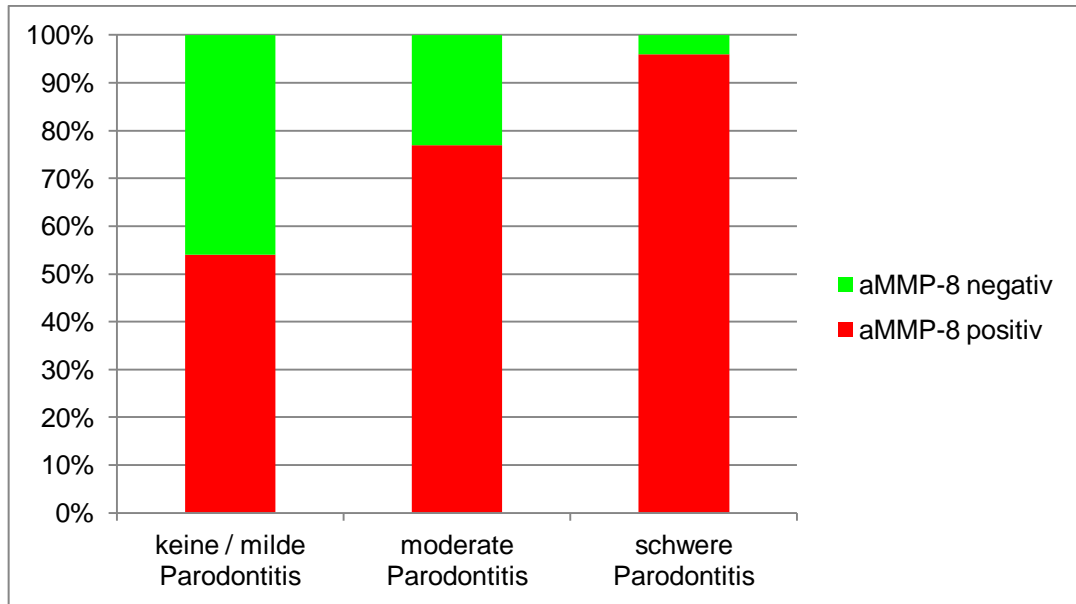


Abb. 5: aMMP-8-Testergebnis in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad

Die Sensitivität des Tests zur Erkennung einer Parodontitis (moderat bis schwer) lag bei 0,81, die Spezifität bei 0,46 (Tab. 8).

Tab. 8: Sensitivität/Spezifität des aMMP8-Schnelltests

	keine/milde Parodontitis (n)	moderate/schwere Parodontitis (n)	Total (n)
aMMP-8 negativ	23	26	49
aMMP-8 positiv	27	112	139
Total	50	138	188

- **Sensitivität:**  $P(T = + : W = +) = 112 : 138 = 0,81$
- **Spezifität:**  $P(T = - : W = -) = 23 : 50 = 0,46$

(P: Prävalenz, T: Testergebnis, W: Wirklichkeit)

#### 4.4 Mikrobiologische Untersuchung

Tab. 9 gibt einen Überblick über die Prävalenz der untersuchten parodontalpathogenen Bakterien. Während die Anzahl der stark parodontopathogenen Bakterien *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (8%) und *Porphyromonas gingivalis* (30%) nur bei einer geringen Anzahl der Probanden über der Nachweisgrenze lag, war das moderat pathogene Bakterium *Fusobacterium nucleatum* (99%) bei nahezu allen Probanden nachweisbar.

Tab. 9: Prävalenz der Mikroorganismen beim Gesamtkollektiv

Komplexe/Mikroorganismen		Prävalenz der Mikroorganismen beim Gesamtkollektiv in %
violetter komplex	Aa	8%
roter Komplex	Pg	30%
	Tf	76%
	Td	60%
oranger Komplex	Pi	19%
	Pm	73%
	Fn	99%
gelber Komplex	Cr	54%
	En	20%
grüner Komplex	Ec	76%
	Cs	86%

(Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Pg: *Porphyromonas gingivalis*, Tf: *Tannerella forsythia*, Td: *Treponema denticola*, Pi: *Prevotella intermedia*, Pm: *Peptostreptococcus micros*, Fn: *Fusobacterium nucleatum*, Cr: *Campylobacter rectus*, En: *Eubacterium nodatum*, Ec: *Eikenella corrodens*, Cs: *Capnocytophaga species*)

#### 4.4.1 Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad

Alle Bakterien-Spezies außer *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* und *Capnocytophaga species* wurden bei parodontal erkrankten Spendern signifikant häufiger gefunden als bei Probanden mit keiner bzw. milder Parodontitis (Tab. 10).

Tab. 10: Absolutes und prozentuales Vorkommen der Mikroorganismen in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad sowie statistische Signifikanz der Unterschiede

Komplexe/Mikroorganismen		parodontaler Schweregrad			p-Wert
		keine/mild n = 50	moderat n = 111	schwer n = 27	
violetter komplex	Aa	6%	8,1%	11,1%	0,7310
		n = 3	n = 9	n = 3	
roter Komplex	Pg	14%	27,9%	70,4%	0,0000*
		n = 7	n = 31	n = 19	
	Tf	50%	83,8%	92,6%	0,0000*
		n = 25	n = 93	n = 25	
Td	36%	64%	85,2%	0,0001*	
	n = 18	n = 71	n = 23		
oranger Komplex	Pi	6%	17,1%	48,1%	0,0000*
		n = 3	n = 19	n = 13	
	Pm	52%	77,5%	96,3%	0,0624
		n = 26	n = 86	n = 26	
Fn	96%	100%	100%	0,0000*	
	n = 48	n = 111	n = 27		
gelber Komplex	Cr	30%	58,6%	81,5%	0,0000*
		n = 15	n = 65	n = 22	
	En	2%	19%	59,3%	0,0000*
		n = 1	n = 21	n = 16	
grüner Komplex	Ec	60%	80,2%	88,8%	0,0052*
		n = 30	n = 89	n = 24	
	Cs	86%	84,7%	88,8%	0,8531
		n = 43	n = 94	n = 24	

(\* = signifikanter Unterschied)

#### 4.4.2 Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis

Ein positiver aMMP-8-Test korrelierte nur zum Teil mit einem erhöhten Bakterienvorkommen. Probanden mit positivem Testergebnis wiesen eine signifikant höhere Prävalenz von Pg, Tf, Pi, Pm, Cr und En auf als die Probanden mit einem negativen Testergebnis. Bei den übrigen Bakterien, mit Ausnahme von Aa, zeigten sich zwar höhere Bakterienprävalenzen in der Gruppe mit positivem Testergebnis, die jedoch statistisch nicht signifikant waren (Tab. 11).

Tab. 11: Absolutes und prozentuales Vorkommen der Mikroorganismen innerhalb der aMMP-8-Testgruppen sowie statistische Signifikanz der Unterschiede

Komplexe/Mikroorganismen		aMMP-8-Testergebnis		p-Wert
		negativ n = 49	positiv n = 139	
violetter komplex	Aa	8,2%	7,9%	0,980513
		n = 4	n = 11	
roter Komplex	Pg	14,3%	36%	0,024244*
		n = 7	n = 50	
	Tf	59,2%	82%	0,017677*
		n = 29	n = 114	
Td	49%	63,3%	0,136638	
	n = 24	n = 88		
oranger Komplex	Pi	4,1%	23,7%	0,041094*
		n = 2	n = 33	
	Pm	59,2%	78,4%	0,045683*
		n = 29	n = 109	
Fn	96%	100%	0,672392	
	n = 47	n = 139		
gelber Komplex	Cr	38,8%	59,7%	0,029601*
		n = 19	n = 83	
	En	4,1%	26%	0,023391*
grüner Komplex	Ec	71,4%	77,7%	0,515479
		n = 35	n = 108	
	Cs	83,7%	86,3%	0,783480
		n = 41	n = 120	

#### 4.5 Blutuntersuchung

Insgesamt konnten von 148 Blutspendern Blutproben studienbedingt gewonnen werden. Davon waren 110 parodontal erkrankt: moderat = 88 und schwer = 22 Probanden, 38 Probanden wiesen gesunde parodontale Verhältnisse bzw. eine milde Parodontitis auf. Tab. 12 gibt einen Überblick über die ausgewählten Blutparameter. Lediglich das PCT zeigte beim Gesamtkollektiv Werte, die außerhalb des Referenzbereichs (Normwertes) lagen.

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der erfassten Blutparameter beim Gesamtkollektiv

<b>Blutparameter</b>	<b>Normwert</b>	<b>Mittelwert ± SA</b>
CRP (mg/l)	≤ 5,0	1,59 ± 2
PCT (µg/l)	≤ 0,06	0,1 ± 0,1*
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /µl)	4,0-11,0	6,77 ± 1,8
Lymphozyten (%)	20-45	32,37 ± 7,8
Monozyten (%)	3-13	8,24 ± 2
Eosinophile (%)	≤ 8	2,69 ± 1,6
Basophile (%)	≤ 2	0,74 ± 0,4
Neutrophile (%)	40-76	55,98 ± 8,3
Thrombozyten(10 <sup>3</sup> /µl)	150-350	250,75 ± 61,4

(SA: Standardabweichung, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin, \* = außerhalb der Normwerte)

#### 4.5.1 Blutparameter in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad

Lediglich der Procalcitonin-Spiegel war bei Probanden mit moderater bis schwerer Parodontitis signifikant erhöht ( $p = 0,0176$ ). Das C-reaktive Protein zeigte zwar eine Erhöhung mit der Schwere der parodontalen Erkrankung, die jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,4706$ ). Die übrigen erfassten Blutwerte parodontal erkrankter Blutspender zeigten keinen signifikanten Unterschied zu denen parodontal gesunder Probanden (Tab. 13).

Tab. 13: Blutparameter in Abhängigkeit vom parodontalen Schweregrad

Blutparameter (MW $\pm$ SA)	parodontaler Schweregrad			p-Wert
	keine/milde Parodontitis	moderate Paro- dontitis	schwere Parodontitis	
CRP (mg/l) $\leq 5,0$	1,49 $\pm$ 2,1	1,56 $\pm$ 1,65	1,84 $\pm$ 2,84	0,4706
PCT ( $\mu$ g/l) $\leq 0,06$	0,08 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,02	0,0176*
Leukozyten gesamt ( $10^3/\mu$ l) 4,0-11,0	6,39 $\pm$ 1,42	6,93 $\pm$ 2	6,8 $\pm$ 1,7	0,3531
Lymphozyten (%) 20-45	33,11 $\pm$ 8,2	32,41 $\pm$ 7,27	30,97 $\pm$ 8,91	0,8497
Monozyten (%) 3-13	8,21 $\pm$ 1,93	8,26 $\pm$ 2,15	8,17 $\pm$ 1,46	0,9928
Eosinophile (%) $\leq 8$	2,53 $\pm$ 1,39	2,8 $\pm$ 1,74	2,5 $\pm$ 1,52	0,6068
Basophile (%) $\leq 2$	0,74 $\pm$ 0,32	0,75 $\pm$ 0,41	0,7 $\pm$ 0,22	0,9139
Neutrophile (%) 40-76	55,43 $\pm$ 8,84	55,76 $\pm$ 7,61	57,75 $\pm$ 10,15	0,7971
Thrombozyten ( $10^3/\mu$ l) 150-350	258,03 $\pm$ 76,18	249,83 $\pm$ 58,3	241,82 $\pm$ 43,6	0,7136

(MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin; \* = signifikanter Unterschied)

#### 4.5.2 Blutparameter in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis

Für die untersuchten Blutparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen (aMMP-8 positiv, aMMP-8 negativ). CRP- und PCT-Werte, die Gesamtleukozyten sowie neutrophile Granulozyten und Thrombozyten sind in der positiv auf aMMP-8 getesteten Gruppe zwar erhöht, die Unterschiede zu der negativ getesteten aMMP-8-Gruppe sind jedoch nicht signifikant (Tab. 14).

