

Aus der Abteilung für Parodontologie
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. T. Kocher)
der Poliklinik für
Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Meyer)
der Medizinischen Fakultät der Ernst- Moritz- Arndt-
Universität Greifswald

**Das Prokallikrein-Kallikrein- System im Vollspeichel in
Relation zur parodontalen Erkrankung
- eine Querschnittsstudie**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst- Moritz- Arndt- Universität
Greifswald

2000

vorgelegt von
Jens Döring
geb. am 16.08.1969
in Bremen

Dekan: Prof.Dr. Heyo K. Kroemer

1.Gutachter:Prof.Dr. Th. Kocher

2.Gutachter:PD Dr. R. Goecke

(3.Gutachter:)

Raum:Zentrum für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde

Tag der Disputation:16.05.2001

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	5
2.	Grundlagen	7
2.1	Ätiologie parodontaler Erkrankungen	7
2.1.1	Reaktionen der marginalen Gingiva auf Plaque	9
2.1.2	Pathogenese und Pathohistologie parodontaler Erkrankungen	13
2.2	Der Speichel	15
2.2.1	Funktion des Speichels	15
2.3	Die Kallikreine	17
2.3.1	Einteilung	17
2.3.2	Physiologische Bedeutung	17
2.3.3	Synthese und Stoffwechsel	19
3.	Material und Methode	24
3.1	Patientengruppen	24
3.2	Untersuchungen	25
3.2.1	Sondierung und Indizes	26
3.3	Biochemische Untersuchungen	28
3.3.1	Reagenzien	28
3.3.2	Analysen	29
3.4	Statistische Verfahren	30
4.	Ergebnisse	33
4.1	Untersuchungsergebnisse	34
5.	Diskussion	57
6.	Zusammenfassung	62
7.	Anhang	64

8.	Literaturverzeichnis	76
9.	Eidesstattliche Erklärung	90
10.	Lebenslauf	91
11.	Danksagung	92

1. Einleitung

Die entzündlichen Formen der Parodontopathien, im speziellen die Parodontitis marginalis superficialis und Parodontitis marginalis profunda [11], sind Gegenstand dieser Untersuchung.

Der Speichel wird als fundamentale Komponente angesehen, die für die Keimansiedlung in der Mundhöhle verantwortlich ist und somit ein wichtiger Faktor bei der Untersuchung der Parodontopathie sein kann [20,67,78].

Die Entzündung des Parodontiums ist eine lokale Reaktion auf die Anlagerung der mikrobiellen Plaque in der dento-gingivalen Region [5,71].

Die Anwesenheit pathogener Keime ist zwingend notwendig, um eine entzündliche Parodontopathie hervorzurufen. Bestimmte Keime treten erst mit steigendem Schweregrad der Erkrankung auf [76,77] die eine spezifische Immunabwehr hervorrufen. Die endogenen und exogenen Toxine, die freigesetzt werden, bewirken im Wirtsorganismus eine spezifische Abwehrreaktion.

Die Parodontopathie beeinflusst im Rahmen ihres Entzündungsgeschehens eine Reihe enzymatischer Tätigkeiten [74] wie z.B: der Elastase und Kollagenase, die die Auflösung von elastischen und kollagener Fasern bewirken und somit der Parodontopathie weiter Vorschub leisten [73].

Zu den klinisch erkennbaren Zeichen einer Entzündung gehören Schmerz, Funktionsbeeinträchtigung, Erwärmung, Rötung und Schwellung. Über die Aktivierung der spezifi-

schen Immunabwehr kommt es primär zu einer verstärkten Durchblutung.

Das Gefäßsystem steht in Relation zu dem Prokallikrein-Kallikrein-System, indem letzteres über das Endprodukt Bradykinin die Permeabilitätssteigerung der Blutgefäße durch Dilatation bewirkt.

Die Entdeckung von Gewebskallikrein in neutrophilen Granulozyten, sowie das Vorhandensein von Prokallikrein an deren Zelloberfläche, bestätigte dessen Bedeutung für die Pathogenese entzündlicher Erkrankungen [13,14].

In der vorliegenden Studie soll anhand klinischer und laboranalytischer Untersuchungen überprüft werden, ob sich der Schweregrad einer entzündlichen Parodontopathie quantitativ auf das Prokallikrein-Kallikrein-System im Vollspeichel auswirkt[5,72].

2. Grundlagen

2.1. Ätiologie parodontaler Erkrankungen

Die Ätiologie parodontaler Erkrankungen basiert auf einer Reihe verschiedener möglicher Ursachenkomplexe, die unabhängig voneinander oder simultan auftreten können.

Zu diesen Komplexen zählt man hauptsächlich:

- mikrobiell bedingte Reaktionen des Parodontiums;
- zusätzliche Modifikation durch endogene Ursachen [58].

Die Mikroorganismen, die in der Plaque enthalten sind, sind der wichtigste Ursachenkomplex bei der entzündlichen Reaktion des Parodontiums (Abb.1).

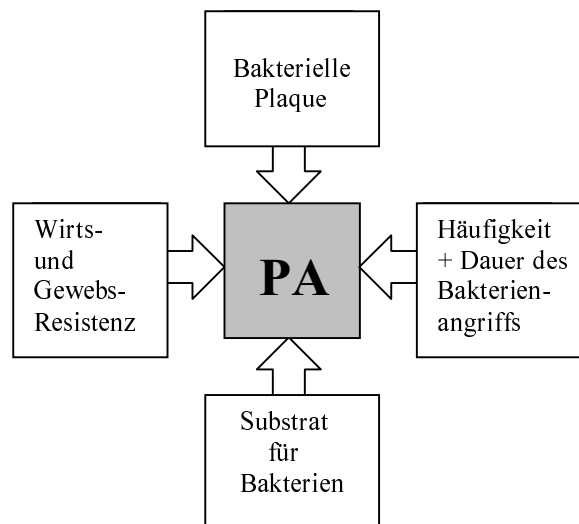


Abb.1: Mikrobieller Ursachenkomplex [53]

Eine Vielzahl von Mikroorganismen lassen sich in der Plaque finden [58,61]. Die Zeit der mikrobiellen Einwirkung (Tab.1) hat einen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf der Plaqueentwicklung :

Tab.1:Zeit/Wirkung der Mikroorganismen[54]

Zeit	PHASE	Mikrobielle Entwicklung	Gingivareaktion
Min bis 2 STd.	-	frühes Pellicle (Speichel-oberhäutchen) erste grampos. Kokken aus Speichel und Schmelz- unregelmäßigkeiten	keine Veränderungen
0 bis 2 Tage	I	beginnende Matrixbildung (unlösliches extra-zelluläres Polysaccharid) 10-20Zellagen, 90% grampos.Kokken	Gingiva erscheint klinisch noch ge- sund,SFFR erhöht
3 bis 7 Tage	II	Massenzunahme der Plaque durch Vermehrung mit Qualitätsverschiebung zu deutlich komplexerer Flora: Filamente, Fusiforme Grampos. Kokken ca. 50% Gramneg. Anaerobier ca. 25% (in tieferen Schichten)	Sondierungsbluten
7 bis 14 Tage	III	reife, voll pathogene Plaque, 0,2-0,5 mm dick, 200-300 Zellagen, Spirillen, Spirochäten, zunehmend anaerobes Milieu	Rötung, Schwellung

Die Pathogenität einer Reihe von Mikroorganismen ist durch verschiedene Arbeitsgruppen geklärt worden [45,48,72]. Leknes weist in einer Studie von 1997 darauf hin, daß sich u.a. anatomische Situationen (Tab.2) begünstigend auf eine parodontale Erkrankung auswirken können [37].

Tab 2: Begünstigende Faktoren für die Plaque [55]

Prädisponierende Faktoren bei der Plaquebildung
<ul style="list-style-type: none"> • Mundatmung • Speichelfluß • Zahnstein • Zahnengstand • Zahnanatomie • Restaurationsränder • Karies • Kieferorthopädische Apparaturen • Mukogingivale Probleme • Ernährungsweise

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß auch im gesunden Zustand Keime angetroffen werden, die als typisch für eine Parodontitis gelten. Eine Veränderung des umgebenden Milieus, welche die Vermehrung der Mikroorganismen begünstigt, ist die Voraussetzung für das Entstehen einer opportunistischen Infektion [12,36].

2.1.1 Reaktionen auf die Anwesenheit von Plaque

Der subgingivale Bereich gilt als Hauptmilieu für parodontalpathogene Mikroorganismen, *Porphyromonas gingivalis* [28] ist sogar in der Lage in die Epithelzellen einzudringen [73].

Als natürliche Barriere gegen das Eindringen von Bakterien stehen das Saumepithel, sowie die unspezifische und die spezifische Abwehr (Abb.2).

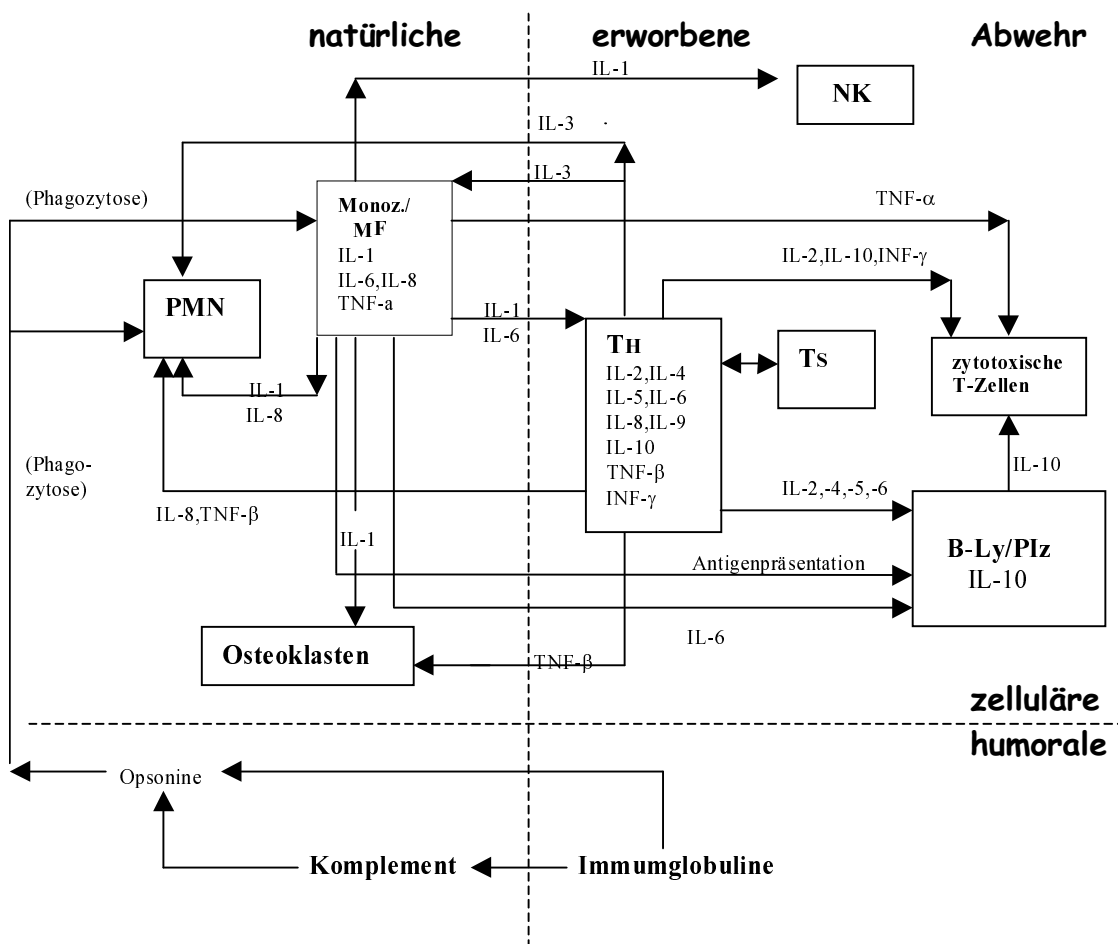


Abb. 2: Natürliche und erworbene Abwehr [56]

Mikroorganismen (außer *P.gingivalis*) können nicht in die Epithelzellen eindringen, während diese für die Metaboliten der Plaque nur ein geringes Hindernis darstellt. Enzyme der Plaquemikroorganismen bauen die epitheliale und bindegewebige Interzellulärsubstanz ab, sodaß verstärkt entzündungsfördernde Plaqueprodukte in tiefere Gewebeschichten vordringen können [12,58] (Abb.3).

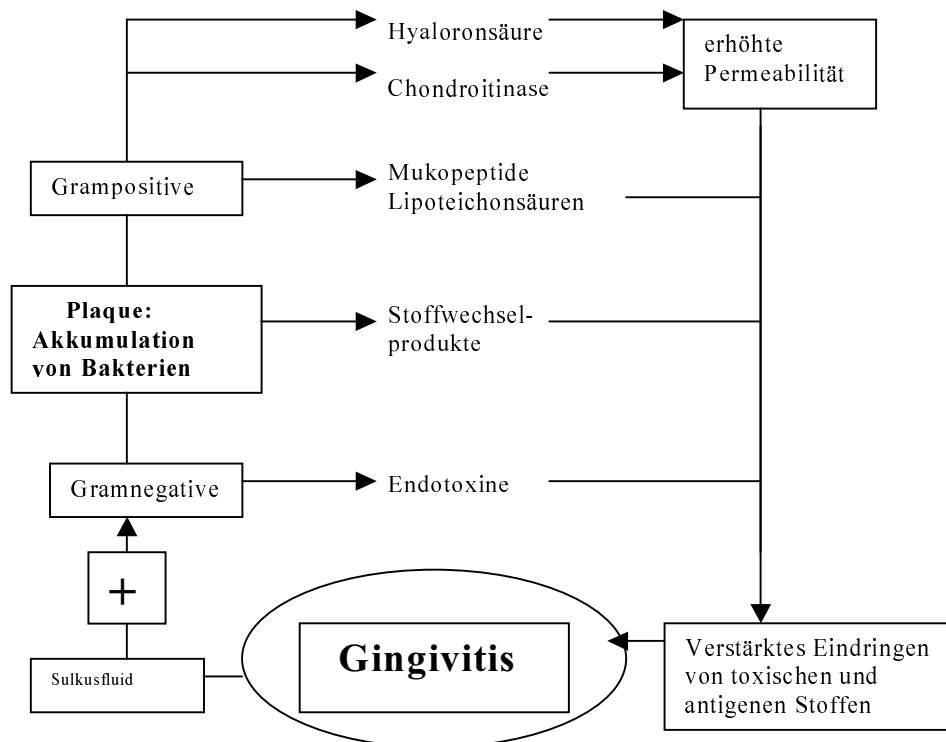


Abb. 3 Gingivitismechanismen [57]

Die durch die Entzündung gesteigerte Permeabilität der Gefäße äußert sich klinisch in der vermehrten Flüssigkeitsexsudation aus den Taschen [71]. Das Exsudat setzt sich aus Blutplasma, Elektrolyten und Leukozyten zusammen. Die Basalschicht des Epithels wird von Lymphozyten und Makrophagen infiltriert [58].

Die Antigene der Plaquemikroorganismen bewirken eine Lymphozytenproliferation, wobei durch diese Reizung verstärkt Antikörper gebildet und ausgeschüttet werden, die gegen die infiltrierenden Bakterien gerichtet sind.

Das Komplementsystem wird durch die Antigen-Antikörper-Komplexe aktiviert. Aktivierte Komplementfaktoren wirken als Opsonine und erleichtern die Aufnahme der Antigen-Antikörper-Komplexe durch Phagozyten.

Zusätzlich werden chemotaktisch wirkende Fragmente abgespalten, die die Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen fördern. Diese Zellen phagozytieren und eliminieren körperfremde Partikel und Mikroorganismen, wobei auch hochwirksame Inhaltsstoffe in die Extrazellularräume sezerniert werden.