Tab. 14: Blutparameter in Abhängigkeit vom aMMP-8-Testergebnis

Blutparameter (MW ± SA)	aMMP-8-Testergebnis		p-Wert
	aMMP-8 negativ	aMMP-8 positiv	
CRP (mg/l) ≤ 5,0	1,52 ± 2,21	1,61 ± 1,9	0,359318
PCT (µg/l) ≤ 0,06	0,09 ± 0,02	0,1 ± 0,07	0,899012
Leukozyten gesamt (10 <sup>3</sup> /µl) 4,0-11,0	6,67 ± 1,57	6,81 ± 1,91	0,936064
Lymphozyten (%) 20-45	32,9 ± 6,44	32,2 ± 8,13	0,644802
Monozyten (%) 3-13	8,48 ± 1,73	8,16 ± 2,07	0,345600
Eosinophile (%) ≤ 8	2,94 ± 1,55	2,6 ± 1,64	0,142212
Basophile (%) ≤ 2	0,78 ± 0,33	0,72 ± 0,37	0,326155
Neutrophile (%) 40-76	54,84 ± 6,91	56,33 ± 8,72	0,292019
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /µl) 150-350	250,31 ± 50,33	250,89 ± 64,8	0,698470

(MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, CRP: C-reaktives Protein, PCT: Procalcitonin)

#### 4.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse kurz zusammengefasst:

- Von den 188 Probanden waren 73,4% parodontal erkrankt (moderat: 59%, schwer: 14,4%).
- Der aMMP-8-Test fiel bei 73,9% der Patienten positiv, bei 26,1% negativ aus.
- Parodontal erkrankte Blutspender wiesen signifikant häufiger ein positives aMMP-8-Testergebnis auf als gesunde Probanden ( $p = 0,00012$ ).
- Die Sensitivität des aMMP-8-Schnelltests zur Detektion einer parodontalen Erkrankung (moderat bzw. schwer) lag bei 0,81, die Spezifität bei 0,46.
- Alle untersuchten potenziell parodontalpathogenen Bakterien-Spezies wurden bei parodontal erkrankten Blut Spendern häufiger gefunden als bei parodontal gesunden Probanden. Bei allen Spezies außer *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* und *Capnocytophaga species* handelte es sich dabei um einen statistisch signifikanten Unterschied.
- Die Blutuntersuchung des Gesamtkollektivs zeigte lediglich für den Parameter PCT Werte, die außerhalb der Normwerte lagen.
- Der PCT-Spiegel war bei Parodontitis-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden ( $p = 0,0176$ ).
- Das CRP zeigte zwar eine Erhöhung mit der Schwere der Parodontalerkrankung, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die übrigen erfassten Blutwerte parodontal erkrankter Blutspender zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu denen parodontal gesunder Probanden.



## 5 Diskussion

### 5.1 Klinischer Parodontalzustand

Nach der klinischen Untersuchung wurde bei 73,4% der untersuchten Blutspender eine Form der Parodontitis diagnostiziert. Dabei litten 59% der Patienten unter einer moderaten und 14,4% unter einer schweren Form der Parodontitis. Diese Daten sind mit den Untersuchungsergebnissen der Vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) vergleichbar. Hier wurde bei Patienten im Alter von 35 bis 44 Jahren eine Parodontitis-Prävalenz von 71% (53,6% schwer, 17,4% moderat) angegeben (Micheelis und Schiffner 2006). Hingegen wurde in der aktuellen Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) eine abnehmende Parodontitis-Prävalenz festgestellt. Hier wurde bei etwas mehr als der Hälfte (52%) der erwachsenen Patienten (35 bis 44 Jahre) und 65% der jüngeren Senioren (65 bis 74 Jahre) eine Form der parodontalen Erkrankung (moderat bis schwer) diagnostiziert (Jordan und Micheelis 2016). Die in der vorliegenden Studie signifikante zunehmende Schwere der Parodontitis mit dem Alter wurde ebenfalls in der DMS IV und V sowie in weiteren epidemiologischen Studien festgestellt; es gilt heute ein erwiesener Zusammenhang zwischen Alter und Parodontitis-Schweregrad (Micheelis und Reich 1999, Micheelis und Schiffner 2006, Eke et al. 2012b, Jordan und Micheelis 2016).

Vergleicht man die vorliegende Studie mit der im Jahr 2007 durchgeführten Pilotstudie in der Transfusionsmedizin Göttingen, konnte damals eine geringere Parodontitis-Prävalenz von 41,7% bei den Blutspendern nachgewiesen werden (Ziebolz et al. 2007). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die Probanden in dieser Studie ein Durchschnittsalter von 27 Jahren hatten, die Parodontitis jedoch erst ab dem 35. Lebensjahr eine erhöhte Prävalenz aufweist (Brown und Loe 1993). In der vorliegenden Studie wurde deshalb ein Mindestalter der Probanden von 35 Jahren festgelegt, das Durchschnittsalter lag schlussendlich bei  $48,9 \pm 8$  Jahren. Des Weiteren wurde bei der Studie von Ziebolz et al. zur Klassifikation der Schwere der Parodontalerkrankung der *Community Periodontal Index* (CPI) verwendet, der dem Parodontalstatus jedoch an Aussagekraft und Genauigkeit nachsteht (Holmgren 1994, Bassani et al. 2006).

## 5.2 aMMP-8-Nachweis

In der vorliegenden Studie wurde des Weiteren überprüft, ob sich ein immunchromatographischer *Chairside*-Test zum Nachweis der aMMP-8 für den Transfusionsmediziner zur Detektion parodontaler Erkrankungen eignet. Die aMMP-8 wurde bereits in vielen Studien als Biomarker zur Diagnostik, Verlaufskontrolle und Prognose von Parodontalerkrankungen herangezogen (Mancini et al. 1999, Sorsa et al. 2004, Sorsa et al. 2011, Kraft-Neumärker et al. 2012). In diesen Studien handelt es sich jedoch um eine im klinischen Alltag des Transfusionsmediziners nicht praktikable, labortechnisch aufwendige, quantitative aMMP-8-Bestimmung mit Hilfe eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Die Eignung von aMMP-8-*Chairside*-Tests, bei der ein qualitativer Nachweis des Enzyms erfolgt, wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Forschungsgruppe um Hoffmann et al. (2011) untersuchte die Korrelation zwischen dem aMMP-8-*Chairside*-Test, quantitativer aMMP-8-Bestimmung sowie klinischen Parametern parodontaler Erkrankung. Sie fanden eine hohe Übereinstimmung (positive Übereinstimmung 75,8%, negative Übereinstimmung: 92,8%) zwischen den beiden verschiedenen aMMP8-Nachweismethoden untereinander sowie bei beiden Methoden mit den klinischen parodontalen Parametern, so dass sie den *Chairside*-Test zur Detektion aktiver parodontaler Destruktionsprozesse als geeignet einstufen. In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie wurde der Schnelltest mit ELISA-basierten Labortests verglichen. Die Ergebnisse bestätigten die Wertegruppierungen des Schnelltests und zeigten, dass anhand des Tests eine Diskrimination zwischen parodontal gesunden Probanden und Probanden mit Entzündungsgeschehen bzw. potenziellem Gewebeabbau möglich ist (Sorsa et al. 2010). Eine Pilotstudie aus Finnland untersuchte die Aussagekraft des aMMP-8-Schnelltests bei Heranwachsenden mit initialen Befunden einer Parodontitis. Auch hier zeigte der Test bei den Probanden, die zwei oder mehr parodontale Taschen  $\geq 4$  mm aufwiesen, eine Sensitivität von 76,5% und eine Spezifität von 96,8% und wurde zur Identifikation inflammatorischer Prozesse empfohlen (Heikkinen et al. 2016).

In der vorliegenden Studie zeigte der aMMP-8-Schnelltest bei 73,9% der Probanden ein positives Testergebnis und lieferte somit den enzymatischen Hinweis auf

parodontalen Gewebeabbau bei diesen Patienten. Im Vergleich dazu konnte bei 73,4% der Probanden klinisch eine moderate bzw. schwere Form der Parodontitis diagnostiziert werden. Betrachtet man die Ergebnisse des aMMP-8-Tests innerhalb der einzelnen parodontalen Schweregrade (keine/milde Parodontitis, moderate Parodontitis, schwere Parodontitis), fiel der Test bei 96% der Patienten mit einer schweren Parodontitis positiv aus. Lediglich ein Patient aus dieser Gruppe zeigte einen negativen aMMP-8-Nachweis und somit keinen aktuellen kollagenolytisch bedingten Gewebeabbau. Innerhalb des Kollektivs mit moderater Parodontitis wurden 77% der Probanden positiv auf aMMP-8 getestet. 33% zeigten jedoch trotz klinisch erhöhter Sondierungstiefen und Attachmentverlust ein negatives aMMP-8-Testergebnis. Eine Erklärung für das negative aMMP-8-Testergebnis dieser Patienten trotz klinisch diagnostizierter moderater und in einem Fall sogar schwerer Parodontitis könnte eine stattgehabte Parodontitis dieser Patienten sein. In diesem Fall können zwar klinisch noch erhöhte Sondierungstiefen und Attachmentverlust nachweisbar sein, aktuell jedoch Entzündungsfreiheit der parodontalen Taschen und somit kein Gewebeabbau vorliegen. Eine andere Erklärung könnte eine Phase der Stagnation der Parodontitis zum Zeitpunkt der Untersuchung sein, da die Erkrankung bekanntlich in Schüben verläuft (Socransky et al. 1984). Der aMMP-8-Level im Speichel während der Stagnationsphase ist gering, weswegen der Test negativ ausfällt.

Die Ergebnisse des aMMP-8-Schnelltests der vorliegenden Studie bezüglich Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit denen einer 2015 veröffentlichten Studie der Universität Frankfurt, in der ebenfalls untersucht wurde, ob sich der aMMP-8-Nachweis im Speichel zur Diagnostik parodontaler Erkrankungen eignet. Hier konnte bei schweren generalisierten Parodontitiden eine Sensitivität von 93% festgestellt werden, die Spezifität lag bei 60%. Die Autoren stuften den Test zur Diagnostik parodontaler Erkrankungen als geeignet ein (Borujeni et al. 2015). In der vorliegenden Studie lag die Sensitivität des Tests bei 81%, die Spezifität bei 46%, wobei moderate und schwere generalisierte Parodontitis als eine Entität zusammengefasst wurden, da der Test eine rein qualitative Aussage macht und die Schwere der Erkrankung demnach irrelevant ist.

Verwunderlich ist, dass in der vorliegenden Studie über die Hälfte (54%) der kli-

nisch als parodontal gesund eingestuften Patienten trotzdem ein positives aMMP-8-Testergebnis aufwies. Dies lässt sich jedoch durch eine eventuell vorliegende Gingivitis dieser Patienten erklären, da die aMMP-8 bei Gingivitiden ebenfalls in erhöhter Konzentration nachweisbar ist (Ehlers und Willershausen 2008, Kraft-Neumärker et al. 2012). Die Ergebnisse des PBI untermauern diese These. So lag der Mittelwert des PBI der gesunden bzw. unter einer Gingivitis leidenden Patienten bei 0,57, was auf eine gingivale Entzündung bei diesem Kollektiv hinweist. Auch eine reine Gingivitis bedarf einer zahnärztlichen Begutachtung, Aufklärung und Mundhygieneunterweisung des Patienten, da sie bei Persistenz über mehrere Jahre, an bis zu 54% der chronisch entzündeten Flächen in eine Parodontitis übergeht (Schätzle et al. 2003).