Es handelt sich hierbei um Enzyme wie Kollagenase, Elastase und reaktive Sauerstoffverbindungen, die neben den Mikroorganismen auch körpereigene Gewebe angreifen, Osteoklasten aktivieren und somit zur Zerstörung des Parodontiums beitragen [65].

2.1.2 Pathogenese und Pathohistologie parodontaler Erkrankungen

Zahnfleischtaschen entstehen, wenn Mikroorganismen im Sulkus entlang der Zahnoberfläche in Richtung Saumepithel wandern, sich dort zwischen Saumepithel und Zahn befinden, den Haftmechanismus (epitheliales Attachment) lösen und somit eine Tasche ausbilden [58].

Die Genese der plaquebedingten Entzündungen des Parodontiums vollzieht sich in mehreren Schritten, dabei unterscheidet man nach Page und Schroeder [50]:

- die initiale Läsion
- die frühe Läsion
- die etablierte Läsion
- die fortgeschrittene Läsion

Die unterschiedlichen Läsionstypen einer Parodontopathie können in einem Gebiß auftreten, so ist es möglich, daß ein gesundes Parodontium direkt benachbart zu einem Parodontium mit schwersten Destruktionen liegt [49,50].

Dabei muß festgehalten werden, daß eine chronische Gingivitis auch bei weiterhin bestehender Plaqueakkumulation nicht zwangsläufig in eine Parodontitis übergehen muß.

Es wird vielmehr angenommen, daß neben der fortbestehenden Plaqueakkumulation noch andere (teilweise ungeklärte) Faktoren einen Einfluß auf die Ausprägung der entzündlichen Parodontalerkrankung haben.

Wenn sich die Entzündungsprozesse in der Tiefe über einen längeren Zeitraum abspielen, kann dies zu einer Zerstörung der parodontalen Gewebe führen.

Die Resorption des Alveolarknochens manifestiert sich klinisch in Knochentaschen und bei fortgeschrittenem Knochenabbau in einer erhöhten Zahnbeweglichkeit verschiedener Grade.

Der zweite Ursachenkomplex der Parodontalerkrankungen sind endogene Störungen (z.B. Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Infektion mit HIV), die ebenfalls die Progression einer bereits bestehenden Entzündung fördern, indem sie u.a. Störungen gewebsregenerativer Prozesse verursachen [58].

Funktionsdefekte bzw. -einschränkungen der Phagozyten können das Zusammenwirken der einzelnen Zellarten derart verändern, daß verstärkt Enzyme (z.B. Kollagenasen, Elastasen) extrazellulär freigesetzt werden und dadurch die destruktiven Prozesse gefördert und beschleunigt werden [41].

2.3 Der Speichel

2.3.1 Funktion des Speichels

Der Speichel setzt sich aus den Sekreten der drei großen Speicheldrüsen (Glandula parotis, Gl. submandibularis und Gl. sublingualis) und den zahlreichen kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut zusammen. Er ist das Kontaktmedium für alle Substanzen, die über die Mundhöhle in den Körper gelangen [22].

Folgende Aufgaben erfüllt der Speichel in Hinsicht auf den Verdauungstrakt:

- er schützt Schleimhäute und Zähne vor dem Austrocknen.
 - er schützt vor heißen und kalten Speisen, vor Säuren und anderen Noxen.
 - er ist Lösungs- und Gleitmittel für Nährstoffe.
 - er ist Nährmedium für Mikroorganismen.
 - er ist Verdauungs-, Ausscheidungs- und Reinigungssekret.
- [22]

Eine überaus wichtige Funktion kommt dem Speichel bei der Remineralisation der Zähne zu.[10,18].

Im Speichel sind im Rahmen einer Parodontalerkrankung eine Vielzahl enzymatischer Veränderungen zu beobachten, z.B. bei der Elastase, Kollagenase und Metalloproteinase [73] Es werden allerdings nicht alle Aktivitäten beeinflusst, so zeigt beispielsweise das Enzym Cystatin (-Steuerung der Gewebsdestruktion) im Speichel keine signifikanten Unter-

schiede zwischen gesunden und parodontal erkrankten Patienten.

Es stehen sich hier zum Teil widersprüchliche Aussagen verschiedener Studien gegenüber [1,23,25,42]

1972 zitierten Rodin et al. [62] in ihrer Literaturübersicht einen weiteren, eventuell bedeutenden Faktor:

Kallikrein. Es trägt zur Aktivierung von Bradykinin bei, einem wichtigen Mediator in der Entzündungsreaktion .

In einer Studie die von Picarelli et al. [52] durchgeführt wurde, bestätigte sich diese Vermutung.

Diese Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, daß der Kallikreinspiegel im Speichel bei einer parodontalen Erkrankung ansteigt, und zwar in Relation zu dem Erkrankungsgrad.

Zu einem grundsätzlich anderen Resultat kamen allerdings Sakamoto und Mitarbeiter [64]. In ihrer Studie, bei der sie im Vergleich zwischen einer parodontal gesunden und einer parodontal erkrankten Gruppe lediglich eine Erhöhung des Kininogenspiegels feststellten, blieb der Kallikreinspiegel nahezu unverändert

2.3 Die Kallikreine

E. Frey entdeckte „eine neue blutdrucksenkende Substanz“ im Urin [15]. Später wurde das Pankreas als Ursprung des sogenannten „Kreislaufhormons“ ermittelt [16].

2.3.1 Einteilung

Die Kallikreine sind Serin-Proteasen, die in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden:

Als erste Gruppe findet man die Plasmakallikreine im Blut, die zweite Gruppe wird durch die Gewebs- oder auch glandulären Kallikreine vertreten. Beide Kallikreingruppen unterscheiden sich in ihrem Molekulargewicht, ihrem isoelektrischen Punkt, ihrer Substratspezifität, ihrem immunologischen Antigencharakter und in ihrer Inhibierbarkeit [7,34].

2.3.2 Physiologische Bedeutung

Die Kallikreine setzen durch limitierte Proteolyse der endogenen Kininogene die Kinine frei, die insbesondere als vasoaktive Peptide -Bradykinin, welches durch Plasmakallikrein gebildet wird, und Lysyl-Bradykinin (Kallidin, wird durch Gewebskallikrein gebildet) bekannt sind. Die pathobiochemische Bedeutung und Wirkung ist heute unbestritten [8].

Die Hauptaufgabe der Kallikreine ist die enzymatische Freisetzung von Kininen aus Kininogenen.

Kallikrein ruft daher in vivo dieselben Erscheinungen hervor wie Kinine und besitzt deswegen eine pharmakologische Wirkung [15,64].

Die Geschwindigkeit der Kininfreisetzung durch die Proteolysevorgänge ist von der Kininogen- und Kallikrein-Konzentration abhängig. Die Konzentration an Kininen wird durch Kininogenasen geregelt, die die Kinine metabolisieren [21,66].

Im Folgenden werden die Hauptwirkungen der Kinine aufgeführt; wichtigste Vertreter sind Kallidin und Bradykinin:

- Blutdruckregulation über den Tonus der Blutgefäße (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System);
- Glucose- und Aminosäurestoffwechsel der Muskelzelle;
- Wasser- und Ionentransport durch Membranen und somit die Salz- und Wassereliminierung durch die Nieren;
- das Wachstum und die Teilungsrate bestimmter Zellen [17]
- Vasodilatation der Arteriolen und Kapillaren;
- an einigen glattmuskulären Organen kann eine Kontraktion hervorgerufen werden;
- Nervenfasern können erregt werden [21,29,70].

2.3.3 Synthese und Stoffwechsel

Die Kallikreine werden primär in einer inaktiven Vorstufe, dem Prokallikrein, synthetisiert. Prokallikrein ist ein einkettiges Glycoprotein mit einem Molekulargewicht zwischen 80.000 und 90.000 [46]. Es wird anschließend durch limitierte Proteolyse zum wirksamen Kallikrein gespalten.

So enthält beispielsweise menschlicher Urin renales Prokallikrein bis zu einem Anteil von 50% der Gesamt-Urin-Kallikrein-Aktivität. Die Aktivierung des Prokallikreins zu Kallikrein wird in diesem Fall durch Serin-Proteasen bzw. durch die neutrale Metalloprotease Thermolysin bewirkt.

Als bemerkenswerter Unterschied ist die Tatsache einzustufen, daß das Plasmakallikrein, welches in der Leber synthetisiert wird, nur von einem Gen codiert wird, während die Gewebeskallikreine durch eine Multigenfamilie codiert werden [8].

Interessant ist ebenfalls, daß das Verhältnis von aktivem Kallikrein zu Prokallikrein abhängig von der jeweiligen Spezies ist [43].

Von Bedeutung ist, daß das Plasma-Prokallikrein in die Initialstufe der Blutgerinnung involviert ist. Nach Kontakt des Serums mit negativ geladenen Oberflächen, wie z.B. Glas oder Kaolin, erfährt der oberflächengebundene Hagemann-Faktor (XII) eine Umwandlung seiner Konformation. Der jetzt molekular veränderte Hagemann-Faktor aktiviert seinerseits wiederum das Prokallikrein zum Kallikrein (Abb.4) [9].

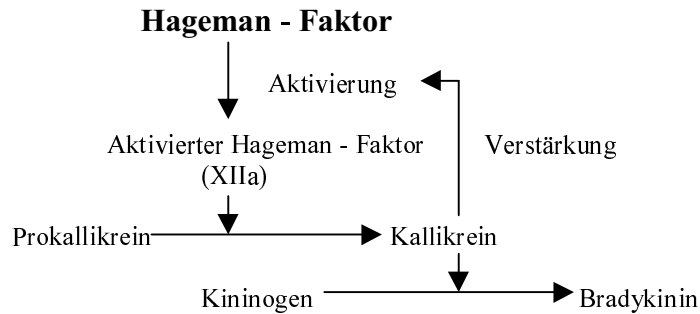


Abb. 4 Aktivierungsmechanismen [74]

Der Hagemann-Faktor ist ein Plasmaprotein, welches in der Leber synthetisiert wird. Es besteht aus einem einkettigen Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 80.000 [19,60]. Bei Verminderung oder Fehlen dieser Peptid-Peptidhydrolase kommt es zu Störungen der Gerinnung, da zu wenig Kallikrein freigesetzt wird [59].

Da in der vorliegenden Studie das zu den glandulären Kallikreinen zählende Speichelkallikrein Gegenstand der durchgeführten Untersuchungen ist, sollen im Weiteren eine Reihe wichtiger Erkenntnisse über das Speichelkallikrein-Prokallikrein-System bzw. über die glandulären Kallikreine dargelegt werden.

Gesichert ist heute die Erkenntnis, daß das Speichelkallikrein in den Streifenstücken der Speicheldrüsen synthetisiert und sezerniert wird [27,47,51,68].

Weiterhin wurde belegt, daß das menschliche Speichelkallikrein die glykolytierte Form eines glandulären Kallikrein-Genproduktes mit einem Molekulargewicht zwischen 28.000 und 33.000 Dalton ist [39].

Über Speichelkallikrein und in geringerem Umfang über Speichelprokallikrein sind in den letzten 15 Jahren neuere Erkenntnisse vorgelegt worden.

Unter anderem wurden 1997 von Meyer und Mitarbeitern [40] die bislang kaum erforschten Einflüsse von Mundhöhlenkarzinomen auf das glanduläre Kallikrein-Prokallikrein-System untersucht, wobei sich eine signifikante Erhöhung von Kallikrein und Prokallikrein im Vollspeichel darstellte.

Insbesondere hat die Arbeitsgruppe um JW Jenzano wesentliche Arbeiten zur Speichelkallikrein-Analytik vorgelegt [34]. Die bislang in Frage gestellte Existenz des Prokallikreins im menschlichen Vollspeichel konnte geklärt werden

Es wurde bewiesen, daß Soybean-Trypsininhibitor (SBTI) die proteolytische Aktivität aller Serin-Proteasen, außer der Aktivität des glandulären Speichelkallikreins, hemmt. Diese Erkenntnis war für die spezifische Bestimmung des Speichelkallikreins von entscheidender Bedeutung [31]. Die spezifische Nichtinhibierbarkeit des glandulären Kallikreins wurde auch von Hibino et al. nachgewiesen [26]. Diese Autoren erbrachten den Nachweis, daß das Speichelkallikrein mit dem Kallikrein des Schweißes immunologisch weitestgehend identisch ist.

Wichtig für die Kallikreinbestimmung im Speichel ist auch die Erkenntnis, daß der Kallikreinspiegel im Vollspeichel keiner Tagesrhythmik unterworfen ist [30], und daß der

Speichel der Parotis eine höhere Konzentration an Kallikrein als Submandibularisspeichel aufweist [32]. Die Entdeckung von Gewebeskallikrein in neutrophilen Granulozyten sowie das Vorhandensein von niedermolekularem und hochmolekularem Kininogen sowie von Prokallikrein an der Zelloberfläche von neutrophilen Granulozyten zeigt die wichtige Rolle der Kinine, die durch Kallikreine aus den Kininogenen freigesetzt werden, für die Pathogenese entzündlicher Erkrankungen [13,14].

Zu einem anderen Ergebnis kamen Sakamoto et al. in ihrer experimentellen Untersuchung. Die Kallikrein-Aktivität bei parodontal Erkrankten war normal, dagegen war die Kininogenkonzentration signifikant erhöht [15,64].

Im Gegensatz zum Plasmakallikrein ist Gewebeskallikrein nicht durch Soybean-Trypsininhibitor (SBTI) hemmbar und findet sich u.a. in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit entzündlicher rheumatischer Arthritis [2]. 9 Jahre später wurde von Sabbadini et al. untersucht, in welchem Zusammenhang die Speicheldrüsen mit der Immunabwehr stehen [63].

Durch Klonierung konnte bewiesen werden, daß das Human-Speichelkallikrein bis auf 2 Aminosäuren mit dem Pankreaskallikrein identisch ist [4]. Interessant ist der erstmalig gemessene Anstieg des glandulären Nasensekretkallikreins durch den Nachweis der Bildung von Lysyl-Bradykinin (Kallidin) nach experimentell erzeugter allergischer Rhinitis [6]; ebenso interessant sind verschiedene Studien, die sich mit der Veränderung des Kallikreinspie-

gels unter bestimmten Konditionen, wie z.B. psychischem Streß, beschäftigen.

In einer 1997 von Smith-Hanrahan durchgeführten Studie ergab sich, daß bereits Stunden vor einer Operation der Speichelkallikrein-Spiegel erhöht war, somit ist ein direkter Zusammenhang zwischen einer psychischen Streß-situation und dem Kallikreinspiegel zu sehen [21,29,70]. Weiterhin wurde die Zusammensetzung des Human-Speichels mit anderen Schleimhautsekreten - Schenkels et al. [21,66] - verglichen.

Die Bedeutung der glandulären Kallikreine für die Durchblutung der Speicheldrüsen sowie des Ionentransportes am Speicheldrüsen-Gangsystem wurde ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Jenzano et al. hervorgehoben [33]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen einige Jahre zuvor Nustad et al. (1978) und auch Meier et al. (1986) [38,44].

Studien zum glandulären Kallikrein des Parotisspeichels wurden 1979 von Skurk et al durchgeführt. Die Autoren wiesen auf eine erhöhte Kallikreinsekretion bei dystrophischen Prozessen hin [69].

3. Material und Methoden

3.1 Patientengruppen

Die Erhebung der Daten setzt sich aus acht Patientengruppen zusammen, bei der jeder Patient mindestens 12 Zähne haben muß. Die Gruppen sind folgendermaßen aufgebaut:

- Patientengruppe 1 A:
Aus der Altersstufe der über 30jährigen Männer eine Patientengruppe von mindestens 10 Personen, die ohne Vorbehandlung klinisch gesund sind. Dies bedeutet eine entzündungsfreie Gingiva, Sondierungstiefen bis 3 Millimeter und keinen Attachmentverlust. Diese Kontrollgruppe dient der Feststellung der Normwerte bei Männern.
- Patientengruppe 2 A:
Wie Gruppe 1 A, Probanden sind Frauen. Diese Kontrollgruppe dient der Feststellung der Normwerte bei Frauen.
- Patientengruppe 3 B:
Aus der Altersstufe der über 30jährigen Männer eine Patientengruppe von mindestens 10 Personen, die ohne Vorbehandlung klinisch leicht auffällig sind. Dies bedeutet eine entzündete Gingiva, Sondierungstiefen bis 5 Millimeter und beginnender Attachmentverlust.
- Patientengruppe 4 B:
Wie Gruppe 3 B, Probanden sind Frauen.

- Patientengruppe 5 C:
Aus der Altersstufe der über 30jährigen Männer eine Patientengruppe von mindestens 10 Personen, die ohne Vorbehandlung klinisch stark auffällig sind. Dies bedeutet eine entzündete Gingiva, Sondierungstiefen von über 5 Millimetern und fortgeschrittenen Attachmentverlust.

- Patientengruppe 6 C:
Wie Gruppe 5 C, Probanden sind Frauen.

- Patientengruppe 7 D:
Aus der Altersstufe der über 30jährigen Männer eine Patientengruppe von mindestens 10 Personen, die klinisch durchbehandelt wurden und einer fortlaufenden Kontrolle unterliegen, d.h. sogen. Recall-Patienten.

- Patientengruppe 8 D:
Wie Gruppe 7 D, Probanden sind Frauen.

Die Patienten wurden aus der Altersgruppe der ab 30jährigen gewählt, da ab etwa diesem Zeitpunkt die Prävalenz einer möglichen Parodontalerkrankung ansteigt.

3.2 Untersuchungen

Die Vollspeichelprobe wurde den Patienten vor Beginn der Untersuchungen entnommen. Jeder Proband spülte den Mund mit klarem Wasser, dann wurde eine Wartezeit von ca. 5 min eingelegt, um einem Verdünnungseffekt des Speichels entgegenzuwirken.

Anschließend erfolgte die Speichelgewinnung mittels Stimulation durch Kauen von Hartparaffinplättchen (DAB 10). Für den Entnahmezeitpunkt ist die Erkenntnis unerlässlich, daß Kallikrein keiner Tagesrhythmik unterliegt [30]. Anschließend erfolgte die Untersuchung.

Für die Dauer der Untersuchung wurden die Speichelproben bei 4° C zwischengelagert und danach, unter Wahrung der Kühlkette, ins Labor verbracht.

3.2.1 Sondierung und Indizes

An jedem Zahn wurde an 4 Meßpunkten sondiert (distal, vestibulär, mesial und oral) Gleichzeitig wurden der Attachmentverlust und eventuelle Blutungen bei Sondierung (BOP - engl.= Bleeding On Probing) ermittelt.

Die Beurteilung beim BOP erfolgt als Ja/Nein- Entscheidung. Anschließend wurde der Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlenmann (1975) erhoben.

Gradeinteilungen des PBI:

- Grad 0 = keine Blutung
- Grad 1 = kleiner Blutungspunkt
- Grad 2 = mehrere kleine Blutungspunkte oder kleiner Blutfaden
- Grad 3 = das interdentale Dreieck füllt sich schnell mit Blut

- Grad 4 = unmittelbar nach der Reizung füllt sich das interdentale Dreieck und läuft über den Sulkus oder Gingiva

Zuletzt wurden die Zähne angefärbt um den Approximalraumplaqueindex (API) nach Lange et al. (1986) festzustellen.

Die Bewertung erfolgte hier als Ja/Nein- Entscheidung.

3.3 Biochemische Untersuchungen

Der Speichel wurde in Einmal-Reaktionsgefäße 2,0 ml der Fa. Eppendorf umgefüllt, bei 4°C 10 min mit 6000 min⁻¹ zentrifugiert (Zentrifuge 5402 der Fa. Eppendorf)

Der zentrifugierte Speichel wurde dann bei -20°C aufbewahrt. Bei dieser Temperatur bleibt die Aktivität des Kallikreins bis zu 6 Monate unverändert [30].

3.3.1 Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden bei der Kallikrein- und Prokallikreinbestimmung verwendet:

Fa. SIGMA:

Lösung 1: Trizma-Puffer

Trizma-HCL 4,4g + Trizma-Base 2,65g in 1l Aquabidest pH 8,0

Lösung 2: Trypsin-Lösung

5mg Trypsin in 100 ml Trizma-Puffer

Lösung 3: Trypsin-Inhibitor

1,25 mg SBTI (Soybean Trypsin Inhibitor) in
1 ml Trizma-Puffer

Lösung 4: 10 mg DL-Val-Leu-Arg-p-nitranilid in 10 ml

Trizma-Puffer

Lösung 5: 50%ige Essigsäure

Fa. BAYER:

Lösung 6: Trizma-Trasyllol-Lösung

0,01 ml Trasyllol auf 20 ml Trizma-Puffer

3.3.2. Analysen

Die Bestimmung des Kallikreins erfolgte durch enzymatische Spaltung des chromogenen Tripeptids DL-Val-Leu-Arg-p-nitranilid (SIGMA V 2828) und photometrische Messung des freigesetzten p-Nitroanilins bei 405 nm [3] mit dem Photometer Spekol 11 (Fa. Carl Zeiss Jena). Die Spezifität der Bestimmungsmethode für glanduläres Kallikrein wurde durch den Einsatz von SBTI (Soybean Trypsin Inhibitor :SIGMA T 9003) erreicht. Dieser Inhibitor blockiert alle Protease-Aktivitäten außer der des glandulären Kallikreins [31]. Inkubiert wurden die Probenansätze bei 37°C im Wasserbad D8 (Fa. Haake).

Bestimmt wurden freies Kallikrein mit Trizma-Puffer (Lsg 1) und Gesamt-Kallikein mit Trypsin-Lösung (Lsg 2), Trypsin setzt Kallikrein aus Prokallikrein frei.

Ansatz der Proben:

^I. 50 µl Speichel +
50 µl Trizma-Puffer (Lsg 1) bzw. Trypsin-Lösung (Lsg 2)

30 min inkubieren bei 37°C

^{II}.+ 100 µl SBTI-Lösung (Lsg 3)
+ 650 µl Trizma-Puffer (Lsg 1)
+ 200 µl Substrat-Lösung (Lsg 4)
30 min inkubieren bei 37°C

^{III}.+ 100 µl 50%ige Essigsäure (Lsg 5)

Messung der Absorption bei 405 nm gegen den Leerwert.

Leerwertbestimmung:

Bei der Bestimmung des Gesamtkallikreins wird anstelle der Lösung 1 die Lösung 6 verwendet.

Bei der Bestimmung des freien Kallikreins wird anstelle des Speichels 0,9%ige NaCl-Lösung verwendet.

Die Eichung der Methode erfolgte mit Human-Kallikrein (SIGMA K 10004)

Berechnung der Enzymaktivität:

Extinktion $\times 118 = \text{nmol} / \text{min} / \text{ml}$ (Substratspaltungsrate)
(nmol = DL-Val-Leu-Arg-p-nitranilid die von 1 ml Speichel in 1 min gespalten werden), dies entspricht in internationaler Übereinkunft:

mU / ml (mikromol Units pro minute per milliliter)

Beispiel:

Eine Extinktion (gegen Leerwert) von 0,657 entspricht 77,52 mU / ml Kallikrein.

Prokallikrein wird wie folgt berechnet:

Gesamtkallikrein - freies Kallikrein = Prokallikrein

3.4 Statistische Verfahren

Die durchgeführte Studie stellt eine Querschnittsstudie dar; es wurden 60 Patienten verschiedener klinischer Stadien einer entzündlichen Parodontopathie einmalig untersucht, zum Vergleich wurden 20 gesunde Personen untersucht.

Die Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS© (SPSS Inc., Release 8.0.0) sowie WinSTAT© (Version 2000.1) für Microsoft Excel© bearbeitet, und mit der unvariierten Varianzanalyse (engl. Anova) und dem Mann-Whitney-Test (U-Test) ausgewertet.

Der U-Test stellt ein nicht-parametrisches Verfahren dar. Damit läßt sich der U-Test unabhängig von der Verteilungsart anwenden und alle Überlegungen zur Normalverteilung der Daten entfallen. Somit wird dieser Test zu einem Mittel der Wahl, wenn Tests, die auf Normalverteilung aufbauen, nicht zulässig sind.

Nicht-parametrischen Tests basieren darauf, daß nicht die Meßwerte selbst, sondern ihre Rangplätze verwendet werden, so daß eine Ordinalskalierung ausreichend ist. Hat man also die Daten von zwei Variablen vorliegen, werden zunächst alle Beobachtungswerte ohne Ausnahme aufsteigend sortiert und ihre Plätze bzw. Ränge werden durchnumeriert. Anschließend wird geprüft, wie oft ein Wert der zweiten Variablen vor den Werten der ersten steht. Die Prüfgröße U ergibt sich dann als die Anzahl der Inversionen bzw. Umordnungen der einzelnen Gruppenelemente.

In der Varianzanalyse geht es allgemein um die Fragestellung, wie sich eine oder mehrere unabhängige Variablen auf eine oder mehrere abhängige Variablen auswirken. Unabhängige Variablen werden im Zusammenhang mit der Varianzanalyse als Faktoren bezeichnet. Sie können ein beliebiges Skalenniveau aufweisen. Häufig handelt es sich um qualitative, nominalskalierte Variablen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß jede Versuchsperson eindeutig zugeordnet werden kann.

Im Gegensatz zu den Faktoren, handelt es sich bei den in einer Varianzanalyse betrachteten abhängigen Variablen immer um quantitative, intervallskalierte Variablen. Wird genau eine abhängige Variable betrachtet, so spricht man von einer univariaten Varianzanalyse [79].

Diese Methoden bieten sich an, um eine mögliche Verbindung zwischen den verschiedenen Gruppenparametern und einer Veränderung der Prokallirein- und Kallikreinaktivität nachzuweisen.

Hierbei gilt: $p < 0,05$ = signifikant.

4. Ergebnisse

Die Gruppenzuordnung der Patienten erfolgte im Rahmen der klinischen Untersuchung, im Folgenden werden die erhobenen Werte der parodontalen Indizes dargestellt, anschließend folgen die Werte von Prokallikrein und Kallikrein, mit den ermittelten Ergebnissen aus dem U-Test.

Abschließend wird mit der univariaten Varianzanalyse untersucht, ob sich ein Bezug zwischen den Gruppen bzw. den Stadien der Parodontopathie als Faktoren und den Prokallikrein- und Kallikreinspiegeln als jeweils abhängige Variablen darstellt.

4.1 Untersuchungsergebnisse

I. Durchschnittsalter

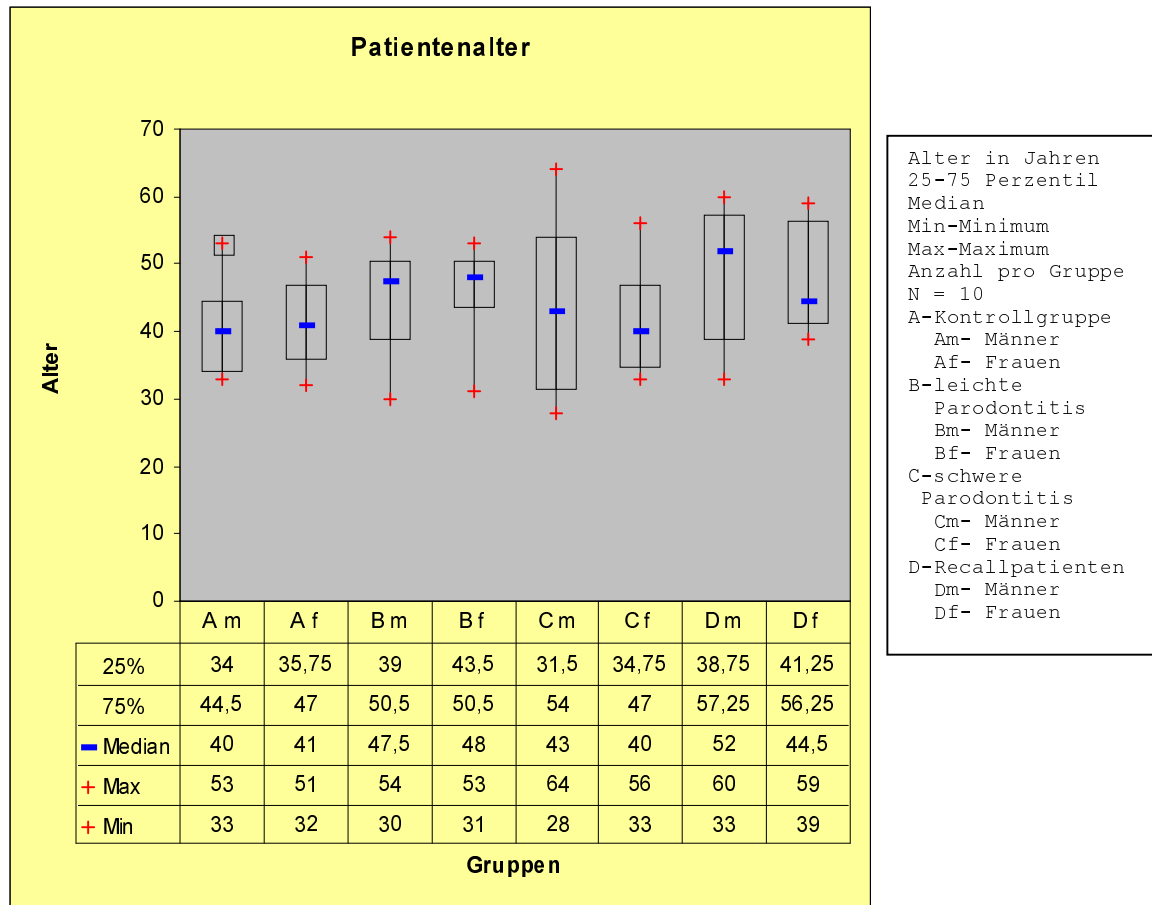


Abb.5: Alter der Patienten in Jahren

Ergebnisse aus dem U-Test:

Tab.3: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Alter	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	0,0752
	C Männer schwere Paro	0,4398
	D Männer Recall	0,0478

Referenzgruppe
 Im Vergleich
 zu leichter
 und schwerer
 Parodontitis
 und Recall-
 Gruppe

Tab.4: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Alter	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	0,0555
	C Frauen schwere Paro	0,4698
	D Frauen Recall	0,0342

Referenzgruppe
 Im Vergleich
 zu leichter
 und schwerer
 Parodontitis
 und Recall-
 Gruppe

Aus den vorangestellten Daten (Abb.5) ist ersichtlich, daß das Durchschnittsalter bei Frauen (Tab.4) und Männern (Tab.3) im Vergleich zwischen den Referenzgruppen und den Parodontopathiegruppen nicht signifikant höher ist. Die Patienten der Gruppe D weisen jeweils eine Signifikanz, Frauen und Männer betreffend, auf.