Bezüglich der Assoziation zwischen erhöhtem Bakterienvorkommen in der Sulkusflüssigkeit und aMMP-8-Testergebnis wurde Folgendes festgestellt: Ein positiver aMMP-8-Test ist nur bei bestimmten Mikroorganismen mit einem erhöhten Bakterienvorkommen in den tiefsten parodontalen Taschen assoziiert. Von *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus* und *Eubacterium nodatum* konnten signifikant höhere Bakterienprävalenzen in der positiv auf aMMP-8 getesteten Gruppe nachgewiesen werden, als bei den Probanden mit einem negativen Testergebnis. Bei den übrigen Bakterien (außer *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) zeigten sich zwar Tendenzen höherer Bakterienprävalenz in der Gruppe mit positivem Testergebnis, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Diese Ergebnisse sind mit einer Studie von Jakob et al. (2012) vergleichbar. Hier wurde ebenfalls die Assoziation zwischen parodontalen Mikroorganismen und aMMP-8-Level in der Sulkusflüssigkeit überprüft. Es konnten signifikant erhöhte aMMP-8-Werte bei Probanden gefunden werden, bei denen erhöhte Keimzahlen von *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola* nachweisbar waren. Beim Nachweis erhöhter Konzentrationen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Prevotella intermedia* konnten hingegen keine signifikant erhöhten aMMP-8-Level nachgewiesen werden (Jakob et al. 2012). Die erhöhte Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen in der Sulkusflüssigkeit steht demnach nicht zwingend mit erhöhten aMMP-8-Werten im Zusammenhang. Eine mögliche

Erklärung hierfür ist, dass Mikroorganismen zwar ursächlich für die Parodontitis sind, der Ausprägungsgrad des Gewebeabbaus und somit des aMMP-8-Levels der Erkrankung aber maßgeblich durch die individuelle Immunantwort des Patienten sowie erworbene, umweltbedingte und genetische Risikofaktoren modifiziert wird (Ehlers et al. 2008). Eine erhöhte Bakterienprävalenz bedeutet demnach nicht zwingend einen erhöhten aMMP-8-Level mit konsekutivem parodontalen Gewebeabbau. Im Umkehrschluss können Patienten mit relativ niedriger Bakterienprävalenz trotzdem von einer Parodontitis mit aktiven kollagenolytischen Destruktionsprozessen betroffen sein und somit ein positives Testergebnis aufweisen.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie nach Überprüfung der aktuellen Studienlage handelt es sich bei dem aMMP-8-Test um eine für den Transfusionsmediziner geeignete orientierende Diagnostikmethode, die den Parodontitis-Patienten mit aktuell ablaufendem Entzündungsgeschehen bzw. potenziellem Gewebeabbau als möglichen Risikopatienten aufspüren kann und ein zahnärztliches Konsil zur Folge haben sollte. Die tatsächliche klinische Ausprägung der parodontalen Erkrankung kann und darf jedoch erst nach klinischer, röntgenologischer und eventuell mikrobiologischer Untersuchung durch den Zahnarzt diagnostiziert werden.

### **5.3 Mikrobiologische Untersuchung**

Wissenschaftliche Studien belegen, dass mikrobielle Erreger primäre Ursache und Voraussetzung für die Entstehung und Progression einer Parodontitis sind (Bragd et al. 1987, Page und Kornman 1997, Haffajee und Socransky 2005, Kornman 2008). Auch in der vorliegenden Studie wurden alle untersuchten potenziell parodontopathogenen Bakterien bei parodontal erkrankten Spendern häufiger gefunden als bei parodontal gesunden. Bei *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* und *Capnocytophaga species* handelte es sich dabei lediglich um leicht erhöhte Keimzahlen, alle übrigen Mikroorganismen wurden signifikant häufiger bei den Patienten mit moderater bzw. schwerer Parodontitis im Vergleich zum gesunden Kollektiv gefunden. Die vorliegende Studie konnte demnach zeigen, dass die Mehrheit der Blutspender (73,4%) eine Parodontitis (mode-

rat bis schwer) hat, die mit einer erhöhten Bakterienanzahl der untersuchten potenziell parodontalpathogenen Bakterien assoziiert ist. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass das absolute und prozentuale Vorkommen der Mikroorganismen mit der Schwere der parodontalen Erkrankung anstieg. Dieser Zusammenhang wurde auch in anderen Studien untersucht. In einer kontrollierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Bakterienprävalenz bei parodontal gesunden Probanden über Probanden, die unter einer Gingivitis leiden, bis hin zu parodontal erkrankten Probanden stetig anstieg (Lau et al. 2004). Weitere Studien bestätigten ebenfalls einen mit steigender Bakterienprävalenz zunehmenden Schweregrad der parodontalen Erkrankung (Preus et al. 1995, van Winkelhoff et al. 2002, Stingu et al. 2012).

Die Validität des in der Studie genutzten, PCR-basierten mikrobiologischen Tests wurde bereits vielfach untersucht und bestätigt (Maheaswari et al. 2016). Dabei konnte eine hohe diagnostische Genauigkeit der PCR im Vergleich zum Kulturverfahren erwiesen werden (Verner et al. 2006, Atieh 2008). Die Aussagekraft einer alleinigen mikrobiologischen Analyse bezüglich des Vorliegens sowie der Schwere einer parodontalen Erkrankung ist jedoch gering, was durch die multifaktorielle Ätiopathogenese der Erkrankung zu begründen ist (Dahlén 1993). Zudem stellen neben der Beurteilung von Risikofaktoren vor allem klinische Parameter, wie Sondierungstiefen und BOP sowie Attachmentverlust, die Grundlage für die parodontale Diagnostik dar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine erhöhte Bakterienprävalenz, insbesondere in Kombination mit anderen Risikofaktoren, wie einem genetisch determinierten Interleukin-1-Polymorphismus, Rauchen, emotionalem Stress sowie systemischen Erkrankungen, zum ausgeprägten klinischen Bild der Parodontitis mit erhöhten Sondierungstiefen, Attachmentverlust sowie Bluten auf Sondieren führt (Axelsson et al. 1991, Page und Kornman 1997, Genco et al. 1999, Dalla Vecchia et al. 2005). Auch bei parodontal gesunden Patienten können somit eventuell parodontopathogene Mikroorganismen in erhöhter Prävalenz nachgewiesen werden, was jedoch bei fehlenden prädisponierenden Risikofaktoren nicht konsekutiv zum Ausbruch der Erkrankung führen muss (Ximenez-Fyvie et al. 2000, van Winkelhoff et al. 2002). Dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall: Das hochvirulente Bakterium *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

wurde mit einer Prävalenz von 6%, *Porphyromonas gingivalis* von 14% und *Tanerella forsythia* sogar mit einer Prävalenz von 50% bei den Probanden des Kollektivs keine/milde Parodontitis nachgewiesen. Trotz des Nachweises hochvirulenter Mikroorganismen bei diesen Probanden kam es demnach nicht zum Ausbruch der Erkrankung. Im Umkehrschluss kann ein Patient trotz negativen mikrobiologischen Nachweises parodontal erkrankt sein. Das ist dadurch zu begründen, dass bei einer mikrobiologischen Analyse lediglich auf bestimmte Erreger getestet wird (Walter et al. 2005), die Vielfalt parodontopathogener Spezies jedoch sehr umfangreich ist (Paster et al. 2006) und falsch-negative Testungen möglich sind (Haffajee und Socransky 1992). Eine mikrobiologische Analyse kann demnach immer nur in Kombination mit einer klinischen Untersuchung zu einer definitiven Diagnose führen (Haffajee und Socransky 1992), was in der vorliegenden Studie auch berücksichtigt und entsprechend durchgeführt wurde. Im klinischen Alltag des Transfusionsmediziners ist ein derartig aufwändiges Procedere jedoch nicht realisierbar. Demzufolge bedeutet ein mikrobiologischer Nachweis für den Zahnarzt diagnostischen Mehrwert (Beikler et al. 2003), für den Allgemeinmediziner hat er jedoch keinen Nutzen.

#### **5.4 Blutuntersuchung**

Das Blut der Probanden wurde auf Veränderungen ausgewählter Blutparameter untersucht, die potenziell in Zusammenhang mit einer Parodontitis stehen. Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung des Gesamtkollektivs ergaben lediglich beim Procalcitonin (PCT) Werte, die außerhalb des Referenzbereiches lagen. PCT und C-reaktives Protein (CRP) sind in der Allgemeinmedizin verwendete Biomarker zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bakterieller Infektionen (Simon et al. 2004). Dabei hat das PCT eine höhere Sensitivität als das CRP zur Diskrimination zwischen bakterieller und viraler Entzündung (Gendrel et al. 1999, Simon et al. 2004). Trotzdem handelt es sich bei beiden Akute-Phase-Proteinen um unspezifische Parameter. Ob diesbezüglich erhöhte Werte der Probanden tatsächlich durch die Parodontitis bedingt waren oder durch eine andere bakterielle Infektion, wurde nicht weiter untersucht, da aufgrund der transfusionsmedizinischen

schen Untersuchung von einem allgemeingesunden Patientenkollektiv ausgegangen wurde.

Betrachtet man die Unterschiede der Blutparameter innerhalb der einzelnen Parodontitis-Gruppen (keine/milde, moderate und schwere Parodontitis), war der PCT-Spiegel bei Patienten mit moderater bis schwerer Parodontitis signifikant erhöht im Vergleich zu parodontal gesunden Patienten. Das ebenfalls als Entzündungsparameter geltende CRP zeigte zwar eine Erhöhung mit der Schwere der parodontalen Erkrankung; diese war jedoch nicht signifikant. Die übrigen erfassten Blutwerte parodontal erkrankter Blutspender zeigten keinen signifikanten Unterschied zu denen parodontal gesunder Probanden. Bezüglich der Ergebnisse des aMMP-8-Schnelltests konnte ebenfalls kein Unterschied der erfassten Blutparameter zwischen negativ und positiv auf aMMP-8 getesteten Probanden nachgewiesen werden.

In der aktuellen Literatur wird ein kausaler Zusammenhang zwischen chronischer Parodontitis und Veränderungen des peripheren Blutes kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien stellten eine signifikante Veränderung der Blutparameter CRP, Interleukine, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Leukozyten und Erythrozyten bei Parodontitis-Patienten fest (Kweider et al. 1993, Loos 2005, Gomes-Filho et al. 2011). Zwei Studien zeigten, dass sich bei anfänglich erhöhten CRP-Werten der Probanden nach erfolgreicher Parodontitis-Therapie wieder Normwerte einstellten (Mattila et al. 2002, D'Aiuto et al. 2004). Hingegen liegen ebenfalls Studien vor, die die Kausalität zwischen einer Parodontalerkrankung und Veränderungen der Blutparameter in Frage stellen, da sich nach klinisch erfolgreicher Parodontitis-Therapie keine Veränderungen der Blutparameter einstellten (Ide et al. 2003, Yamazaki et al. 2005). Betrachtet man das Akute-Phase-Protein PCT, wurden erhöhte PCT-Werte im Speichel von Parodontitis-Patienten nachgewiesen, wohingegen das Serum-PCT nicht erhöht war (Bassim et al. 2008). Zudem stehen erhöhte PCT-Werte anscheinend mit klinisch messbarem Attachmentverlust und erhöhten Sondierungstiefen in Zusammenhang (Hendek et al. 2015).

Die Ergebnisse der Pilotstudie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von Blutspendern aus dem Jahr 2007 differieren ebenfalls zur vorliegenden Studie sowie zu weiteren Studien. Ziebolz et al. (2007) fanden keine signifikanten Unter-



schiede der PCT- und CRP-Werte zwischen parodontal erkrankten und gesunden Probanden. Lediglich die in der vorliegenden Studie nicht untersuchten Parameter Harnsäure, Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin waren signifikant erhöht in der Parodontitis-Gruppe. In zwei anderen Studien zeigten Erythrozytenzahl und Hämoglobin bei parodontal erkrankten Patienten hingegen erniedrigte Werte (Hutter et al. 2001, Gokhale et al. 2010). Die Literatur spricht in diesem Zusammenhang vom Phänomen der *Anemia of Chronic Disease* (ACD), einer Sonderform der Anämie, die bei chronischen entzündlichen, infektiösen und neoplastischen Erkrankungen beobachtet werden kann (Lee 1983, Means 1999). Hutter et al. (2001) stellten einen direkten Zusammenhang zwischen parodontaler Erkrankung und ACD fest, die wahrscheinlich auf eine gestörte Erythropoese zurückzuführen ist. Bezüglich der potentiellen Auswirkung parodontaler Erkrankung auf das periphere Blut herrscht demnach Uneinigkeit.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass das Transfusionsrisiko durch veränderte Blutparameter, wie dem PCT und dem CRP, als gering einzuschätzen ist. Sie können zwar theoretisch Ursache einer allergischen Transfusionsreaktion sein, bei der sich Antikörper des Empfängers gegen transfundierte Plasmaproteine wie CRP und PCT bilden (Fölsch und Cassens 2009), hierzu liegen bisher jedoch noch keine dokumentierten Fallstudien vor. Außerdem wird das transfundierte Blutprodukt im Empfänger stark verdünnt, so dass sehr schnell eine niedrigere Konzentration der Entzündungsmediatoren erreicht wird. Eine Immunreaktion auf bei einer Transfusion übertragene Entzündungsmediatoren ist daher bei Erwachsenen sehr unwahrscheinlich und in der Literatur nicht beschrieben. Durch die Leukozytendepletion des gespendeten Bluts werden immunologische Probleme sowie das Risiko der Übertragung intrazellulärer Erreger deutlich reduziert (Larsen und Müller-Wolf 2012). Mögliche - durch eine Parodontitis bedingte - Veränderungen der Leukozytenzahlen haben folglich ebenfalls transfusionsmedizinisch keine Relevanz.