(Daten Anhang-Alter S.66)

II. Anzahl der Zähne

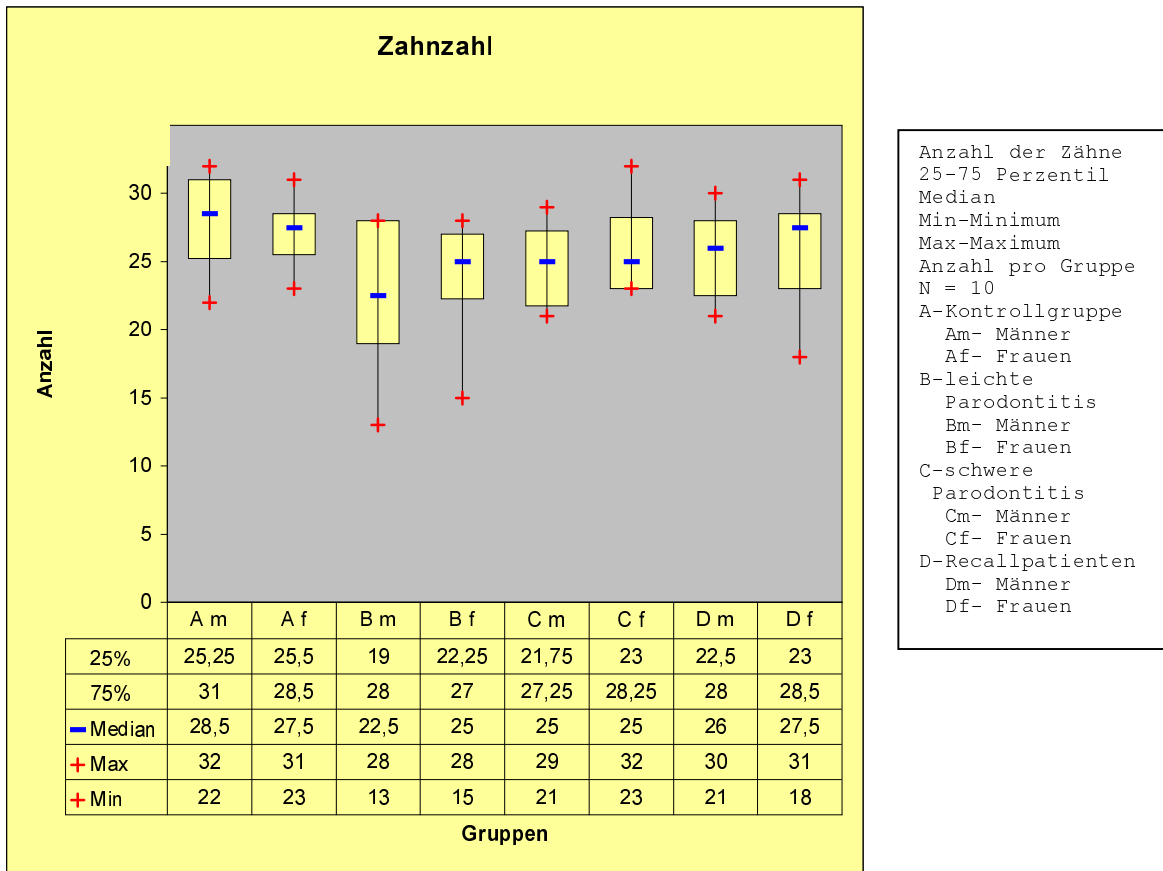


Abb.6: Anzahl der Zähne in den Patientengruppen

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.5: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Zahnzahl	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i>0,0058</i>
	C Männer schwere Paro	<i>0,0183</i>
	D Männer Recall	<i>0,0370</i>

Referenzgruppe
 Im Vergleich
 zu leichter
 und schwerer
 Parodontitis
 und Recall-
 Gruppe

Tab.6: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Zahnzahl	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i>0,0258</i>
	C Frauen schwere Paro	0,1341
	D Frauen Recall	0,3937

Referenzgruppe
 Im Vergleich
 zu leichter
 und schwerer
 Parodontitis
 und Recall-
 Gruppe

Wie die vorangestellten Tabellen und Grafik(Abb.6) zeigen, gibt es zwischen den Gruppen der Frauen(Tab.6) und Männer(Tab.5) eine Differenz. Die Probandengruppen B, C und D der Männer zeigen eine signifikant geringere Anzahl vorhandener Zähne auf. Bei den Frauen ist dies lediglich bei der Gruppe B, den leicht parodontal Erkrankten, zu bemerken. Insgesamt wurde lediglich die Gesamtzahl aller Zähne berücksichtigt, ohne Unterscheidung zwischen Ober- und Unterkiefer.

(Daten Anhang-Zahnzahl S.66)

III. PBI -Auswertung

a. Quantitative Papillenblutung

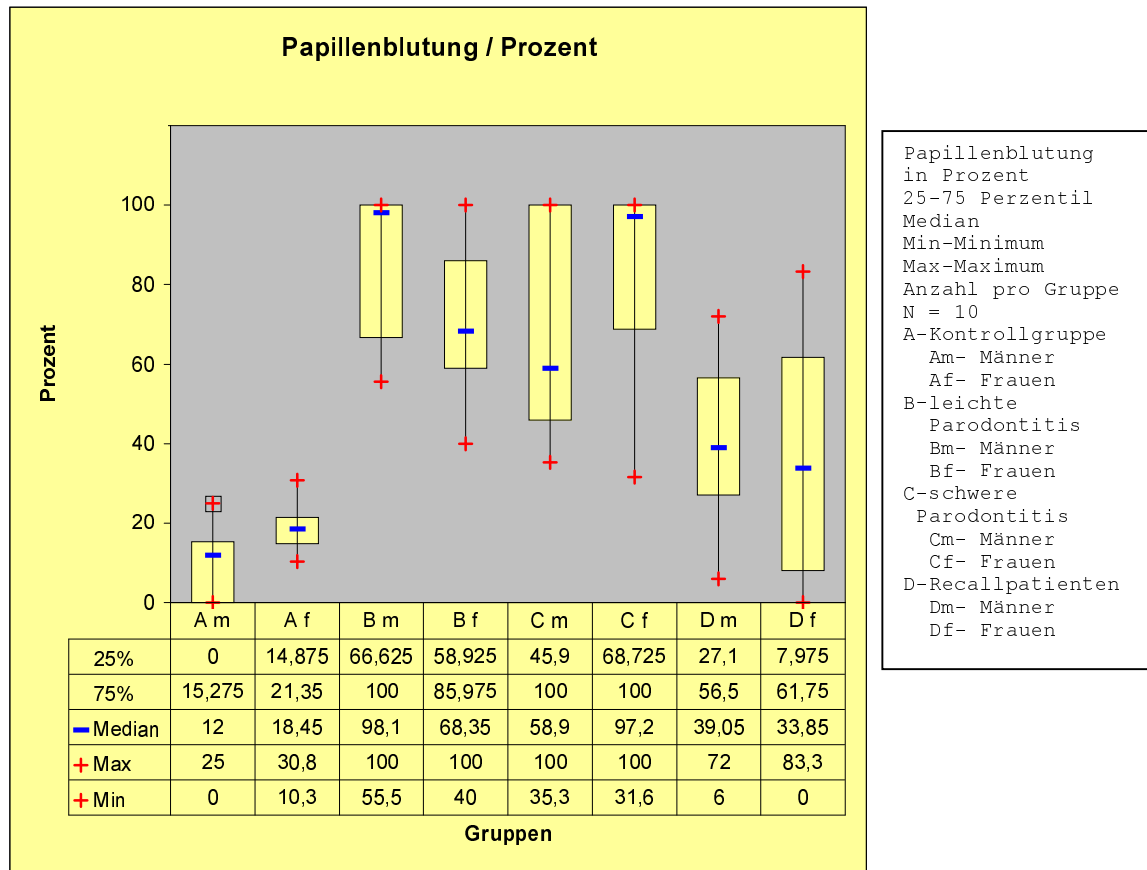


Abb.7: Prozentuale Papillenblutung in den Patientengruppen

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.7: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz PBI-Prozent	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Männer schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Männer Recall	<i>0,0012</i>

Referenzgruppe im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall-Gruppe

Tab.8: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz PBI-Prozent	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Frauen Recall	<i>0,0868</i>

Referenzgruppe im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall-Gruppe

Vorangestellt ist die quantitative Darstellung (Abb.7) der nach Sondierung blutenden Papillen, bezogen auf deren Gesamtzahl in Prozent. Hierbei ist mit steigendem Schweregrad der Parodontopathie eine signifikante Zunahme der Blutungsneigung bei Frauen (Tab.8) und Männern (Tab.7) im Vergleich zu den Kontrollgruppen zu erkennen. Eine Ausnahme bildet die Recall-Gruppe bei den Frauen, dort zeigt sich keine Erhöhung.

(Daten Anhang-PBI% S.66)

b. qualitative Papillenblutung

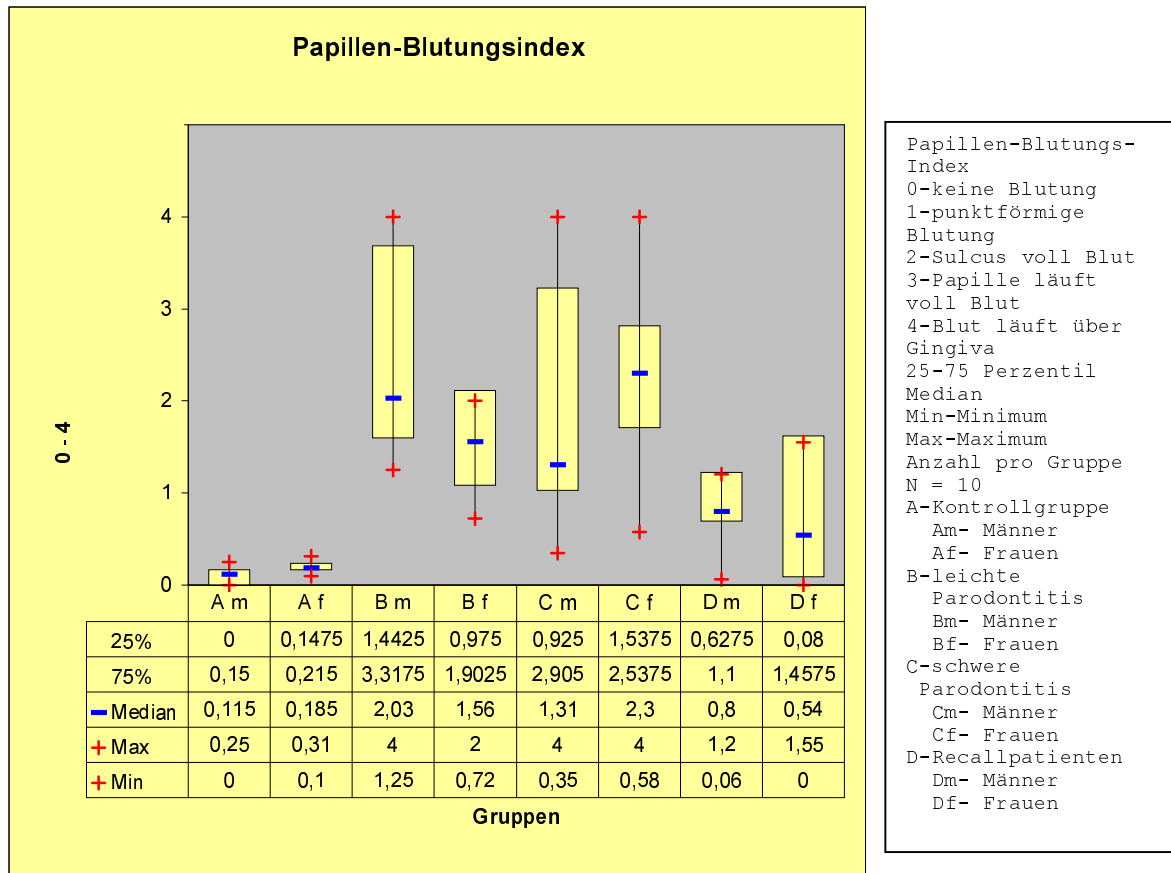


Abb.8: Papillenblutungsindex nach Saxer und Mühlenmann

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.9: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz PBI-Index	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Männer schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Männer Recall	<i>0,0006</i>

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Tab.10: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz PBI-Index	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Frauen Recall	0,0651

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Auch bei der qualitativen Beurteilung der Papillenblutung (Abb.8), ist eine signifikante Zunahme erhöhter Indexwerte bei Frauen (Tab.10) und Männern (Tab.9), mit steigendem Grad der Parodontopathie, zu verzeichnen. Die Ausnahme bildet bei den Frauen wiederum die Recall-Gruppe.

(Daten Anhang-PBI_index S.67)

IV. Bluten bei Sondierung (BOP)

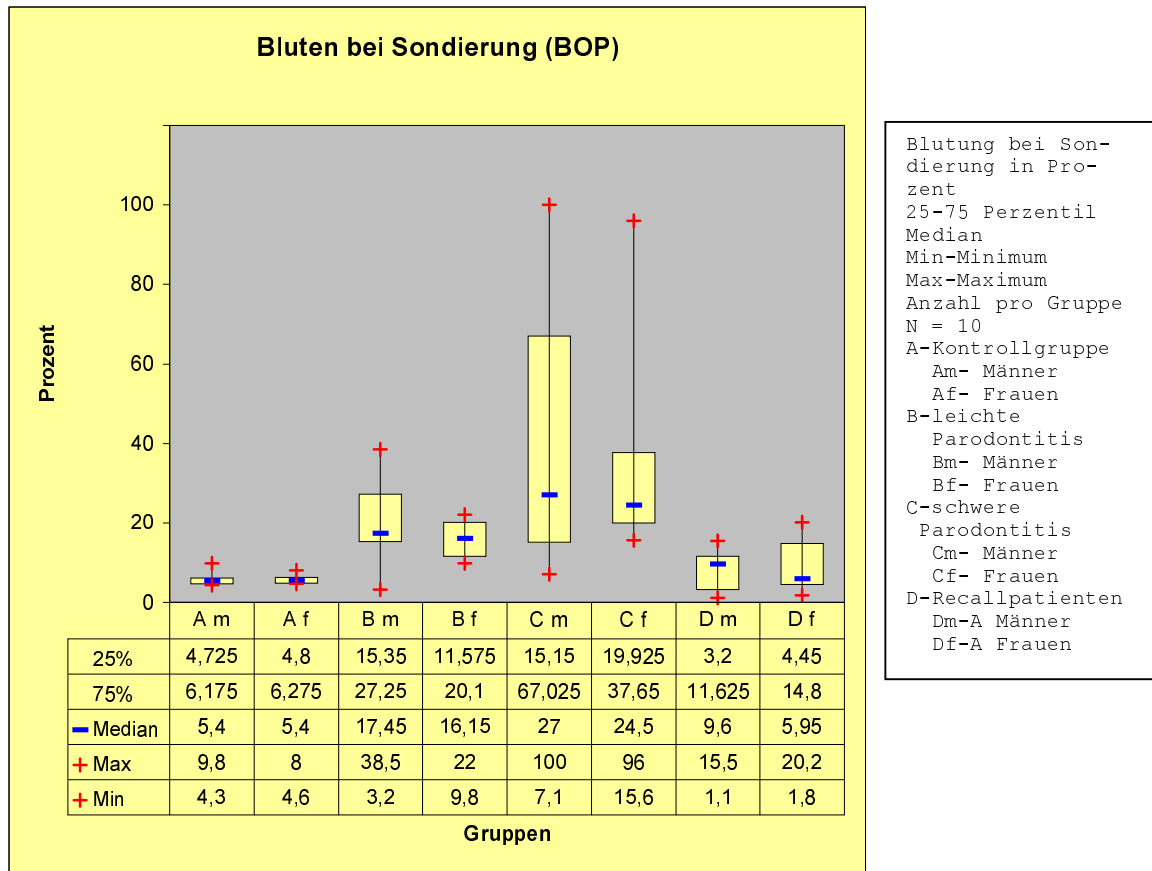


Abb.9: Blutungshäufigkeit nach Sondierung

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.11: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz BOP	Vergleichsgruppe	U-Test	Referenzgruppe Im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall- Gruppe
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i>0,0012</i>	
	C Männer schwere Paro	<i>0,0001</i>	
	D Männer Recall	0,0928	

Tab.12: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz BOP	Vergleichsgruppe	U-Test	Referenzgruppe Im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall- Gruppe
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i><0,0001</i>	
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>	
	D Frauen Recall	0,1817	

Dargestellt ist die prozentuale Blutungshäufigkeit der Gesamtzahl aller vier Sondierungspunkte pro Zahn (Abb.9). Wiederum spiegeln die Werte bei Frauen(Tab.12) und Männern (Tab.11) einen signifikanten Anstieg der Blutungen mit Zunahme des Schweregrades der Parodontopathie dar. Die Recall-Gruppen weisen dagegen keine Signifikanzen im Vergleich zu den Referenzgruppen auf.

(Daten Anhang-BOP S.67)

V. API - Index

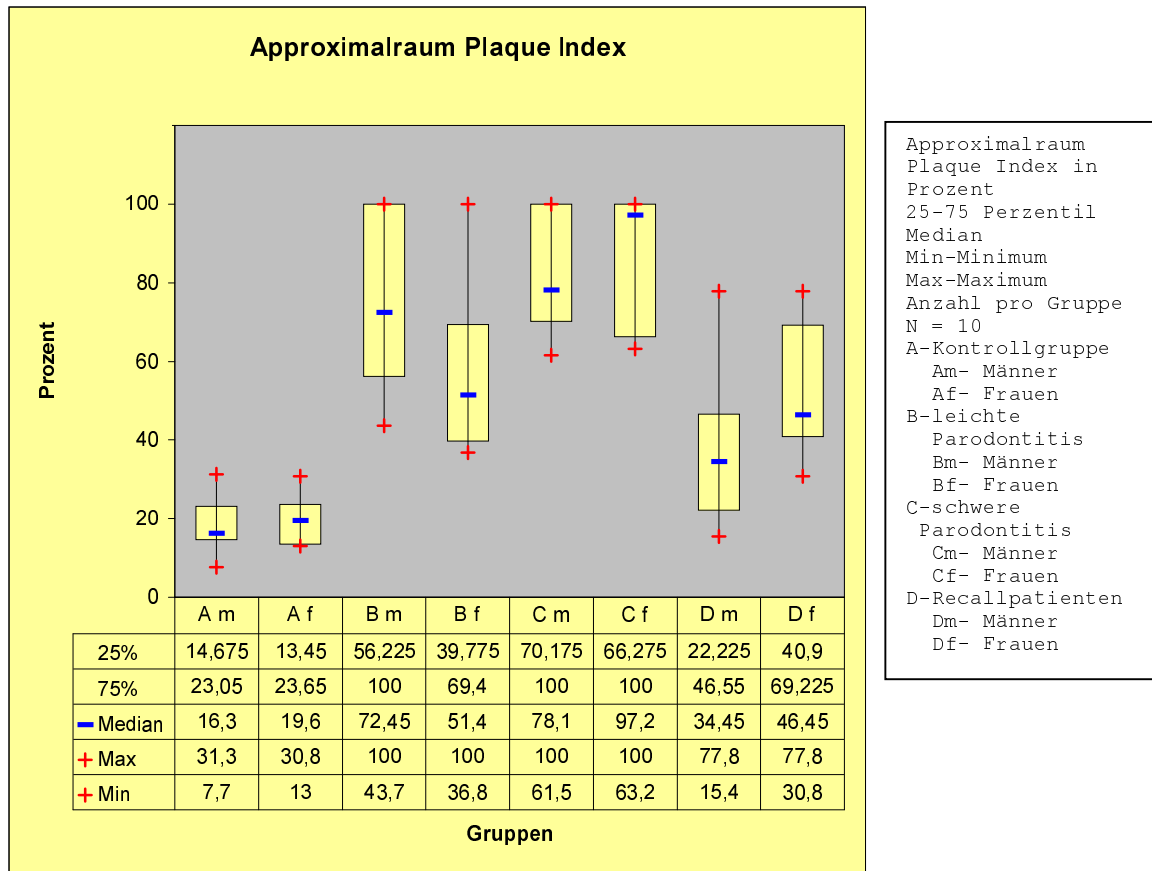


Abb.10: Prozentualer Approximalraum-Plaque-Index

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.13: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz API	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Männer schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Männer Recall	<i>0,0036</i>

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Tab.14: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz API	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Frauen Recall	<i><0,0001</i>

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Der API stellt das prozentuale Vorhandensein von Plaque in der Gesamtzahl aller Interdentalräume dar (Abb.10). Hier ist ebenfalls eine signifikante Zunahme bei Frauen (Tab.14) und Männern (Tab.13) in den parodontal geschädigten Gruppen B und C, verglichen mit den Referenzgruppen, ersichtlich. Alle vorangestellten Ergebnisse der Indizes zeigen im Vergleich von Kontrollgruppe zu parodontal erkrankten Gruppen eine sichtbare Erhöhung der Werte, ebenfalls die Recall-Gruppen zeigen bei diesem Index einen signifikanten Anstieg.

(Daten Anhang-API S.67)

VI. Sondierungstiefen

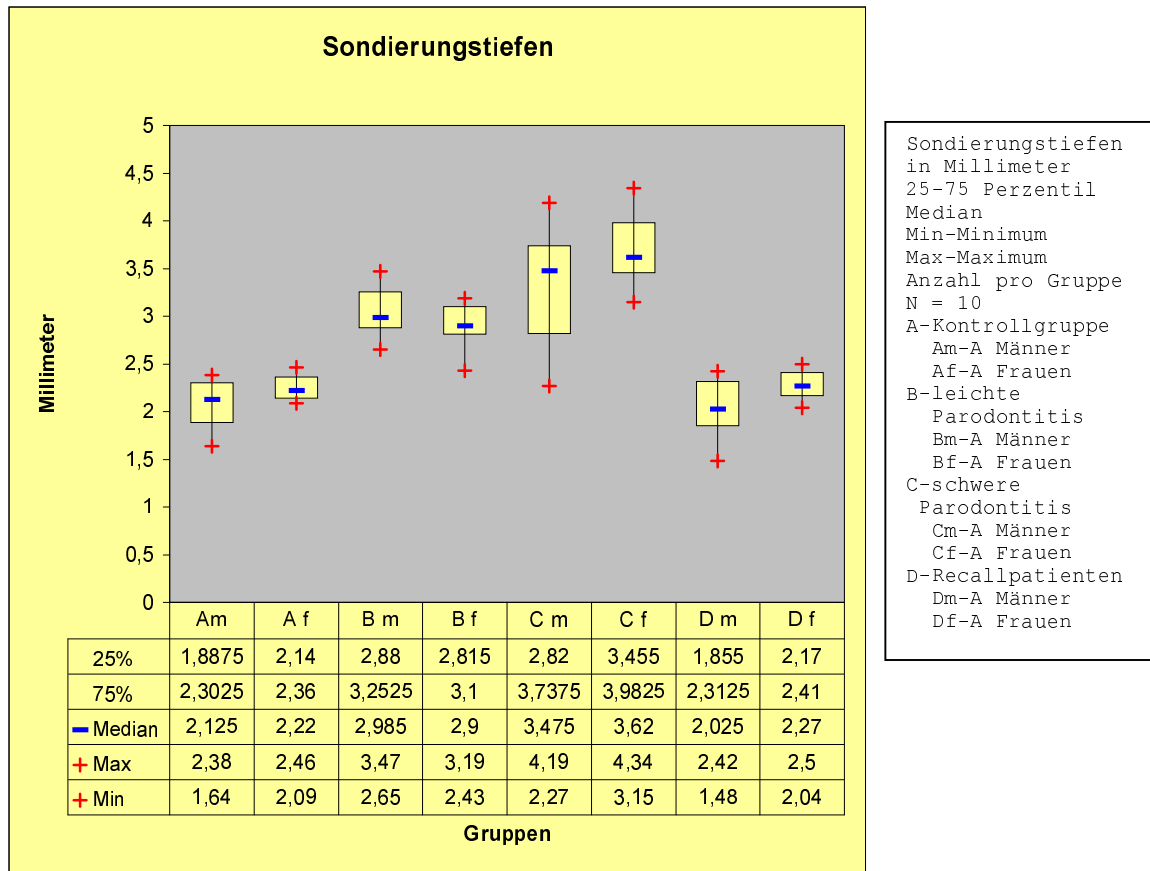


Abb.11 Mittlere Sondierungstiefen in Millimeter

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.15: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Sondierungstiefe	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Männer schwere Paro	<i>0,0003</i>
	D Männer Recall	0,3957

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Tab.16: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Sondierungstiefe	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i>0,0001</i>
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Frauen Recall	0,3524

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

In dieser Abbildung (Abb.11) sind die durchschnittlichen Sondierungstiefen aller Taschen dargestellt. Auf die prozentuale Häufigkeit und Verteilung der Sondierungstiefen wird in der nächsten Darstellung eingegangen. Es ist eine signifikante Zunahme der Sondierungstiefen Bei Frauen (Tab.16) und Männern(Tab.15) mit ansteigendem Schweregrad der Parodontopathie in den Tabellen erkennbar. Die Recall-Gruppen weisen keine signifikante Erhöhung auf.
(Daten Anhang-S_tiefen S.68)

VI.a. Aufsplittung der Sondierungstiefen

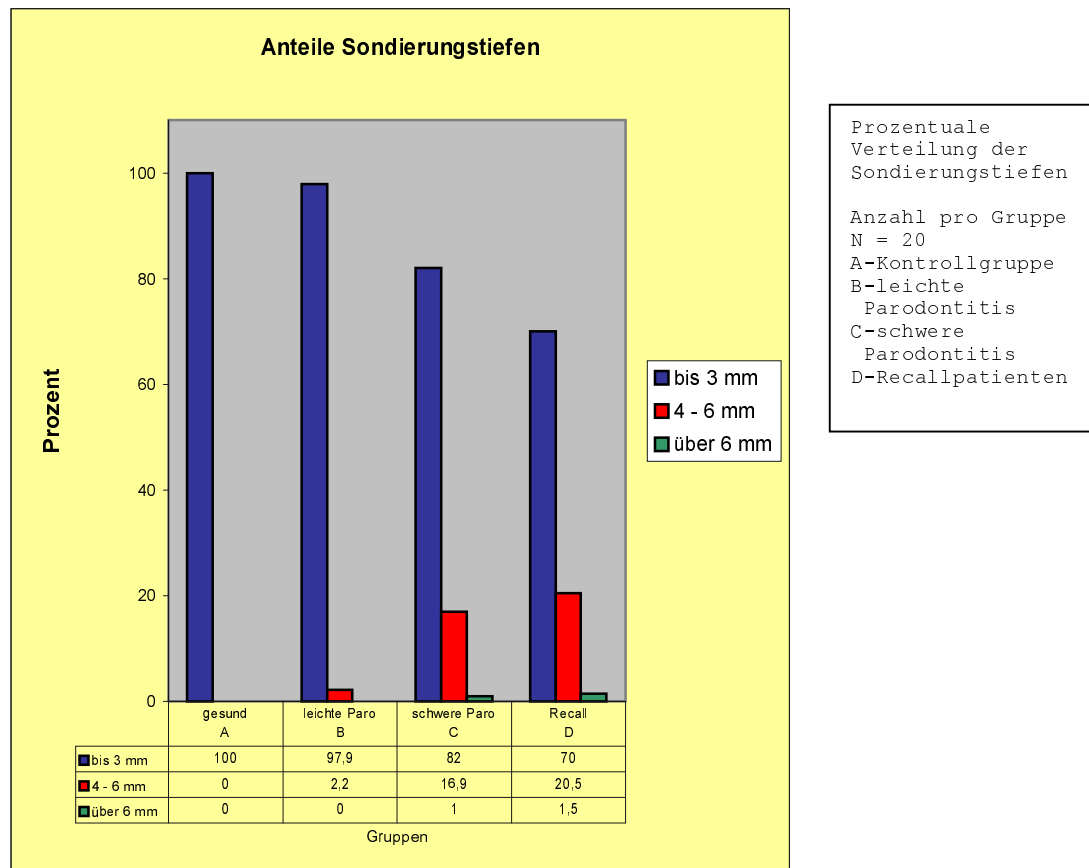


Abb.12: Anteile der Sondierungstiefen in den verschiedenen Stadien der Parodontopathie

Es zeigt sich, daß mit steigendem Schweregrad der Parodontopathie der prozentuale Anzahl der Sondierungstiefen über 3mm wächst (Abb12).

Zugunsten der Übersichtlichkeit wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.

VII. Attachmentverlust

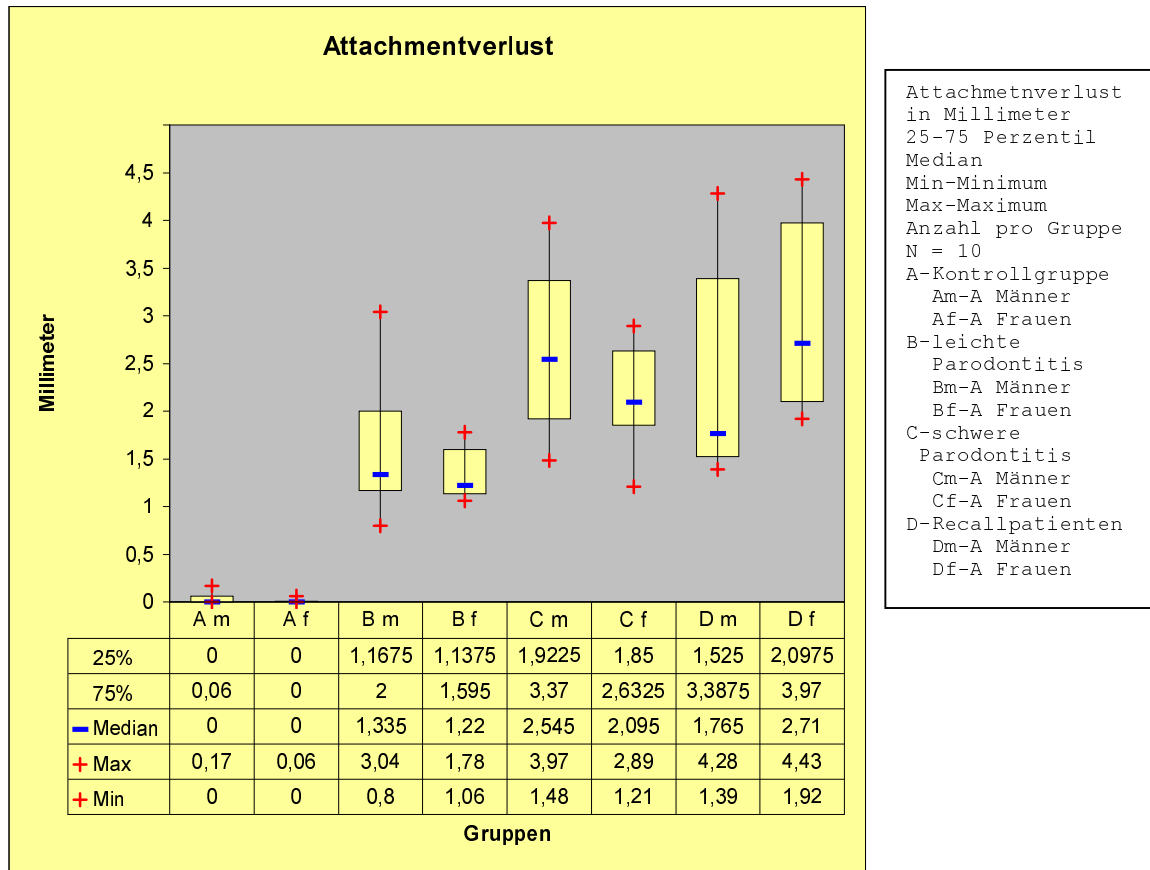


Abb.13: Mittlerer Attachmentverlust in Millimeter

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.17: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Attachmentverlust	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Männer schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Männer Recall	<i><0,0001</i>

Referenzgruppe Im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall-Gruppe

Tab.18: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Attachmentverlust	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i><0,0001</i>
	C Frauen schwere Paro	<i><0,0001</i>
	D Frauen Recall	<i><0,0001</i>

Referenzgruppe Im Vergleich zu leichter und schwerer Parodontitis und Recall-Gruppe

Auffällig ist die breite Streuung des Attachmentverlustes in der Recall-Gruppe D da die Gruppe aus therapierten leichten und schweren Parodontopathien zusammengesetzt ist (Abb.13).Insgesamt stellt sich bei Frauen(Tab.18) und Männern(Tab.17) ein signifikanter Attachmentverlust aller Gruppen zu den Kontrollgruppe dar.