Interessant wäre im Hinblick auf mögliche Transfusionsreaktionen vielmehr, ob tatsächlich parodontopathogene Mikroorganismen in einer der Spenderblutproben hätten nachgewiesen werden können. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass bei Patienten mit Parodontitis signifikant höhere Bakterienzahlen in den parodon-

talen Taschen im Vergleich zum gesunden Kollektiv vorlagen. Das gleichzeitig durch die Parodontitis aufgelockerte Taschenepithel bedeutet ein erhöhtes Bakteriämierisiko parodontal erkrankter Patienten (Forner et al. 2006). Bakteriell kontaminiertes Blut führt beim Empfänger zu schwersten Transfusionsreaktionen, zum Teil mit Todesfolge (Schrezenmeier et al. 2007, Hendrickson und Hillyer 2009). Derartige Studien, die eventuelle Bakteriämien parodontal erkrankter Blutspender untersuchen, stehen jedoch noch aus, was sicher nicht zuletzt an den komplizierten bakteriellen Nachweismethoden für Blutproben liegt. Der Goldstandard zum Nachweis von Bakterien in Blutkomponenten stellt im klinischen Alltag nach wie vor die Blutkultur dar. Nachteile dieses Verfahrens sind der hohe zeitliche Aufwand, der je nach Bebrütungsdauer des Erregers ca. 7-28 Tage benötigt sowie ein Sensitivitätsdefizit bei schwer anzüchtbaren Erregern. Gerade anaerobe Keime – die bei parodontaler Erkrankung den Hauptanteil ausmachen - lassen sich nur sehr schwer mit Hilfe von Blutkulturen identifizieren (Schmidt et al. 2011). Aufgrund dessen sowie des hohen Kostenaufwandes wurde in der vorliegenden Studie keine Testung des Spenderblutes auf parodontale Mikroorganismen durchgeführt.

### **5.5 Stärken und Schwächen der Studie**

In der vorliegenden Studie wurde mit 188 untersuchten Blutspendern eine verhältnismäßig hohe Probandenzahl rekrutiert. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist dementsprechend als Stärke der Studie anzusehen. Darüber hinaus befassten sich bisher nur wenige Studien mit der Mundgesundheit von Blutspendern. Lediglich die Studiengruppe um Ziebolz et al. (2007) untersuchte ebenfalls den parodontalen Zustand und das periphere Blut von Blutspendern.

Zur zahnärztlichen Diagnosestellung des Schweregrades der parodontalen Erkrankung dienten dabei die Kriterien der Arbeitsgruppe von Page und Eke (2007), die sich nach den Sondierungstiefen und dem klinischen Attachmentlevel der Probanden richtet. Die zusätzliche Erhebung des BOP-Index (Bleeding on Probing) hätte rückblickend diagnostischen Mehrwert bedeutet, da dieser Index eine Aussage über die aktuelle Entzündungsaktivität der Parodontalerkrankung ermöglicht.

Fehlendes Bluten auf Sondieren (BOP negativ) bedeutet mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass trotz erhöhter Sondierungstiefen und klinischem Attachmentverlust ein entzündungsfreier stabiler Parodontalzustand vorliegt (Lang et al. 1990), wie z.B. in Phasen der Stagnation der Erkrankung. Das Fehlen dieses Parameters ist als Schwäche der Studie anzusehen.

Zur mikrobiologischen Untersuchung der parodontalen Taschen von Blutspendern sind bislang keine weiteren Studien bekannt. Auch bei Ziebolz et al. wurde keine mikrobiologische Untersuchung des subgingivalen Biofilms durchgeführt und somit ein wichtiger Risikoparameter möglicher Transfusionszwischenfälle außer Acht gelassen. Diesbezüglich hat die Studie ein Alleinstellungsmerkmal, was als Stärke anzusehen ist.

Bei dem in der Studie genutzten molekularbiologischen aMMP-8-Test handelt es sich laut Hersteller um einen zahnmedizinischen Test zur Detektion parodontalen Gewebeabbaus. In der vorliegenden Studie wurde erkannt, dass der Test auch für andere Bereiche der Medizin potenziellen Nutzen bietet. Er stellt einen Ansatzpunkt zur Erleichterung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Medizin und Zahnmedizin dar, die aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen der Mund- und Allgemeingesundheit immer mehr an Bedeutung gewinnen wird.

Die Blutuntersuchung konnte nicht bei allen zahnärztlich untersuchten Probanden durchgeführt werden. Lediglich bei 148 von insgesamt 188 Probanden konnten studienbedingt Blutproben gewonnen werden. Dies ist dadurch zu begründen, dass die Blutentnahme laut Kriterien der Blutbank aufgrund eventueller Bakteriämien nicht unmittelbar nach der zahnärztlichen Untersuchung stattfinden durfte und einige Probanden die Studienunterlagen bei der nächsten Blutspende vergessen hatten. Somit verringerte sich die Anzahl der gewonnenen Blutproben und damit die Aussagekraft der Ergebnisse der Blutuntersuchung, was als Schwäche anzusehen ist. Die fehlende mikrobiologische Untersuchung des Blutes stellt eine weitere Schwäche der Studie dar. Der Nachweis parodontopathogener Bakterien in einer der Blutproben eines parodontal erkrankten Spenders hätte Parodontitis-Patienten eindeutig als transfusionsmedizinisch relevante Risikogruppe identifiziert und weitere Maßnahmen zur Detektion dieser Patienten gefordert. Es wurden je-

doch lediglich die Entzündungsparameter CRP und PCT sowie ein Blutbild bei den Probanden untersucht. Dabei zeigte sich lediglich das PCT signifikant erhöht bei parodontal erkrankten Spendern. Ob Veränderungen dieser Parameter tatsächlich ein potenzielles Transfusionsrisiko bergen ist fraglich und konnte - da es sich um eine Querschnittstudie handelte - durch die Studie auch nicht bewiesen werden. Hier hätte eine Longitudinalstudie Aufschluss erbracht.

## **5.6 Schlussfolgerung und Ausblick**

Der aMMP-8-*Chairside*-Test zur Detektion parodontaler Erkrankungen kann für den Transfusionsmediziner empfohlen werden. Mit Hilfe des Tests können parodontal erkrankte Spender vom Transfusionsmediziner detektiert, an den Zahnarzt überwiesen werden und ggf. eine Parodontaltherapie erhalten. Darüber hinaus kann er auch in anderen medizinischen Fachbereichen genutzt werden, da bei immer mehr Allgemeinerkrankungen ein direkter zum Teil bidirektionaler Zusammenhang mit dem Parodontalzustand gezeigt werden kann. Der aMMP-8-*Chairside*-Test ermöglicht somit Medizinern aller Fachbereiche eine *Point-of-Care*-Parodontitis-Diagnostik mit konsekutiver Überweisung an den Zahnarzt zur Vermeidung bzw. Verringerung von Folgerisiken einer parodontalen Erkrankung. Inwiefern die parodontale Erkrankung eines Blutspenders ein Transfusionsrisiko für den Empfänger bedeutet sollte in weiteren Studien, die auf den Nachweis parodontopathogener Mikroorganismen in Blutprodukten abzielen, abgeklärt werden.

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob mit Hilfe des *Chairside*-Nachweises der aktivierten Matrixmetalloproteinase-8 (aMMP-8) eine Detektion parodontal erkrankter Blutspender im Rahmen der Blutspende möglich ist. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob das Vorliegen einer Parodontalerkrankung sowie potenziell parodontalpathogener Bakterien zu Veränderungen ausgewählter Blutparameter führt.

188 Blutspender (96 Frauen, 96 Männer) im durchschnittlichen Alter von  $48,9 \pm 8$  Jahren wurden zahnärztlich untersucht. Anhand der Sondierungstiefen und des klinischen Attachmentlevels wurden die Probanden in die Kollektive keine/milde Parodontitis, moderate Parodontitis und schwere Parodontitis eingeteilt. Des Weiteren wurde ein immunchromatographischer *Chairside*-Test durchgeführt, der mit Hilfe einer Speichelprobe erhöhte Konzentrationen der aMMP-8 detektiert (früher: PerioMarker® von Chlorhexamed®, Fa. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland, heute: PerioMarker® von Miradent®, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland). Anhand des Testergebnisses wurden die Probanden in die Gruppen positiv- bzw. negativ-Befund parodontalen Gewebeabbaus eingeteilt. Zusätzlich wurde eine Poolprobe mikrobiellen Biofilms aus den tiefsten parodontalen Taschen entnommen und mit Hilfe einer PCR auf elf potenzielle Parodontalpathogene überprüft (micro-IDent®*plus*; Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland). Bei 148 der 188 Probanden wurde zusätzlich ein Blutbild und eine Analyse der Akute-Phase-Proteine Procalcitonin (PCT) und C-reaktives-Protein (CRP) durchgeführt.

Von den 188 Probanden waren 73,4% parodontal erkrankt (moderat: 59%, schwer: 14,4%). Der aMMP-8-Test fiel bei 73,9% der Patienten positiv aus. Parodontal erkrankte Blutspender wiesen dabei signifikant häufiger ein positives aMMP-8-Testergebnis auf als gesunde Probanden ( $p = 0,00012$ ). Die Sensitivität des Tests lag bei 0,81, die Spezifität lag bei 0,46. Alle elf getesteten Bakterien-Spezies wurden bei parodontal erkrankten Spendern häufiger gefunden als bei parodontal gesunden Probanden. Dabei handelte es sich jedoch nur bei den folgenden acht Spezies um einen statistisch signifikanten Unterschied: *Porphyromonas gingivalis* ( $p = 0,0000$ ), *Tannerella forsythia* ( $p = 0,0000$ ), *Treponema denticolo-*

*la* ( $p = 0,0001$ ), *Prevotella intermedia* ( $p = 0,0000$ ), *Fusobacterium nucleatum* ( $p = 0,0000$ ), *Campylobacter rectus* ( $p = 0,0000$ ), *Eubacterium nodatum* ( $p = 0,0000$ ), *Eikenella corrodens* ( $p = 0,0052$ ). Bei Betrachtung der Blutanalyse war lediglich der Procalcitonin-Spiegel bei Parodontitis-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zum parodontal gesunden Kollektiv ( $p = 0,0176$ ).

Innerhalb der untersuchten Blutspender war eine hohe Prävalenz an parodontal Erkrankten festzustellen. Der aMMP-8-*Chairside*-Test stellte sich als probates Mittel zur Detektion parodontal erkrankter Patienten heraus und offeriert eine einfache Möglichkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Zahn- und Transfusionsmedizin sowie weiterer medizinischer Fachbereiche. Ob eine parodontale Erkrankung eines Blutspenders ein Transfusionsrisiko für den Empfänger bedeutet, konnte in der Untersuchung nicht festgestellt werden und sollte in folgenden Studien, die auf den Nachweis parodontopathogener Mikroorganismen in Blutprodukten der Transfusionsmedizin abzielen, abgeklärt werden.

## Abstract

The aim of this clinical cross-sectional study was to find out whether an aMMP-8 point-of-care test is adequate for chairside identification of periodontally diseased patients by the transfusion medic. Furthermore it was investigated whether a periodontal disease and potentially periodontopathogenic bacteria can be found to be the reason for the change of selected blood parameters.