(Daten Anhang-A_verlust S.68)

VII.a Aufsplittung der Attachmentverluste

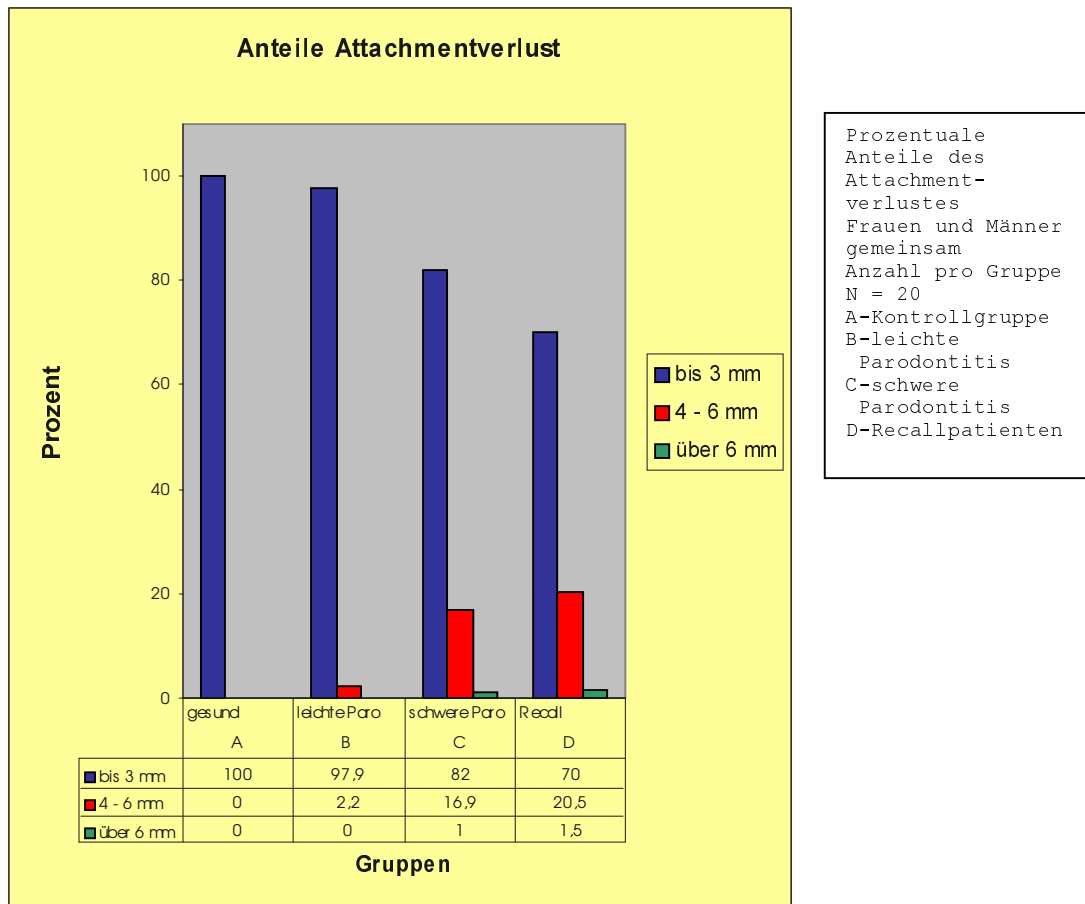


Abb.14: Anteile des Attachmentverlustes in den verschiedenen Stadien der Parodontopathie

Die Zunahme von Sondierungstiefe und Attachmentverlust ist ein eindeutiges Zeichen für den ansteigenden Schweregrad der Parodontopathie (Abb.14). Die Recall-Gruppe nimmt in diesem Fall eine Sonderstellung ein, da das Attachment sich nicht posttherapeutisch selbst regenerieren kann. Zugunsten der Übersichtlichkeit wird ebenfalls auf eine getrennte Darstellung verzichtet.

VIII. Prokallikrein

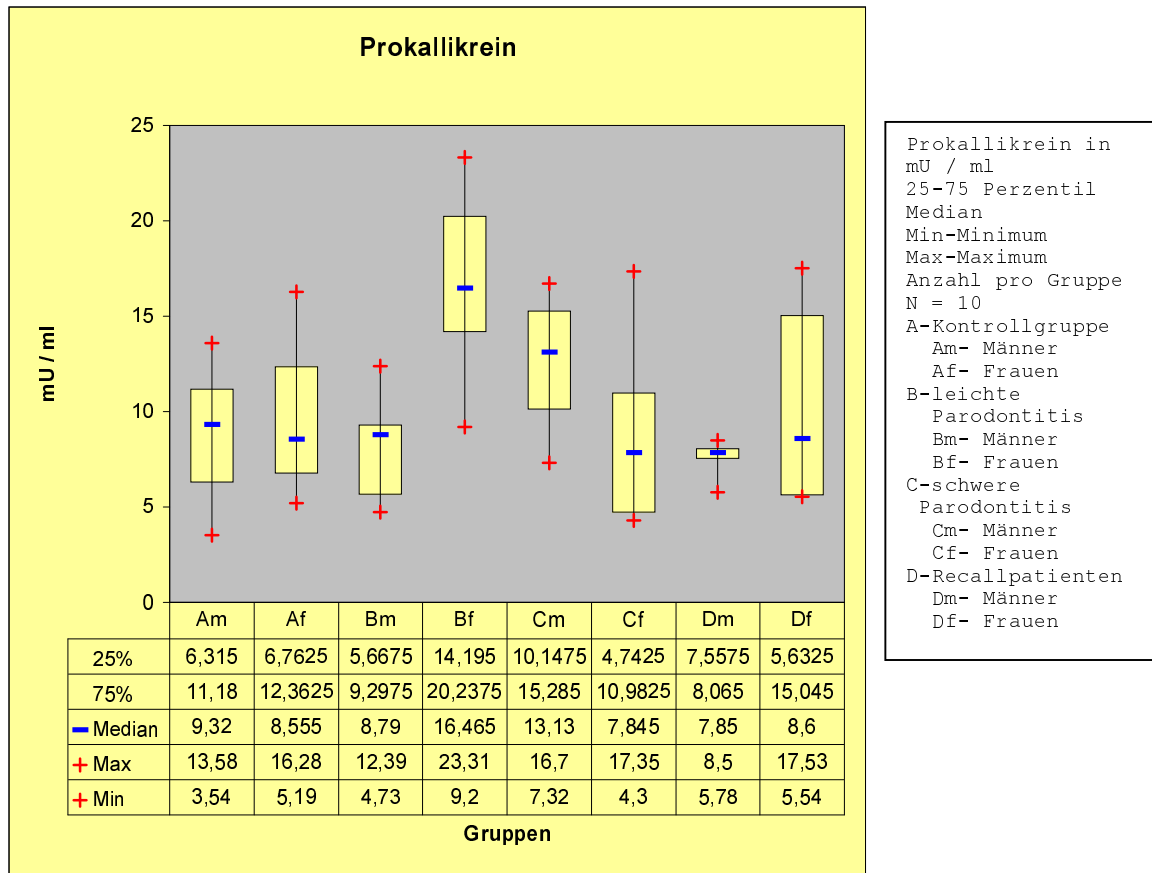


Abb.15 Prokallikreinspiegel in mU / ml

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.19: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Prokallikrein	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	0,2028
	C Männer schwere Paro	<i>0,0105</i>
	D Männer Recall	0,1628

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Tab.20: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Prokallikrein	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	<i>0,0009</i>
	C Frauen schwere Paro	0,2136
	D Frauen Recall	0,4699

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Bei den Parodontal-Indizes ist kein nennenswerter geschlechtsspezifischer Unterschied bei den vorhandenen Signifikanzen festzustellen. Die Auswertung der Prokallikreinwerte (Abb.15) dagegen, zeigt eine Differenz zwischen Frauen (Tab.20) und Männern (Tab.21).

Bemerkenswert ist die Tatsache das der Prokallikreinspiegel bei den Frauen der Gruppe B mit leichter Parodontopathie signifikant erhöht ist, bei den Männern dagegen in der Gruppe C mit schwerer Parodontopathie.

(Daten Anhang-Prokali S.68)

Deutlich sichtbar wird dieser Unterschied bei der direkten Gegenüberstellung (Abb.16) der nach Geschlecht getrennten Gruppen.

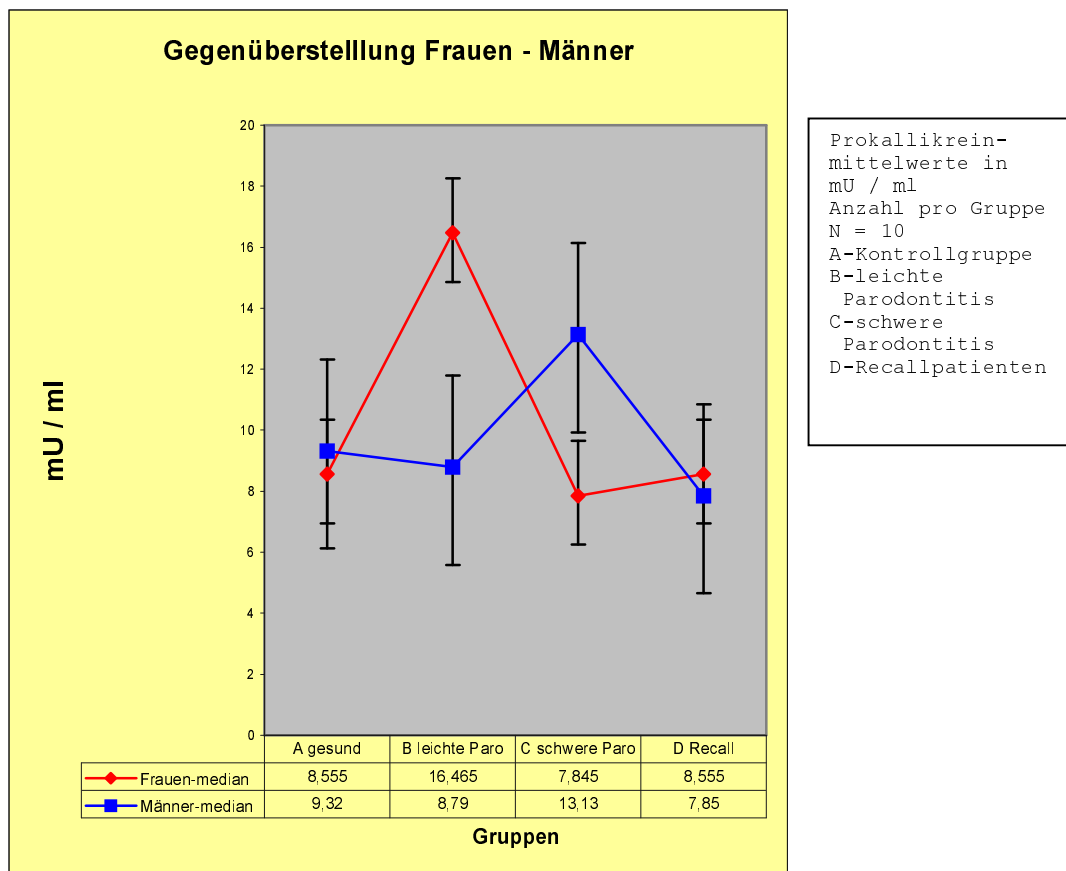


Abb.16 Gegenüberstellung der Medianwerte bei Frauen und Männern

IX. Kallikrein

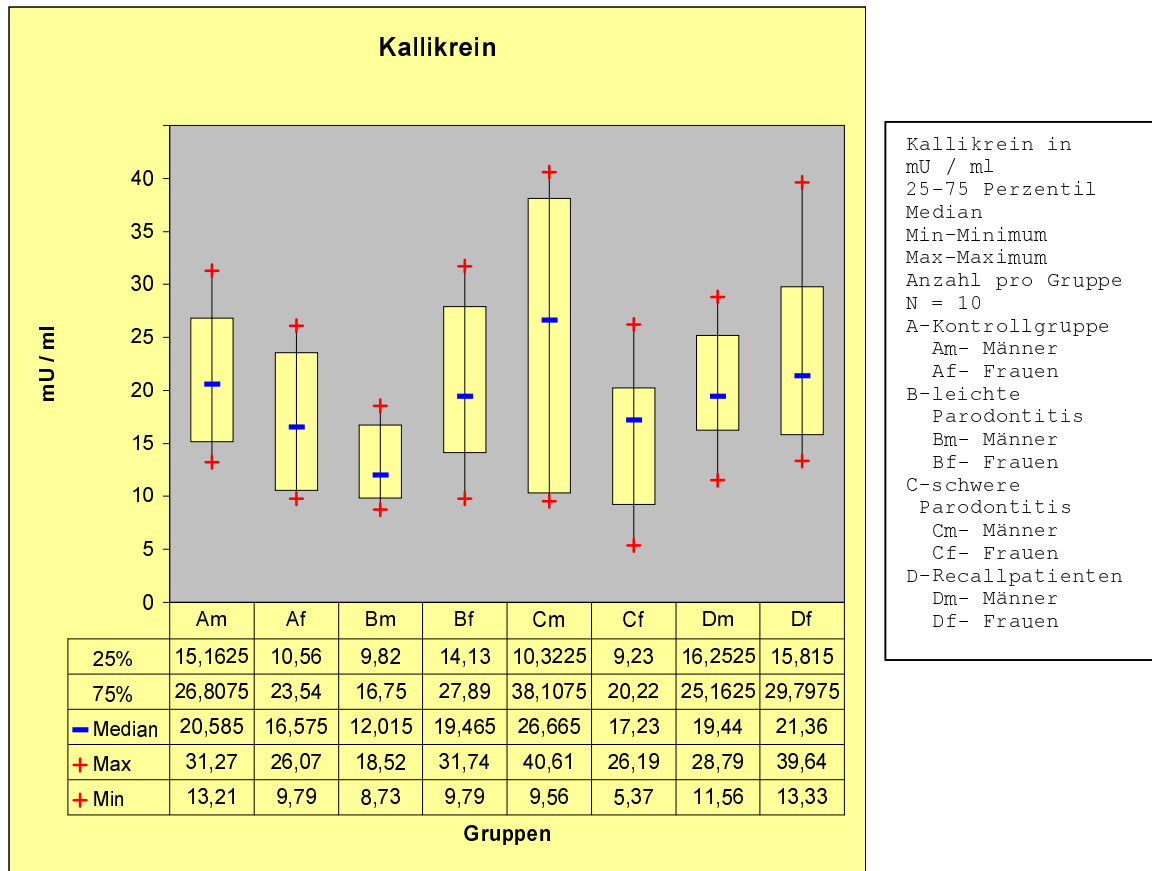


Abb.17: Kallikreinspiegel in mU / ml

Ergebnisse aus dem U-Test (signifikant $p < 0,05$):

Tab.21: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Männer)

Referenz Kallikrein	Vergleichsgruppe	U-Test
A Männer Gesund	B Männer leichte Paro	<i>0,0050</i>
	C Männer schwere Paro	0,3251
	D Männer Recall	0,3812

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Tab.22: Signifikanzen (kursiv) im Vergleich zur Referenzgruppe (Frauen)

Referenz Kallikrein	Vergleichsgruppe	U-Test
A Frauen Gesund	B Frauen leichte Paro	0,1723
	C Frauen schwere Paro	0,2602
	D Frauen Recall	<i>0,0482</i>

Referenzgruppe
Im Vergleich
zu leichter
und schwerer
Parodontitis
und Recall-
Gruppe

Die Kallikreinspiegel (Abb.17) verhalten sich tendenziell, wie beim Prokallikrein, grundsätzlich bei Männern (Tab.21) und Frauen (Tab.22) gegenläufig. Interessant ist die Gruppe B der Männer mit leichter Parodontopathie, sie weist sogar ein signifikantes Absinken auf, wobei die Recall-Gruppe der Frauen eine signifikante Erhöhung erfährt. (Daten Anhang-Kalli S.69)

Die geschlechtlichen Differenzen werden wiederum durch eine direkte Gegenüberstellung (Abb.18) der Gruppen deutlich sichtbar .

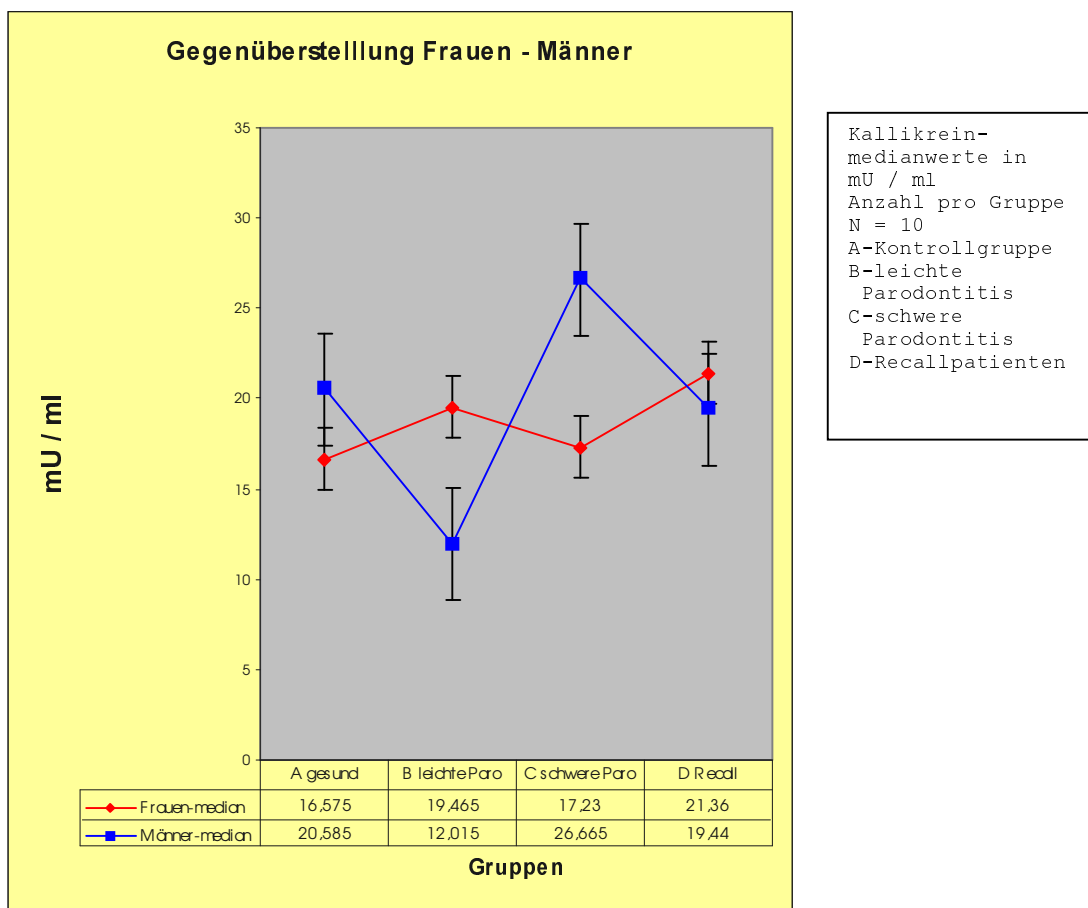


Abb.18: Gegenüberstellung der Medianwerte bei Frauen und Männern

Abschließend wurden die Pro- und Kallikreinergebnisse mit der univariaten Varianzanalyse (Anova) ausgewertet, um zu überprüfen, ob ein Bezug zwischen Parodontalerkrankung, dem Geschlecht und den Pro- und Kallikreinspiegeln feststellbar ist.

Bei Prokallikrein wurde eine Signifikanz ($<0,05$) errechnet.

Tab.23: Signifikanzen (kursiv) bei Zusammenfassung

Variable Prokallikrein	sig	Zusammenhang zwischen Parodontopathie, Geschlecht und Kallikrein
Paro	<i>0,0398</i>	
Sex	<i>0,0443</i>	
Paro + Sex	<i><0,0001</i>	

Hierbei (Tab.23) zeigt sich bereits **eine Signifikanz bei Auswertung nach Parodontalerkrankungen, ebenso bei der Auswertung nach Geschlecht. Die größte Signifikanz ist allerdings zu bemerken, wenn nach Parodontopathie und Geschlecht differenziert wird.** (Anhang-Prokali_var S.70-72)

Bei Kallikrein wurde folgende Signifikanz ($<0,05$) errechnet:

Tab.24: Signifikanzen (kursiv) bei Zusammenfassung

Variable Kallikrein	sig	Zusammenhang zwischen Parodontopathie, Geschlecht und Kallikrein
Paro	0,2621	
Sex	0,7219	
Paro + Sex	<i>0,0206</i>	

Hier (Tab.24) stellt sich heraus, daß sich **kein Bezug bei der Auswertung nach Parodontopathie ergibt, ebenfalls nicht nach Geschlecht. Wird beides bei der Auswertung berücksichtigt, ergibt sich eine Signifikanz.**

(Anhang-Kalli_var S.73-75)

5. Diskussion

Der Speichel stellt den Ausgangspunkt der Untersuchungen dar. Er wird als fundamentale Komponente angesehen, die für die Keimansiedlung in der Mundhöhle verantwortlich zeichnet und somit ein wichtiger Faktor bei der Untersuchung der Parodontopathie sein kann [20,67,78].

Das Vorhandensein pathogener Keime wird heute als zwingend notwendig angesehen, um eine entzündliche Parodontopathie hervorzurufen; so treten bestimmte Keime erst mit steigendem Schweregrad der Erkrankung auf [76,77], die eine spezifische Immunabwehr hervorrufen. Um eine größtmögliche Sicherheit bei der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Stadien der Parodontopathie zu gewährleisten, wurden neben den Sondierungstiefen und dem Attachmentverlust fünf parodontale Indizes erhoben.

Das Augenmerk dieser Studie liegt in der Fragestellung ob eine Relation zwischen dem Anstieg des Schweregrades der Parodontopathie und dem glandulären Prokallikrein-Kallikrein-System besteht.

Vorangegangene Untersuchungen zeigten bereits einen **Zusammenhang zwischen steigendem Schweregrad der Parodontopathie und Zunahme enzymatischer Aktivitäten** z.B. bei der Elastase, Kollagenase und Metalloproteinase [73]. Diese enzymatischen Veränderungen lassen sich über die Speicheldrüsen nachweisen [31,32].

Das Prokallikrein-Kallikrein-System ist über das Endprodukt Bradykinin(-induziert arterielle Dilatation, -steigert die venöse Permeabilität) in das Entzündungsgeschehen

involviert. Bei ansteigendem Schweregrad der Parodontopathie und zunehmender Blutungsneigung stellt sich die Frage ob oder wie stark eine Veränderung der enzymatischen Aktivitäten im Vollspeichel stattfindet.

Prokallikrein und Kallikrein finden sich ebenfalls in der Sulkusflüssigkeit, bei der Analyse des stimulierten Mischspeichels tritt dieses, aufgrund des Verdünnungseffektes, in den Hintergrund.

Interessant scheinen die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen des glandulären Prokallikrein-Kallikrein-Systems verschiedener Forschungsgruppen. Bei einer Studie von Picarelli et al.[52] stellte sich eine **signifikante Erhöhung der Kallikreinspiegel bei steigendem Schweregrad der Parodontopathie** dar, dagegen konnten Sakamoto et al.[64] **keine signifikanten Veränderungen** erkennen.

In der vorliegenden Studie sind Signifikanzen festgestellt worden, der durch die Varianzanalyse ermittelte Bezug zwischen Parodontopathie und Geschlecht ist **bei Prokallikrein und Kallikrein ist gegeben, da sich die Signifikanz am stärksten bei der Berücksichtigung von Parodontopathie und Geschlecht darstellt.**

Eine signifikante Erhöhung des Prokallikreinspiegels ist nur bei Patientinnen mit leichter Parodontitis festzustellen, anschließend fällt der Wert wieder ab. Dagegen findet bei leicht erkrankten Männern kein Anstieg statt, sondern erst bei schwerer Parodontitis.

Bei den Werten für **Kallikrein** ist ein ähnliches Verhalten zu beobachten: **Wiederum der Anstieg der Werte bei leicht parodontal erkrankten Frauen** und das Absinken bei schwer Erkrankten. Bei den **leicht erkrankten Männern dagegen ist ein Absinken zu erkennen**, bevor der Spiegel bei den schwer Parodontitiskranken wieder ansteigt.

Anhand des Verhaltens der Prokallikrein und Kallikreinspiegel läßt sich erkennen, **daß eine Parodontalerkrankung möglicherweise Einfluß auf die Aktivität von Prokallikrein und Kallikrein hat.**

Es haben sich objektive Befunde ergeben, die Ursache für die Differenzen zwischen Männern und Frauen bedürfen jedoch weiterer Abklärung, da dieses Gebiet bisher unzureichend erforscht ist. Insbesondere könnte das **Alter Einfluß auf den Kallikreinspiegel bei einer entzündlichen Parodontopathie haben**. Maier und Menstell [38] stellten bei jungen Probandinnen (≈ 25 Jahre) einen **höheren Kallikreinspiegel fest als bei ihrer männlichen Vergleichsgruppe**, diese Differenz war in einer höheren Altersstufe (≈ 58 Jahre) jedoch nicht mehr nachweisbar.

Genauere Betrachtung muß sicher bei den Frauen erfolgen, in welchem Maße das Zusammenspiel zwischen dem Vorhandensein einer Parodontalerkrankung und dem Alter hormonell beeinflusst wird, insbesondere unter dem Aspekt der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Desweiteren sollte die Rolle der Erreger der Parodontopathie untersucht werden. Iamamura et al.[28] wiesen in der Studie von 1994 nach, daß **Porphyromonas gingivalis in der Lage ist, eine Steigerung der Gefäßpermeabilität enzymatisch über das Kallikrein-system zu induzieren.**

Neben den Gruppen mit leichter und schwerer Parodontopathie ist eine Gruppe von Recallpatienten herangezogen worden, um zu überprüfen ob die durchgeführte Therapie den gewünschten Effekt erzielt [23]. Das heißt, daß die Werte der Indizes der Recallgruppe wieder das Niveau der Werte der entzündungsfreien Gruppe erreichen sollten (Ausname: Attachmentverlust).

Mit der Auswertung der Indizes zeigt sich das Absinken der Werte der Recall-Gruppe, was den Erfolg der Therapie weitestgehend bestätigt.

Ob sich im Rahmen des Patientenscreenings über den Prokallikrein- und Kallikreinspiegel im Mischspeichel ein Rückschluß auf eine parodontale Erkrankung ziehen läßt, muß in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden. Insbesondere sollte eruiert werden, welche Faktoren die geschlechtsspezifischen Unterschiede verursachen.

Die Parodontopathie nimmt anscheinend nicht auf alle an der Abwehrreaktion beteiligten Enzyme Einfluß.

So zeigt beispielsweise das Enzym Cystatin (-Steuerung der Gewebsdestruktion) im Speichel keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und parodontal erkrankten Patienten.

Es stehen sich allerdings auch hier zum Teil widersprüchliche Aussagen verschiedener Studien gegenüber [1,23,24,25,42].

In weiteren Studien sollte die Wirkung genetischer Dispositionen und medikamentöser Einflüsse, wie z.B. von Antikoagulanzen, auf einen Zusammenhang des Prokallikrein-Kallikrein-Systems und der Parodontopathie geklärt werden.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie soll eruiert werden, ob ein Bezug zwischen den klinisch erhobenen Stadien der Parodontopathie anhand verschiedener Indizes und dem Spiegel des Speichelprokallikreins und -kallikreins besteht.

Es wurden insgesamt 80 Personen auf ihren parodontalen Status hin untersucht und Vollspeichel-Proben entnommen. Jeweils 10 Männer und 10 Frauen bilden folgende Gruppen: Referenzgruppe, leichte Parodontopathie, schwere Parodontopathie und Recall-Gruppe.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang zwischen einer entzündlichen Parodontopathie und dem Prokallikrein-Kallikrein-System existiert

Beachtenswert sind in diesem Fall allerdings die großen Unterschiede zwischen Frauen und Männern, die näherer Klärung bedürfen.

Während **bei Frauen ein Anstieg der Kallikreinspiegel nur bei parodontal leicht Erkrankten** festzustellen war, ließ sich, im Gegensatz dazu, **bei Männern nur bei schwer Erkrankten eine Erhöhung der Spiegel** bemerken.

Ob sich ein Rückschluß auf eine parodontale Entzündung ziehen läßt, müssen weitergehende Untersuchungen klären, da auch in der Vergangenheit keine eindeutigen Ergebnisse erzielt wurden.

Die genauen Zusammenhänge auf mikrozellulärer, hormoneller und genetischer sind zum Teil noch nicht hinlänglich erforscht, vermutlich sind dort die Ursachen für die **Differenzen zwischen den Ergebnissen von Frauen und Männern** zu suchen.