188 blood donors (96 female, 96 male) with an average age of  $48.9 \pm 8$  years were examined. Based on probing depth and clinical loss of attachment the subjects were categorized into three groups: no/mild periodontitis, moderate periodontitis and severe periodontitis. A qualitative immunochromatography aMMP-8 point-of-care test was performed in order to classify the subjects into positive or negative test results for periodontal tissue degeneration (prior: PerioMarker® of Chlorhexamed®, Fa. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Bühl, Deutschland, now: PerioMarker® of Miradent®, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Deutschland). In addition a pool sample of the deepest periodontal pockets was taken and analyzed for eleven periodontal pathogens using a PCR (micro-IDent®*plus*; Fa. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Deutschland). A complete blood count and an analysis of the acute-phase protein Procalcitonin and C-reactive protein in the peripheral blood was performed for 148 of the 188 subjects.

73,4% of the subjects were diagnosed with a periodontal disease (moderate: 59%, severe: 14,4%). The aMMP-8 point-of-care test results were positive for 73,9% of the subjects. Positive test results were found significantly higher in periodontally diseased blood donors than in healthy subjects ( $p = 0,00012$ ). Thus the aMMP-8 point-of-care test had a sensitivity of 0,81 and a specificity of 0,46. All of the eleven tested species of bacteria were found more often in diseased subjects than in periodontally healthy ones. However, the difference was only statistically significant for eight of those: *Porphyromonas gingivalis* ( $p = 0,0000$ ), *Tannerella forsythia* ( $p = 0,0000$ ), *Treponema denticola* ( $p = 0,0001$ ), *Prevotella intermedia* ( $p = 0,0000$ ), *Fusobacterium nucleatum* ( $p = 0,0000$ ), *Campylobacter rectus* ( $p = 0,0000$ ), *Eubacterium nodatum* ( $p = 0,0000$ ), *Eikenella corrodens* ( $p = 0,0052$ ). The blood analysis showed a significant increase only for the Procalcitonin-level when compared to the healthy test group ( $p = 0,0176$ ).

There was a high prevalence of periodontally diseased subjects within the examined blood donors. The aMMP-8 point-of-care test was found to be an appropriate detection method of periodontally diseased subjects and offers an easy opportunity for interdisciplinary collaboration between dentistry and the transfusion medicine and also further medicine practitioners. To verify if a periodontal disease of a blood donor is a transfusion risk for the recipient, subsequent studies that focus on detecting periodontal pathogenic bacteria in donor blood are required.



## 7 Anhang

### 7.1 Ethikvotum

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN 

Ethikkommission der Med. Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Herrn  
Prof. Dr. med. dent. Rainer Mausberg  
Abt. Präventive Zahnmedizin,  
Parodontologie und Kariologie

- im Hause -

Medizinische Fakultät  
Ethikkommission  
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmöller  
**Referentin**  
Regierungsrätin Doris Wettschereck  
0551 / 39-8644 **Telefon**

37099 Göttingen **Briefpost**  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
**Adresse**  
0551 / 39-6629 **Telefon**  
0551 / 39-9536 **Fax**  
ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**  
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

Vorab per Fax 8368

**05.11.2012 br – fr- gö Datum**

**Antragsnummer:** 1/6/12 (bitte stets angeben)  
**Studientitel:** Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von Blutspendern als Risikoparameter in der Transfusionsmedizin  
**Antragsteller:** Prof. Dr. med. dent. Rainer Mausberg, Dr. med. dent. Dirk Ziebolz, Abt. Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie, Prof. Dr. med. Tobias Legler, Abt. Transfusionsmedizin, UMG  
Doktorandin: ZÄ Helena Angermann, ZÄ Anna Hübscher

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung nachgereicht:

- Anschreiben mit Stellungnahmen vom 21.09.2012
- Überarbeitetes Studienprotokoll
- Überarbeitete Patienteninformation
- Überarbeitete Patienteneinverständniserklärung
- Rekrutierungsschreiben
- Genehmigung von Abteilungsdirektor Prof. Dr. Hülsmann
- Verschwiegenheitserklärung Frau Hübschner
- Verschwiegenheitserklärung Frau Angermann

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mausberg, sehr geehrte Damen und Herren,

nach Ergänzung der o.g. Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen in ihrem Schreiben vom 21.09.2012 bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Bitte beachten Sie noch folgenden Hinweis, in dem Rekrutierungsschreiben die Freiwilligkeit an der Studienteilnahme aufzunehmen.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie beim verantwortlichen Studienarzt und aller an der Studie beteiligten Ärzte liegt.

Alle Änderungen im Studienprotokoll müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

Über alle schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlußbericht vorzulegen.

---

Seite 2 zu Schreiben vom 05.11.2012 zu Studie 1/6/12

---

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Änderung des Studienprotokolls, Meldung von Zwischenfällen, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. J. Breckmüller  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## 7.2 Patientenaufklärung

**Patientenaufklärung**  
„Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von  
Blutspendern als Risikoparameter in der Transfusionsmedizin“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Hiermit möchten wir Sie um die freiwillige Teilnahme an der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung: „Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von Blutspendern als Risikoparameter in der Transfusionsmedizin“ bitten.

### Hintergrund

Parodontitis (umgangssprachlich Parodontose genannt) ist eine Erkrankung des Zahnfleischs und des Zahnhalteapparats, die bis zum Verlust des Zahns und Abbau des Kieferknochens führen kann. Einer Entzündung des gesamten Zahnhalteapparats geht in der Regel eine Entzündung des Zahnfleischs voraus. Dabei spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle: Zahnbelag (Plaque), bestimmte Bakterien, körpereigene Abwehr, aber auch Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) oder Medikamente. Eine Entzündung des Zahnhalteapparats lässt sich durch Messung der Zahnfleischtaschen und Beurteilung des Knochenabbaus feststellen. Zahnfleischbluten und zunehmende Lockerung des Zahns/der Zähne können weitere Hinweise geben. Mikrobielle Untersuchungen zur Bestimmung der Menge und Art der in der Zahnfleischtasche befindlichen Bakterien geben zudem Auskunft über Krankheitszustand und Verlauf.

### Ziel

In dieser Studie wollen wir untersuchen, ob der Mundgesundheitszustand von Blutspendern mit Veränderungen von Blutwerten, die eine Entzündung belegen, in Verbindung steht. Entzündungen im Mund könnten möglicherweise ein Ausschlusskriterium für eine Blutspende darstellen. Zudem soll geprüft werden, ob der Nachweis bestimmter Blutparameter zur Ermittlung von parodontalen Entzündungen die Diagnostik des Transfusionsmediziners ergänzen kann.

### Zahnärztliche Untersuchung

Um Aussagen über den Mundhygiene- und Entzündungszustand treffen zu können, werden im Rahmen einer zahnärztlichen Untersuchung spezielle Befunde erhoben: Kariesbefund, Messen der Zahnfleischentzündung (Blutung) und Feststellen des Zustands des Zahnhalteapparats (Parodontalstatus: Messung der Zahnfleischtaschen; Feststellung der Zahnlockerung). Anschließend werden mit Papierstreifen Flüssigkeitsproben aus den Zahnfleischtaschen genommen um Art und Menge der vorhandenen Bakterien zu ermitteln sowie einen Marker für Knochenabbau (Matrix-Metalloproteinase) zu bestimmen. Die Untersuchungen an Ihren Zähnen und Ihrem Zahnfleisch führt ein/e) Zahnarzt/Zahnärztin durch. Zudem bitten wir Sie, einige Fragen zu Ihrem Allgemeinzustand, Lebensgewohnheiten und Mundgesundheitszustand zu beantworten. Bitte versuchen Sie diese Fragen wahrheitsgemäß und möglichst genau zu beantworten.

Die Untersuchung erfolgt in einem individuellen Termin in der Abteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie der Universitätsmedizin Göttingen; die Terminabsprache erfolgt durch die Prüfärzte direkt mit Ihnen. Der Zeitaufwand pro Untersuchung beträgt ca. 20-30 Minuten; es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Risiken und Nebenwirkungen bei der Durchführung der Untersuchung sind nicht zu erwarten bzw. bestehen nicht, da keine Medikamente, operative Eingriffe oder Anfertigungen von Röntgenaufnahmen notwendig sind; jedoch kann die Untersuchung ggf. etwas unangenehm sein und möglicherweise geringfügige Blutungen provozieren.

### Blutentnahme

Im Rahmen der klinischen Studien sollen anhand einer zusätzlich entnommenen Blutprobe die Bestimmung verschiedener Blutparameter des großen Blutbildes sowie der Entzündungsparameter CRP und PCT durchgeführt werden.

Während Ihrer Blutspende der *Abteilung Transfusionsmedizin* (Termin zur Blutspende) ist für diese wissenschaftliche Untersuchung eine **zusätzliche Blutentnahme notwendig**. Die zusätzliche Blutentnahme ist **optional und Bedarf Ihres zusätzlichen Einverständnisses**.

Die Entnahme von Blut erfolgt im Rahmen der Routineentnahme/Blutspende; deshalb ist kein zusätzlicher Einstich mit der Kanüle („Nadel“) in die Haut notwendig. Hierbei wird Ihnen zusätzlich 5ml Blut entnommen. Sowohl diese Menge als auch die für die eigentliche Untersuchung entnommene Blutmenge sind gesundheitlich unbedenklich. Zu den Risiken der Blutentnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstich-

stelle. Es besteht das sehr geringere Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf kommen.

#### Widerruf

Wir bitten um die freiwillige Teilnahme an der Studie. Sie können jederzeit die Teilnahme widerrufen, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile erwarten zu müssen. Nach Ihrem Widerruf erfolgt unverzüglich die Vernichtung Ihrer personenbezogenen Daten und Blutproben.

#### Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vom Leiter der Prüfung nicht weitergegeben. Sie werden pseudonymisiert behandelt, d.h. es erfolgt die Verschlüsselung von Daten/Proben und Nummerncodierung ohne Namensnennung. Die Zuordnung der Daten/ Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten/Proben pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten/Proben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich; Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Im Rahmen der Studie werden Ihre personenbezogenen Daten mit studienspezifischen Erhebungsbögen erhoben und pseudonymisiert in eine Exceltabelle übertragen. Auf die Daten haben nur der Leiter der Prüfung und die Prüfärzte Zugriff; die Daten sind durch ein Passwort gesichert. Die Prüfbögen (Erhebungsbögen) werden in einem Prüfordner gesammelt und beim Leiter der Prüfung für 10 Jahre aufbewahrt. Die gespeicherten Daten/Proben werden nur zu Untersuchungszwecken verwendet und nach der Auswertung vernichtet.

Für Rückfragen stehen Ihnen der Studienleiter und der durchführende Zahnarzt unter o.g. Telefon-Nummern zur Verfügung.

Das Studienteam bedankt sich für Ihre Teilnahme!

### 7.3 Patienteneinwilligung

Ich, \_\_\_\_\_ wurde von einem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und

**Einverständniserklärung**  
 „Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von  
 Blutspendern als Risikoparameter in der Transfusionsmedizin“

Tragweite sowie Vorgehensweise der klinischen Untersuchung mit dem Titel: „Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustand von Erstblutspendern als Risikoparameter vor Blutspende“ aufgeklärt.

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Daten sollen für einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt werden, danach werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine weitere Behandlung auswirkt.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Ich möchte die in der Studie festgestellten Untersuchungsergebnisse mitgeteilt bekommen. Ich bin mit der studienbedingten zusätzlichen Entnahme von 5 ml Blut und späteren wissenschaftlichen Auswertungen einverstanden. Ja [ ] Nein [ ]

\_\_\_\_\_  
Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Teilnehmers

\_\_\_\_\_  
Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Prüfarztes

## 7.4 Anamnese- und Befundbögen

Anamnesebogen  
 „Klinische Studie zur Beurteilung des Mundgesundheitszustands von  
 Blutspendern als Risikoparameter in der Transfusionsmedizin“

Pat.- / Code-Nr.: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen bzw. kreuzen Sie Zutreffendes an. Mehrfach-  
 antworten sind möglich. Die gewissenhafte Beantwortung ist eine Voraussetzung für den  
 Erfolg der Studie!

- |  | ja  | nein |
|--|-----|------|
| 1. Sind Sie in <u>ständiger</u> ärztlicher Behandlung?<br>Wenn ja, weswegen? .....   | [ ] | [ ]  |
| 2. Sind Sie Diabetiker?<br>Insulinpflichtig? (HbA1c Wert? .....  | [ ] | [ ]  |
| 3. Leiden Sie an einer Herzerkrankung? (z.B. A. pectoris, Endokarditis,<br>Klappenfehler)  | [ ] | [ ]  |
| 4. Leiden Sie an Bluthochdruck?<br>(Werte? .....   | [ ] | [ ]  |
| 5. Müssen Sie <u>ständig Medikamente</u> einnehmen?<br>Wenn ja, welche? .....<br>(z.B. zur Blutzuckersenkung; gegen Herzbeschwerden, Bluthochdruck; zur<br>Hemmung der Blutgerinnung; Rheumamittel; Beruhigungs-/Schlaftabletten,<br>Bisphosphonate) | [ ] | [ ]  |
| 6. Wurden Ihnen Endoprothesen bzw. Implantate eingesetzt?<br>(z.B. Hüfte, Knie, Herzklappe, Brust, Herzschrittmachen, Stent)   | [ ] | [ ]  |
| 7. Sind Sie <u>zur Zeit</u> in ärztlicher Behandlung?<br>Wenn ja, weswegen? .....  | [ ] | [ ]  |
| 8. Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein?<br>Wenn ja, weswegen? .....   | [ ] | [ ]  |
| 9. Haben Sie in den letzten 3 Monaten ein Antibiotikum eingenommen?<br>Wenn ja, weshalb? .....   | [ ] | [ ]  |
| 10. Nehmen Sie dir Pille oder andere Hormonpräparate?<br>Wenn ja, welche?  | [ ] | [ ]  |
| 11. Sind Sie schwanger?<br>Wenn ja, in welchem Monat   | [ ] | [ ]  |

12. Sind Sie operiert worden? [ ] [ ]  
 Wenn ja, wann? .....
13. Sind Ihnen jemals Blut oder Blutprodukte übertragen worden? [ ] [ ]  
 Wenn ja, weswegen?
14. Sind Sie allergisch auf bestimmte Medikamente oder Substanzen? [ ] [ ]  
 Wenn ja, welche? .....  
 (Schmerzmittel, Penicillin, Sulfonamide, Jod, Latex)
15. Haben Sie einen Allergie-Pass? [ ] [ ]  
 Wenn ja, für welche Substanzen? .....
16. Wann sind sie zum letzten Mal zahnärztlich untersucht worden? [ ] [ ]  
 .....
17. Wann sind in den letzten 2 Jahren Röntgenaufnahmen Ihrer Zähne  
 angefertigt worden? Wann? ..... Wo? ..... [ ] [ ]
18. Ist bei Ihnen eine ungewöhnliche Reaktion auf eine zahnärztliche Behandlungsmaß-  
 nahme (Spritze, Medikamente) aufgetreten? [ ] [ ]  
 Wenn ja, was passierte? .....
19. Sind Ihre Zähne temperaturempfindlich? [ ] [ ]
20. Blutet Ihr Zahnfleisch? [ ] [ ]
21. Bemerkten Sie Stellungsveränderungen Ihrer Zähne? [ ] [ ]
22. Atmen Sie häufig durch den Mund? [ ] [ ]
23. Sind Ihre Zähne durch **Zahnlockerung / Karies** verloren gegangen? [ ] [ ]  
 (Zutreffendes unterzeichnen)
24. Haben Sie manchmal einen schlechten Geschmack im Mund? [ ] [ ]
25. Haben Sie eine Zahnspange getragen? [ ] [ ]
26. Haben Sie wegen Zahnlockerung bzw. Zahnfleischbeschwerden schon einmal  
 den Zahnarzt aufgesucht? [ ] [ ]  
 Wenn ja, was wurde gemacht? .....
27. Wurde bei Ihnen bereits eine „Parodontose“-Behandlung durchgeführt? [ ] [ ]  
 Wenn ja, wann? .....
28. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht? [ ] [ ]
29. Wie viele Zigaretten/ Schachteln pro Tag etwa?  
 ..... Zigaretten / Tag, ..... Schachteln / Tag
30. Seit welchem Lebensjahr rauchen oder haben Sie geraucht? .....
31. Vor wie vielen Monaten / Jahren haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?  
 Vor ..... Monaten / Vor ..... Jahre



Leiden / Litten Sie an folgenden Erkrankungen?

- Niedriger Blutdruck, Kreislaufbeschwerden (Ohnmacht, kalte Füße/Hände)
- Lungenerkrankungen (Embolie, Tuberkulose)
- Asthma
- Lebererkrankungen (Gelbsucht)
- Nierdenerkrankungen
- Bluterkrankungen
- Hautkrankheiten
- Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis,...)
- Magen- und Darmerkrankungen
- Morbus Crohn, Colitits ulcerosa
- Rheuma
- Osteoporose
- Anfallsleiden (Epilepsie)
- Tumorerkrankungen
- Chemo- / Bestrahlungstherapie
- Haben Sie häufig Erkältungskrankheiten?
- Sind Sie ständig durstig?
- Bekommen Sie schnell blaue Flecken?
- Leiden Sie an längeren Blutungen, z. B. nach Schnittverletzungen oder Zahnextraktionen?
- Leiden Sie an „Knochenschwund“?

Sonstige Angaben:

---

Ort, Datum

---

Patient/in

### Papillen-Blutungs-Index (PBI)

(n. MÜHLEMANN, 1978; modifiziert)

Der Papillen-Blutungs-Index ist ein zuverlässiger Indikator der gingivalen Gesundheit. Anhand der Intensität der Blutung aus den Zahnzwischenräumen lassen sich Verbreitungs- und Schweregrad der Zahnfleischentzündung bei einem Individuum erfassen.

#### Vorgehen:

Mit einer stumpfen Parodontalsonde wird zwischen den unten angegebenen Zähnen (s. PBI-Schema) zunächst entlang dem distalen, dann dem mesialen Sulkus von der Basis der Papille her bis zu ihrer Spitze sondiert und die Intensität der provozierten Blutung in 4 Grade unterteilt:

Grad 0 = kein Blut

Grad 1 = es erscheint nur ein Blutungspunkt

Grad 2 = Auftreten verschiedener isolierter Blutungspunkte oder eines einzelnen kleinen Blutflecks

Grad 3 = das interdentale Dreieck füllt sich kurz nach der Sondierung mit Blut

Grad 4 = profuse Blutung nach Sondierung, Blut fließt sofort in den marginalen Sulkus

Der Befund wird in das PBI-Schema eingetragen. Die Summe der Grade wird berechnet (Summe OK + Summe UK) und durch die Anzahl der bewerteten Papillen (max. 28) dividiert = Papillen-Blutungs-Index (PBI).

Datum: ..... Name: .....

**I Oberkiefer rechts**

facial

**II Oberkiefer links**

oral

Summe OK: .....

PBI	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	PBI

Summe UK: .....

PBI = ----- =

**IV Unterkiefer rechts**

oral

**III Unterkiefer links**

facial

## Abteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie

(Pat.- Aufkleber)

Behandler:.....  
 Datum:.....

Cave:.....

Zusatzbefund:.....

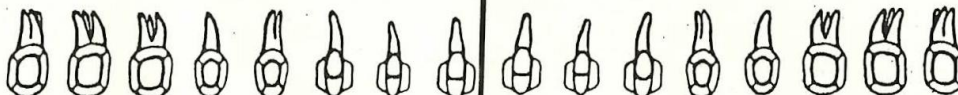
Schleimhautbefund:.....

Orthopantomogramm vom ..... :

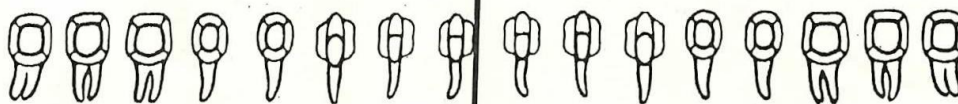
Sl.: 


- ande: -Materialien: Ko, Ag, PV, I(K/EM/NEM)  
 TK (K/EM/NEM), VMK  
 -Entmineralisation: E0/E1/IK (Initialkaries)  
 -Vitalitätsprobe: +/-  
 -Lockerungsgrad: I/II/III  
 -Furkationsgrad: I/II/III  
 -Sondierungstiefe: in mm

Mat.																									Mat.
Entm.																									Entm.
Vitpr.																									Vitpr.
LG																									LG
F																									F
ST																									ST



8	7	6	5(V)	4(IV)	3(III)	2(II)	1(I)	1(I)	2(II)	3(III)	4(IV)	5(V)	6	7	8
8	7	6	5(V)	4(IV)	3(III)	2(II)	1(I)	1(I)	2(II)	3(III)	4(IV)	5(V)	6	7	8



ST																									ST
LG																									LG
F																									F
Vitpr.																									Vitpr.
Entm.																									Entm.
Mat.																									Mat.

Bissflügel-Röntgenbefund:

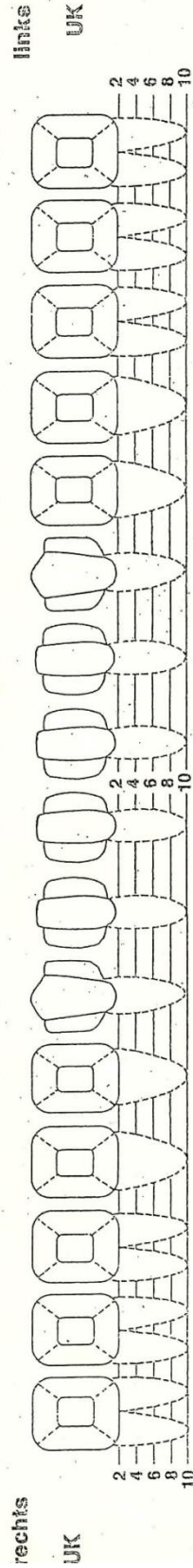
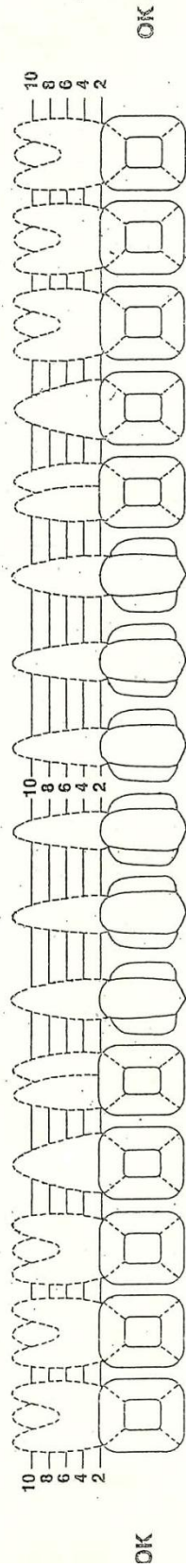
Datum: .....

o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
17 m	d 16 m	d 15 m	d 14 m	m 24 d	m 25 d	m 26 d	m 27 d		
47 m	d 46 m	d 45 m	d 44 m	m 34 d	m 35 d	m 36 d	m 37 d		
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

- Legende:  
 -C1-C4: Kariesstadien  
 -o: Ankreuzen bei okkl. Dentinkaries  
 -S: Sekundärkaries  
 -ÜF: Überstehende Kronen- bzw. Füllungen

## Befund und geplante Behandlung

Rezes- sionen	Rezes- sionen	Rezes- sionen	Rezes- sionen
Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen
Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen



Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen	Offenes Vorgehen
Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen	Geschl. Vorgehen
Rezes- sionen	Rezes- sionen	Rezes- sionen	Rezes- sionen

**Geplante Leistungen**

Geb.-Nr.	Anzahl
4	
P200	
P201	
P202	
P203	
108	
111	

Behandler: .....

Datum: .....

aktueller  
Patientenaufkleber

## 8 Literaturverzeichnis

**Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A (1999):**

Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994.

J Periodontol 70, 13-29

**Andrian E, Grenier D, Rouabhia M (2004):**

In vitro models of tissue penetration and destruction by Porphyromonas gingivalis.

Infect Immun 72, 4689-4698

**Armitage GC (1995):**

Clinical evaluation of periodontal diseases.

Periodontol 2000 7, 39-53

**Armitage GC (1999):**

Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.

Ann Periodontol 4, 1-6

**Armitage GC (2004):**

Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis.

Periodontol 2000 34, 109-119

**Atieh MA (2008):**

Accuracy of real-time polymerase chain reaction versus anaerobic culture in detection of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis: a meta-analysis.

J Periodontol 79, 1620-1629

**Attström R, Lindhe J:**

Die Pathogenese plaquebedingter Parodontalerkrankungen. In: Lindhe J (Hrsg.): Klinische Parodontologie. Thieme, Stuttgart 1986, 125-157

**Axelsson P, Lindhe J, Nystrom B (1991):**

On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults.

J Clin Periodontol 18, 182-189

**Bassani DG, da Silva CM, Opperman RV (2006):**

Validity of the Community Periodontal Index of Treatment Needs' (CPITN) for population periodontitis screening.

Cad Saude Publica 22, 277-283

**Bassim CW, Redman RS, DeNucci DJ, Becker KL, Nysten ES (2008):**

Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes.

J Dent Res 87, 630-634

**Beikler T, Karch H, Flemmig TF (2003):**

Adjuvante Antibiotika in der Parodontistherapie. Stellungnahme der DGZMK V 2.0

[http://www.dgzmk.de/uploads/tx\\_szdgzmkdocuments/Adjuvante Antibiotika in der Parodontistherapie.pdf](http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Adjuvante_Antibiotika_in_der_Parodontistherapie.pdf) (Zugriff am 19.11.2016)

**Beikler T, Schnitzer S, Abdeen G, Ehmke B, Eisenacher M, Flemmig TF (2006):**

Sampling strategy for intraoral detection of periodontal pathogens before and following periodontal therapy.

J Periodontol 77, 1323-1332

**Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (TFG)**

Änderungen und Ergänzungen 2010

**Bergström J (2003):**

Tobacco smoking and risk for periodontal disease.

J Clin Periodontol 30, 107-113

**Bhanji S, Williams B, Sheller B, Elwood T, Mancl L (2002):**

Transient bacteremia induced by toothbrushing a comparison of the Sonicare toothbrush with a conventional toothbrush.

Pediatr Dent 24, 295-299

**Birkedal-Hansen H (1993):**

Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases.

J Periodontol 64, 474-484

**Borujeni SI, Mayer M, Eickholz P (2015):**

Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study.

Med Microbiol Immunol 204, 1-8

**Bragd L, Dahlen G, Wikstrom M, Slots J (1987):**

The capability of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius to indicate progressive periodontitis; a retrospective study.

J Clin Periodontol 14, 95-99

**Brown LJ, Loe H (1993):**

Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease.

Periodontol 2000 2, 57-71

**Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B (2003):**

Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis.

Eur Heart J 24, 2099-2107

**Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (2010):**  
Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie).

Zweite Richtlinienanpassung, 25-26

[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliHaemotherapie2010.pdf) (Zugriff am 18.8.2016)

**Caspari G (2013):**

Infektionsprävention im Blutspendewesen.

Krankenhaushygiene up2date 9, 21-38

**Christan C, Dietrich T, Hagedorn S, Kage A, Bernimoulin JP (2002):**

White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy.

J Clin Periodontol 29, 201-206

**Dahia P, Kamal R, Puri A (2012):**

Gingival Crevicular fluid as a diagnostic tool for periodontal disease.

Biomedicine 32, 3-6

**D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS (2004):**

Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk.

J Periodontol Res 39, 236-241

**Dahlén G (1993):**

Role of suspected periodontopathogens in microbiological monitoring of periodontitis.

Adv Dent Res 7, 163-174

**Dalla Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM (2005):**

Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults.

J Periodontol 76, 1721-1728

**Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R (1998):**

Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies.

J Am Med Assoc 279, 1477-1482

**Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN (2005):**

Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation.

J Clin Periodontol 32, 1189-1199

**Ehlers V, Willershausen B (2008):**

Reduktion gingivaler Entzündungsparameter.

Prophylaxe Impuls 12, 90-91

**Ehlers V, Kasaj A, Prescher N, Willershausen B (2008):**

MMP-8-Messung bei Patienten mit chronischer Parodontitis und Schwangerschaftsgingivitis.

Dtsch Zahnärztl Z 513, 3

**Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ (2012a):**

Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010.

J Dent Res 91, 914-920

**Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ (2012b):**

Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis.

J Periodontol 83, 1449-1454

**Eskan MA, Hajishengallis G, Kinane DF (2007):**

Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae.

Infect Immun 75, 892-898

**Fölsch B, Cassens U (2009):**

Risks and side effects of blood transfusion.

Orthopade 38, 828-834

**Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P (2006):**

Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation.

J Clin Periodontol 33, 401-407

**Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE (1999):**

Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins.

J Periodontol 70, 1355-1360

**Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH (2002):**

Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity.

J Periodontol 73, 73-78

**Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA (1999):**

Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease.

J Periodontol 70, 711-723

**Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Roxer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C (1999):**

Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections.

Pediatr Infect Dis J 18, 875-881



**Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT (2009):**

Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions.

Periodontol 2000 50, 52-64

**Gokhale SR, Sumanth S, Padhye AM (2010):**

Evaluation of blood parameters in patients with chronic periodontitis for signs of anemia.

J Periodontol 81, 1202-1206

**Goldman M, Blajchman MA (1991):**

Blood product-associated bacterial sepsis.

Transfus Med Rev 5, 73-83

**Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G (2006):**

Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model.

J Dent Res 85, 102-105

**Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragao Farias NS, Amorim da SR, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML (2011):**

Chronic periodontitis and C-reactive protein levels.

J Periodontol 82, 969-978

**Guntheroth WG (1984):**

How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis?

Am J Cardiol 54, 797-801

**Guntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E (2006):**

Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects.

J Periodontal Res 41, 184-188

**Haffajee AD, Socransky SS (1992):**

Effect of sampling strategy on the false-negative rate for detection of selected subgingival species.

Oral Microbiol Immunol 7, 57-59

**Haffajee AD, Socransky SS (2005):**

Microbiology of periodontal diseases: introduction.

Periodontol 2000 38, 9-12

**Hajishengallis G (2015):**

Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation.

Nat Rev Immunol 15, 30-44

**Heikkinen AM, Nwhator SO, Rathnayake N, Mäntylä P, Vatanen P, Sorsa T (2016):**

A Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 (aMMP-8) Chairside Mouthrinse Test in Adolescents. *J Periodontol* 87, 36-40

**Hellwig E, Klimek J, Attin T:**

Einführung in die Zahnerhaltung. 4. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, Köln 2007, 435-603

Inhaltsverz. unter <http://d-nb.info/980435498/04>

**Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U (2015):**

Evaluation of salivary procalcitonin levels in different periodontal diseases. *J Periodontol* 86, 820-826

**Hendrickson JE, Hillyer CD (2009):**

Noninfectious serious hazards of transfusion.

*Anesth Analg* 108, 759-769

**Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL (2003):**

Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine.

*Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 575-589

**Hoffmann T, Bruhn G, Lorenz K, Keller T, Netuschil L (2011):**

Agreement between qualitative aMMP-8 chair side and quantitative ELISA test.

*J Dent Res* 90, Abstr. 323

**Höher PG (1996):**

Microbial safety of blood products.

*Infusionsther Transfusionsmed* 23, 42-58

**Holmgren CJ (1994):**

CPITN - interpretations and limitations.

*Int Dent J* 44, 533-546

**Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W (2010):**

Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV).

*J Clin Periodontol* 37, 211-219

**Horstkotte D, Piper C, Schultheiss HP (1997):**

Acute infectious endocarditis.

*Wien Klin Wochenschr* 109, 105-115

**Hutter JW, Van d, V, Varoufaki A, Huffels RA, Hoek FJ, Loos BG (2001):**  
Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects  
J Clin Periodontol 28, 930-936

**Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF (2003):**  
Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses.  
J Clin Periodontol 30, 334-340

**Jeppsson B, Lindahl S, Ingemansson S, Kornhall S, Sjovall S (1984):**  
Bacterial contamination of blood transfusion: an unusual cause of sepsis.  
Acta Chir Scand 150, 489-491

**Ji S, Choi Y (2015):**  
Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge.  
Front Cell Infect Microbiol 5, 65

**Jordan AR, Micheelis W:**  
DMS V – Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie. Institut der Deutschen Zahnärzte (Band 35), Deutscher Ärzteverlag, Köln 2016, 14-17

**Joseph BK, Kullman L, Sharma PN (2016):**  
The oral-systemic disease connection: a retrospective study.  
Clin Oral Investig 20, 2267-2273

**Jünemann S, Prior K, Szczepanowski R, Harks I, Ehmke B, Goesmann A, Stoye J, Harmsen D (2012):**  
Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing.  
PLoS One 7, 41606

**Kinane DF (2001):**  
Causation and pathogenesis of periodontal disease.  
Periodontol 2000 25, 8-20

**Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B (2005):**  
Bacteraemia following periodontal procedures.  
J Clin Periodontol 32, 708-713

**Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV (2014):**  
Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression.  
J Clin Periodontol 41, 113-120

**Klausen SS, Hervig T, Seghatchian J, Reikvam H (2014):**

Bacterial contamination of blood components: Norwegian strategies in identifying donors with higher risk of inducing septic transfusion reactions in recipients. *Transfus Apher Sci* 51, 97-102

**Kohal RJ, Dennison DK (2000):**

Übersicht - Neue Paradigmen in der Pathogenese parodontaler Erkrankungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 55, 660-665

**Kornman KS (2008):**

Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 79, 1560-1568

**Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, Netuschil L (2012):**

Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res* 47, 121-128

**Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA (1993):**

Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 38, 73-74

**Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Baron A, Hurtado PA (2007):**

Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 34, 873-879

**Lambrecht JT (2004):**

Antibiotic prophylaxis and therapy in dental surgery. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 114, 601-613

**Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S (1990):**

Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 17, 714-721

**Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE (1986):**

Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* 13, 590-596

**Larsen R, Müller-Wolff T:**

Transfusionsmedizin. In: Larsen R (Hrsg.): *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 8. Auflage; Springer, Heidelberg 2012, 257-274

**Lau L, Sanz M, Herrera D, Morillo JM, Martín C, Silva A (2004):**

Quantitative real-time polymerase chain reaction versus culture: a comparison between two methods for the detection and quantification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in subgingival plaque samples.

J Clin Periodontol 31, 1061-1069

**Lee GR (1983):**

The anemia of chronic disease.

Semin Hematol 20, 61-80

**Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA (1995):**

Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis.

J Periodontal Res 30, 23-33

**Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro S, ten Heggeler JM, Gerdes VE, Hoek FJ, Nagy TO, Scholma J, Bakker SJ, Gans RO (2005):**

A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis.

J Periodontol 76, 121-128

**Löe H, Theilade E, Jensen S (1965):**

Experimental gingivitis in man.

J Periodontol 36, 177-187

**Loos BG (2005):**

Systemic markers of inflammation in periodontitis.

J Periodontol 76, 2106-2115

**Loos BG, Tjoa S (2005):**

Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?

Periodontol 2000 39, 53-72

**Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, Van d, V (2000):**

Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients.

J Periodontol 71, 1528-1534

**Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, Travis J, Andrade-Gordon P, Santulli R, Potempa J, Pike RN (2001):**

Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity.

Blood 97, 3790-3797

**Lovegrove JM (2004):**

Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease.

J N Z Soc Periodontol 87, 7-21

**Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S, Sorsa T (2006):**

Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test.  
J Periodontal Res 41, 503-512

**Mäntylä P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T (2003):**

Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis.  
J Periodontal Res 38, 436-439

**Maheaswari R, Kshirsagar JT, Lavanya N (2016):**

Polymerase chain reaction: A molecular diagnostic tool in periodontology.  
J Indian Soc Periodontol 20, 128-135

**Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA (1999):**

Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases.  
J Periodontol 70, 1292-1302

**Marsh PD (2004):**

Dental plaque as a microbial biofilm.  
Caries Res 39, 204-211

**Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S (2002):**

Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study.  
BMC Infect Dis 2, 30

**Means RT (1999):**

Advances in the anemia of chronic disease.  
Int J Hematol 70, 7-12

**Meisel P, Eickholz P, Kocher TH:**

Die Klassifikation der Parodontalerkrankungen. Eine Systematik mit ihren Möglichkeiten und Grenzen.  
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V; 2. Aufl; Quintessenz, Berlin 2002

**Micheelis W, Reich E:**

Dritte Deutsche Mungesundheitsstudie (DMS III): Ergebnisse, Trends und Problemanalysen auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben in Deutschland. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1999

**Micheelis W, Schiffner U:**

Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der deutschen Zahnärzte (IDZ-Materialienreihe Bd 31). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006

**Miller MB, Bassler BL (2001):**

Quorum sensing in bacteria.  
Annu Rev Microbiol 55, 165-199

**Mitteilung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2013):**

Mindestanforderungen für die mikrobiologische Kontrolle von Blutkomponenten zur Transfusion – Aktualisierung des Votums 16.  
Bundesgesundheitsbl 56, 474-475

**Mombelli A, Casagni F, Madianos PN (2002):**

Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review.  
J Clin Periodontol 29, 10-21

**Montag T, Lange H, Schmidt U, Strobel J, Exner M (1999):**

Bakterielle Kontamination von Blutkomponenten.  
Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 42, 132-142

**Mooney J, Hodge PJ, Kinane DF (2001):**

Humoral immune response in early-onset periodontitis: influence of smoking.  
J Periodontal Res 36, 227-232

**Müller HP:**

Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006, 41-49

**Müller-Glauser W (1981):**

Pocket epithelium: a light and electron microscopy study.  
Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 91, 255-267

**Munjal SK, Prescher N, Struck F, Sorsa T, Maier K, Netuschil L (2007):**

Evaluation of immunoassay-based MMP-8 detection in gingival crevicular fluid on a point-of-care platform.  
Ann N Y Acad Sci 1098, 490-492

**Niebel J, Horstkotte D (1998):**

Prevention of endocarditis 1998 - what is reliable?  
Dtsch Med Wochenschr 123, 1156-1159

**Norrington DW, Ruby J, Beck P, Eleazer PD (2008):**

Observations of biofilm growth on human dentin and potential destruction after exposure to antibiotics.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105, 526-529

**Ong G (1998):**

Periodontal disease and tooth loss.  
Int Dent J 48, 233-238

**Page RC, Schroeder HE (1976):**

Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work.  
Lab Invest 34, 235-249

**Page RC, Kornman KS (1997):**

The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.  
Periodontol 2000 14, 9-11

**Pallasch TJ, Slots J (1996):**

Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient.  
Periodontol 2000 10, 107-138

**Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE (2006):**

The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites.  
Periodontol 2000 42, 80-87

**Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N (2008):**

C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population.  
J Clin Periodontol 35, 120-125

**Preus HR, Anerud A, Boysen H, Dunford RG, Zambon JJ, L oe H (1995):**

The natural history of periodontal disease. The correlation of selected microbiological parameters with disease severity in Sri Lankan tea workers.  
J Clin Periodontol 22, 674-678

**Rahn R (1989):**

Endocarditis risk from dental procedures.  
Zahnarztl Prax 40, 48-52

**Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Lee HM, Nummikoski PV, Sorsa T, Payne JB (2010):**

Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis.  
J Periodontol 81, 251-259

**Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL (2004):**

Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events.  
Circulation 109, 6-19

**Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA (1999):**

Activation of neutrophil collagenase in periodontitis.  
Infect Immun 67, 2319-2326



**Salminen A, Gursoy UK, Paju S, Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Könönen E, Nieminen MS, Sorsa T, Sinisalo J, Pussinen PJ (2014):**

Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis.

J Clin Periodontol 41, 442-450

**Sanderink R, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Weiger R:**

Curriculum Orale Mikrobiologie und Immunologie. 1. Auflage; Quintessenz, Berlin 2004, 299

**Sanderink R, Zitzmann NU, Saxer U, Schlagenhaut U, Persson R, Erne P (2008):**

Parodontitis und Periimplantitis: in den menschlichen Körper disseminierende Biofilm-Infekte.

Quintessenz 59, 273-285.

**Saxer UP, Mühlemann HR (1975):**

Motivation and Education.

Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 85, 905-919

**Scannapieco FA, Bush RB, Paju S (2003):**

Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review.

Ann Periodontol 8, 38-53

**Schätzle M, Loe H, Burgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP (2003):**

Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis.

J Clin Periodontol 30, 887-901

**Schmidt M, Sireis W, Seifried E (2011):**

Implementation of Bacterial Detection Methods into Blood Donor Screening - Overview of Different Technologies.

Transfus Med Hemother 38, 259-265

**Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, Geis G, Asmus J, Bauerfeind U, Burkhart J (2007):**

Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets.

Transfusion 47, 644-652

**Seyfert UT, Mörsdorf S, Kleinschmidt S (2001):**

Bakterielle Infektionsrisiken allogener und autologer Blutkomponenten.

Der Anaesthesist 50, S21-S23

**Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J (2004):**

Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.

Clin Infect Dis 39, 206-217

**Slots J (2003):**

Update on general health risk of periodontal disease.  
Int Dent J 53, 200-207

**Socransky SS, Haffajee AD (1994):**

Evidence of bacterial etiology: a historical perspective.  
Periodontol 2000 5, 7-25

**Socransky SS, Haffajee AD (2005):**

Periodontal microbial ecology.  
Periodontol 2000 38, 135-187

**Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984):**

New concepts of destructive periodontal disease.  
J Clin Periodontol 11, 21-32

**Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL, Hillman JD (1988):**

Associations between microbial species in subgingival plaque samples.  
Oral Microbiol Immunol 3, 1-7

**Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. (1998):**

Microbial complexes in subgingival plaque.  
J Clin Periodontol 25, 134-144

**Soder B, Jin LJ, Wickholm S (2002):**

Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis.  
J Clin Periodontol 29, 384-391

**Sorsa T, Uitto VJ, Suomalainen K, Vauhkonen M, Lindy S (1988):**

Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes.  
J Periodontal Res 23, 386-393

**Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T (2004):**

Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases.  
Oral Dis 10, 311-318

**Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P (2006):**

Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation.  
Ann Med 38, 306-321

**Sorsa T, Hernandez M, Leppilahti J, Munjal S, Netuschil L, Mäntylä P (2010):**

Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods.  
Oral Dis 16, 39-45

**Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, Lauhio A, Pussinen PJ, Mäntylä P (2011):**

Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines.

Pharmacol Res 63, 108-113

**Spöhr F, Böttiger BW (2002):**

Fremdblut sparende Maßnahmen.

Der Anaesthesist 51, 221-236

**Steel DM, Whitehead AS (1994):**

The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein.

Immunol Today 15, 81-88

**Stingu CS, Jentsch H, Eick S, Schaumann R, Knöfler G, Rodloff A (2012):**

Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects.

Quintessence Int 43, 23-31

**Störmer M, Arroyo A, Brachert J, Carrero H, Devine D, Epstein JS, Gabriel C, Gelber C, Goodrich R, Hanschmann KM (2012):**

Establishment of the first international repository for transfusion-relevant bacteria reference strains: ISBT working party transfusion-transmitted infectious diseases (WP-TTID), subgroup on bacteria.

Vox Sang 102, 22-31

**Suntharalingam P, Cvitkovitch DG (2005):**

Quorum sensing in streptococcal biofilm formation.

Trends Microbiol 13, 3-6

**Thomas RZ, Loos BG, Teuw W, Kunnen A, Van Winkelhoff AJ, Abbas F (2015):**

Periodontitis and systemic diseases: from science to clinical practice.

Ned Tijdschr Tandheelkd 122, 542-548

**Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop (2013):**

Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.

J Clin Periodontol 40, 24-29

**Transfusionsgesetz 1998: Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) vom 1. Juli 1998. Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 42.**

Bundesanzeiger Verlag, Bonn 06.07.1998, 1752-1760

**Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U (1994):**

Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model.  
J Periodontol Res 29, 168-173

**Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden Ü (2002):**

Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction.  
J Clin Periodontol 29, 1023-1028

**Verner C, Lemaitre P, Daniel A, Giumelli B, Lakhssassi N, Sixou M (2006):**

Carpegen real-time polymerase chain reaction vs. anaerobic culture for periodontal pathogen identification.  
Oral Microbiol Immunol 21, 341-346

**Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y (1999):**

Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease.  
J Clin Periodontol 26, 664-672

**Walter C, Purucker P, Bernimoulin JP, Suttorp N, Meyer J, Weiger R (2005):**

Kritische Beurteilung mikrobiologischer Diagnostik bei marginaler Parodontitis - unter besonderer Berücksichtigung von Porphyromonas gingivalis.  
Schweiz Monatsschr Zahnmed 115, 415-424

**Walther-Wenke G (2008):**

Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by blood components.  
Clin Chem Lab Med 46, 919-925

**Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut:**

Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie).  
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1996

**Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH:**

Pathogenese - Reaktionen und Abwehrmöglichkeiten des Wirts.  
In: Wolf HF (Hrsg.): Farbatlant der Zahnmedizin 1 - Parodontologie.  
3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 39-65

**Wood WB, Smith MR, Berry JW, Perry WD (1951):**

Studies on the cellular immunology of acute bacteremia.  
Trans Assoc Am Physicians 64, 155-159

**Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS (2000):**

Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis.  
J Clin Periodontol 27, 648-657

**Yakob M, Kari K, Tervahartiala T, Sorsa T, Söder PÖ, Meurman JH, Söder B (2012):**

Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid.

J Clin Periodontol 39, 256-263

**Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ (2005):**

Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients.

J Periodontal Res 40, 53-58

**Ziebolz D, Jäger GC, Hornecker E, Mausberg R (2007):**

Periodontal Findings and Blood Analysis of Blood Donors: A Pilot Study.

J Contemp Dent Pract 8, 43-50

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich Herrn PD Dr. Dirk Ziebolz für die Möglichkeit der Promotion sowie die gute Betreuung und Durchsicht meiner Arbeit danken.

Frau Monika Hoch hat mir als versierte Medizinisch-technische Assistentin bei der Auswertung der Blutproben und der mikrobiologischen Proben mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Auch ihr möchte ich herzlich danken.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Tobias Legler und der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Göttingen für die Unterstützung bei der Blutentnahme und -untersuchung.

## **Lebenslauf**

Mein Name ist Anna Elisabeth Hübscher, und ich wurde am 21.08.1985 in Ahlen (Westfalen) als zweites Kind von Claus Dieter Hübscher und Eva Hübscher geb. Weiss geboren. Ich bin ledig und habe keine Kinder. Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft und mein derzeitiger Wohnsitz ist die Hegestraße 50 in 20251 Hamburg. Von 1992 bis 1996 besuchte ich die Martin-Grundschule in Beckum. Im Anschluss daran besuchte ich von 1996 bis 2005 das Albertus-Magnus-Gymnasium in Beckum, an dem ich am 18.6.2005 die Allgemeine Hochschulreife erlangte. Nach zwei Wartesemestern, in denen ich im Einzelhandel tätig war, begann ich zum Wintersemester 2006 das Studium der Zahnheilkunde an der Georg-August-Universität in Göttingen und schloss dies erfolgreich am 28.06.2012 mit der Zahnärztlichen Prüfung ab. Am 21.8.2012 erhielt ich die Approbation als Zahnärztin. Ab 1.9.2012 arbeitete ich zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft in der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie der Universität Göttingen. Während dieser Tätigkeit untersuchte ich im Rahmen meiner Dissertation zusammen mit Helena Angermann Patienten der Transfusionsmedizin Göttingen. Ab 1.9.2013 begann ich als Assistenz Zahnärztin in der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie zu arbeiten. Hier umfasste mein Aufgabenfeld die Patientenversorgung, Lehre und Forschung. Da mir die Patientenversorgung immer am meisten Freude bereitete, arbeite ich seit dem 1.5.2016 in freier Praxis in meiner Wahlheimat Hamburg.