7. Anhang

Bezeichnungen im Befundbogen:

TT -Taschentiefen

AV -Atechmentverlust

S -Sondierungspunkt

Dist -Distal

Buk -Bukkal

Mes -Mesial

Pal -Palatinal

API -Approximaler Plaque Index

PBI -Papillen Blutungs Index

Abb: Befundbogen

Name, Vorname:	Lfd.Nr:	Dat:
Geb:		
Alter:		
Geschl:	Gruppe:	Gr.Nr:

TT/ AV	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Dist																
Buk																
Mes																
Pal																
S-Dis																
S-Bu																
S-Me																
S-Pal																
PBI																
API																

TT/A V	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Dist																
Buk																
Mes																
Pal																
S-Dis																
S-Bu																
S-Me																
S-Pal																
PBI																
API																

Wertetabellen:

Anhang-Alter

Alter	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	34	36	36	52	40	35	60	56
	33	41	40	50	32	45	55	47
	39	46	52	31	64	37	52	42
	34	41	41	48	53	53	40	48
	41	35	49	48	28	34	40	39
	44	50	50	45	57	44	35	57
	35	41	46	49	52	43	57	39
	46	39	54	39	32	56	58	42
	53	32	30	48	46	35	52	42
	43	51	50	53	30	33	33	59

Anhang-Zahnzahl

Zahnzahl	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	23	28	26	25	24	24	25	23
	32	28	28	28	22	23	30	27
	31	24	13	27	21	25	27	23
	31	23	23	25	26	25	21	28
	28	28	28	26	23	27	27	27
	28	26	20	17	21	32	28	28
	22	27	22	24	27	23	28	30
	29	27	16	15	29	23	21	31
	29	30	28	25	27	28	24	18
	26	31	22	27	28	29	23	28

Anhang-PBI%

PBI %	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	0	11,5	55,5	61,9	45	31,6	38,8	83,3
	13	16	68	40	58,8	72,2	39,3	29,2
	0	23	100	66,7	35,3	100	33,3	28,6
	14,3	18,7	100	100	59	100	6	8,3
	0	30,8	100	78,2	100	100	54,5	62,5
	25	18,2	100	50	46,2	76,7	72	61,5
	12,5	20,8	62,5	84,2	56	94,4	13,6	38,5
	11,5	17,4	100	70	100	100	62,5	60,7
	11,5	19,2	96,2	63,2	100	100	42,1	7
	18,2	10,3	72,2	91,3	100	58,3	31,6	0

Anhang-PBI_index

PBI_index	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	0	0,11	1,33	1,43	0,55	0,58	0,83	1,55
	0,13	0,16	1,48	0,72	1,06	1,55	1,07	0,54
	0	0,23	4	1,75	0,35	4	0,83	0,43
	0,14	0,19	4	2	1,05	2,53	0,06	0,08
	0	0,31	1,79	1,87	4	2,56	0,73	1,54
	0,25	0,18	2	0,9	1,38	1,73	1,2	1,31
	0,12	0,21	1,25	2	1,24	2,33	0,32	0,54
	0,11	0,17	3,09	1,3	4	2,44	1,19	1,43
	0,11	0,19	2,35	1	2,35	2,27	0,74	0,08
	0,18	0,1	2,06	1,69	2,54	1,5	0,77	0

Anhang-BOP

BOP	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	9,8	8	25	21	7,2	15,6	10	14,1
	5,5	6,2	13,4	9,8	27,2	57,6	11,7	6,5
	5,6	6,2	38,5	14,8	7,1	96	3,7	5,4
	4,8	6,5	3,2	22	62	24	1,1	5,4
	5,3	5,3	16,1	17,3	100	21,3	9,2	12
	5,3	4,8	16,2	10,3	82,1	17,9	11,6	16,9
	4,5	5,5	19,3	19,8	32,4	20,6	1,7	5
	4,3	4,6	34	18,3	19,8	28,2	15,5	20,2
	6	5	18,7	15	26,8	25	9,4	2,8
	6,7	4,8	16	12	17,8	31	9,8	1,8

Anhang-API

API	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	31,3	23,2	100	100	95	63,2	77,8	77,8
	16,6	20	84	88	70,5	100	32,1	54,2
	24,1	30,8	100	62,5	82,3	100	20,8	42,9
	21,4	25	100	42,1	100	94,4	15,4	41,7
	7,7	13	58,3	52,8	69,2	100	45,4	41,7
	16	13,6	50	40	100	65	44	69,2
	12,5	20,8	43,7	63,2	100	66,7	22,7	69,3
	15,4	13	72,7	50	72	100	50	50
	15,4	19,2	61,5	36,8	73,9	100	36,8	30,8
	22,7	13,8	72,2	39,1	61,5	66,7	26,3	38,5

Anhang-S_tiefen

TT	Am	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	2,38	2,09	2,65	2,43	2,27	3,59	2,42	2,41
	1,88	2,46	2,76	2,74	3	3,15	2,13	2,5
	2,12	2,24	3,25	2,86	2,34	3,55	2,41	2,18
	1,99	2,2	2,92	3,1	3,25	4,34	1,48	2,04
	1,64	2,39	2,95	3,04	2,98	3,68	1,91	2,25
	2,29	2,29	3,07	2,84	3,7	3,65	1,92	2,29
	2,17	2,15	2,94	2,92	3,72	3,48	1,78	2,41
	1,89	2,19	3,47	2,88	4,19	3,92	1,88	2,14
	2,13	2,11	3,26	3,1	3,71	3,38	2,13	2,18
	2,34	2,35	3,02	3,19	3,79	4,17	2,28	2,29

Anhang-A_verlust

Attachment	A m	A f	B m	B f	C m	C f	D m	D f
	0,17	0,06	0,98	1,78	3,97	1,92	4,28	2,23
	0,06	0	0,8	1,59	3,2	2,89	1,81	2,29
	0,06	0	1,56	1,21	3,23	2,24	3,17	3,13
	0	0	3,04	1,19	2,05	2,6	1,68	1,92
	0	0	1,78	1,23	1,81	1,89	2,31	2,06
	0	0	1,32	1,61	3,79	2,06	1,72	3,55
	0	0	1,31	1,47	2,81	1,73	4,04	4,43
	0	0	2,66	1,13	2,28	2,13	1,42	2,11
	0	0	1,35	1,06	1,96	1,21	1,56	4
	0	0	1,23	1,14	1,48	2,73	1,39	3,96

Anhang-Prokalli

Pro- kallikrein	Am	Af	Bm	Bf	Cm	Cf	Dm	Df
	9,44	8,85	9,21	15,22	15,04	4,48	7,91	17,53
	7,56	11,92	8,61	14,52	7,32	10,04	7,43	7,8
	7,2	8,26	6,61	23,31	9,09	17,35	8,26	5,66
	13,22	6,14	8,97	13,22	11,8	13,81	7,91	8,58
	3,54	7,67	12,39	17,35	15,81	7,67	8,5	8,62
	10,5	11,56	5,66	20,77	15,11	5,31	7,6	5,55
	10,27	16,28	5,67	19,47	10,62	4,3	5,78	14,92
	3,66	13,69	9,56	15,58	10,5	8,02	7,79	15,42
	9,2	6,97	9	20,06	16,7	9,21	7,61	5,54
	13,58	5,19	4,73	9,2	14,46	4,83	8	10,93

Anhang-Kalli

Kallikrein	Am	Af	Bm	Bf	Cm	Cf	Dm	Df
	14,63	20,53	17,11	26,96	27,61	17,7	19,23	39,64
	26,66	13,38	16,63	14,75	40,61	9,67	24,19	21,83
	13,21	26,07	18,52	16,16	9,79	18,52	11,56	20,89
	31,27	13,92	9,91	12,27	38,46	23,01	28,79	13,33
	23,71	10,38	16,63	30,68	25,72	11,21	28,08	14,75
	20,41	19,23	8,73	9,79	35,04	26,19	16,87	23,31
	20,76	25,13	13,33	21	9,56	16,76	19,59	20,68
	16,63	23,01	10,38	31,74	10,5	19,29	14,4	34,59
	15,34	10,62	9,55	17,93	37,99	7,91	19,29	16,17
	27,25	9,79	10,7	21,06	11,38	5,37	19,71	28,2

Anhang-Prokalli_var

Varianzanalyse Prokallikrein	Sex + Paro Quadrat- summe	Freiheits- grade	mittlere QS	F	P
Zwischen	665,449935	7	95,06427643	7,875389971	4,60535E-07
Innerhalb	869,11606	72	12,07105639		
Gesamt	1534,565995	79	19,42488601		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
23,61686322	7	0,001330102

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

Signifikanz 0,05
(p):

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung :

(Mittelwert)

7,679	----
8,041	nein
8,502	nein
8,817	nein
9,653	nein
10,055	nein
12,645	nein
16,87	ja

Varianzanalyse Prokallikrein	Paro Quadrat- summe	Freiheits- grade	mittlere QS	F	P
Zwischen	158,150125	3	52,71670833	2,910798924	0,039846352
Innerhalb	1376,41587	76	18,11073513		
Gesamt	1534,565995	79	19,42488601		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
6,723619136	3	0,081248634

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

**Signifikanz 0,05
(p):**

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung:

(Mittelwert)

8,867	----
9,235	nein
10,5735	nein
12,4555	nein

Varianzanalyse Prokallikrein	Sex Quadrat- summe	Freiheits- grade	mittlere QS	F	P
Zwischen	77,973005	1	77,973005	4,175424729	0,044391038
Innerhalb	1456,59299	78	18,6742691		
Gesamt	1534,565995	79	19,42488601		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
8,252473303	1	0,004069652

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

**Signifikanz 0,05
(p):**

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung:

(Mittelwert)

9,2955	----
11,27	ja

Anhang-Kalli_var

Varianzanalyse

Kallikrein

Paro + Sex

**Quadrat-
summe**

**Freiheits-
grade**

mittlere QS

F

P

Zwischen

Innerhalb

Gesamt

1056,645959	7	150,9494227	2,560461318	0,020579827
4244,68761	72	58,95399458		
5301,333569	79	67,10548821		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat

**Freiheits-
grade**

P

16,71780789	7	0,019309284
-------------	---	-------------

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

**Signifikanz 0,05
(p):**

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung :

(Mittelwert)

13,149	----
15,563	nein
17,206	nein
20,171	nein
20,234	nein
20,987	nein
23,339	nein
24,666	ja

Varianzanalyse Kallikrein	Paro Quadrat- summe	Freiheits- grade	mittlere QS	F	P
Zwischen	269,6758638	3	89,89195458	1,35776099	0,262142401
Innerhalb	5031,657705	76	66,20602243		
Gesamt	5301,333569	79	67,10548821		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
8,283692721	3	0,040498433

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

**Signifikanz 0,05
(p):**

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung :

(Mittelwert)

16,6915	----
19,0965	nein
20,1145	nein
21,755	nein

Varianzanalyse Kallikrein	Sex Quadrat- summe	Freiheits- grade	mittlere QS	F	P
Zwischen	8,65270125	1	8,65270125	0,127517739	0,721984068
Innerhalb	5292,680868	78	67,85488292		
Gesamt	5301,333569	79	67,10548821		

Bartlett-Test zur Varianzgleichheit

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
0,679264623	1	0,409840064

Multiple Vergleiche

Methode: Bonferroni

**Signifikanz 0,05
(p):**

Kritische Mittelwert-Differenzen zwischen Gruppenpaaren
und Signifikanzwertung :

(Mittelwert)

19,0855	----
19,74325	nein

8. Literaturverzeichnis

- [1] *Aguirre A., Testa-Weitraub L.A., Banderas J.A. Dunford R., Levine M.J.:*
Levels of salivary cystatins in periodontally healthy and diseased older adults.
Arch Oral Biol 37, 355-361 (1992)
- [2] *Al-Haboubi H.A., Bennett D., Sharma J.N., Thomas E.R., Zeitling I.J.:*
A synovial amidase acting on tissue kallikrein selective substrate in clinical and experimental arthritis.
Adv Exp Med Biol 198B, 405-411 (1986)
- [3] *Amundsen E.J., Putter J., Friberger P., Knos M., Larsbraten M., Claeson G.:*
Methods for the determination of glandular kallikrein by means of a chromogenic tripeptide substrate.
Exp Med Biol 120, 83-85 (1979)
- [4] *Angermann A., Bergmann C., Appelhans H.:*
Cloning and expression of human salivary-gland kallikrein in *Escherichia coli*.
Biochem J 262, 787-793 (1989)
- [5] *Armitage G.C., Dickinson W.R., Jenderseck R.S., Levine S.M., Chambers D.W.:*
Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease.
J Periodontol 9, 550-556 (1982)

- [6] *Baumgarten C.R., Nichols R.C., Naclerio R.M., Proud D.:*
Concentration of glandular kallikrein in human nasal secretions during experimentally induced allergic rhinitis.
J Immunol 137, 1323-1328 (1986)
- [7] *Berg T., Johansen L., Poulsen K.:*
Exocrine and endocrine release of kallikrein after reflex-induced salivary secretion.
Acta Physiol Scand 1, 29-38 (1990)
- [8] *Bhoola K.D., Figueroa C.D. Worthy K.:*
Bioregulation of Kinins: Kallikreins, Kininogens and Kininases.
Pharm Rev 44, 1-80 (1992)
- [9] *Bouma B.N., Miles L.A., Bretta G., Griffin J.H.:*
Human plasma kallikrein. Studies of its activation by activated F XII and of its inactivation by Diisopropyl-Phosphoflouridate.
Biochem 19, 1151-1160 (1980)
- [10] *Cate ten J.M., Arends J.:*
Remineralization of artificial enamel lesions in vitro.
Caries Res 11, 277 (1977)
- [11] *Deutsche Gesellschaft für Parodontologie:*
Neue verbesserte Nomenklatur für die Parodontopathien.
Dtsch Zahnärztl Z 42, 851 (1987)

- [12] *Erpenstein H.:*
Die Auswirkungen neuerer parodontologischer Erkenntnisse
auf die praktische Parodontologie.
Dtsch Zahnärztl. Z 10, 942-949 (1986)
- [13] *Figueroa I C.D., Bhoola K.D.:*
Leucocyte tissue kallikrein an acute phase signal for in-
flammation.
In The Kallikrein-Prokallikrein-System in Health and Di-
sease, ed. by H. Fritz, I. Schmidt, G Dietz , Limbach-
Verlag Braunschweig 1989
- [14] *Figueroa I C.D., Henderson L.M., Colman R.W., De La
Cadena R.A., Müller-Esterl W., Bhoola K.D.:*
Immunreaktive L-and H-kininogen in human neutrophils.
J Physiol (Lond) 425, 65 P (1990)
- [15] *Frey E.K., Kraut H.:*
Das Kallikrein-Prokallikrein-System und seine Inhibito-
ren.
F.Enke Verlag, Stuttgart 1968
- [16] *Frey E.K., Kraut H.:*
Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung.
Arch Exp Path Pharma 133, 1-56 (1968)
- [17] *Fritz H., Schmidt I., Dietz G.:*
The Kallikrein-Prokallikrein-System in health and disea-
se.
Limbach Verlag, Braunschweig 1989

- [18] *Gelhard T.B.F.M., Cate ten J.M., Arends J.:*
Rehardening of artificial enamel lesions in vivo.
Caries Res 13, 80 (1979)
- [19] *Gigli I., Manson J.W., Colman R.W., Austen K.F.:*
Interaction of plasmakallikrein with the C1-Inhibitor.
J Immunol 104, 764-781 (1970)
- [20] *Giuliana G., D'Angelo M.:*
Saliva and periodontal disease.
Minerva Stomatol 45, 101-111 (1996)
- [21] *Haberland G.L.:*
Kininogenasen, Kininbildung und Kininogenasen-Hemmung
beim posttraumatischen Schock und verwandten Krankheits-
zuständen.
Klin Wochenschr 547, 325-331 (1978)
- [22] *Hanson H.:*
Zusammensetzung und Funktion des Speichels
Dtsch Zahnärztl Z 16, 143-152 (1961)
- [23] *Henskens Y.M., van der Weijden F.A., van der Keijbus
P.A., Veerman E.C., Timmerman M.F., van der Velden U.,
Amerongen A.V.:*
Effect of periodontal treatment on the protein
composition of whole and parotid saliva.
J Periodontol 67, 205-212 (1996)

- [24] *Henskens Y.M., Veerman E.C., Mantel M.S., van der Velden U., Nieuw Amerongen A.V.:*
Cystatin S and C in human whole saliva and in glandular salivas in periodontal health and disease.
J Dent Res 73, 1606-1614 (1994)
- [25] *Henskens Y.M., van der Keijbus P.A., Veerman E.C., van der Weijden G.A., Timmerman M.F., Snoek C.M., van der Velden U., Nieuw Amerongen A.V.:*
Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystatins, albumin, amylase and IgA.
J Periodont Res 31, 57-65 (1996)
- [26] *Hibino T., Takemura T., Sato K.:*
Human eccrine sweat contains tissue kallikrein and kininase II.
J Invest Dermatol 102, 214-220 (1994)
- [27] *Hojima Y., Maranda B., Moriwaki C., Schachter M.:*
Direct evidence for the location of kallikrein in the striated duct of the cats submandibular gland by the use of specific antibody.
J Physiol 268, 793-801 (1977)
- [28] *Imamura T., Pike R.N., Potempa J., Travis J.:*
Pathogenesis of periodontitis: a major arginine-specific cysteine proteinase from *Porphyromonas gingivalis* induces vascular permeability enhancement through activation of the kallikrein/kinin pathway.
J Clin Invest 1, 361-367 (1994)

- [29] *Jensen J.L., Brodin P., Berg T., Aars H.:*
Parotid secretion of fluid, amylase and kallikrein during reflex stimulation under normal conditions and after acute administration of autonomic blocking agents in man. *Acta Physiol Scand* 3, 321-329 (1991)
- [30] *Jenzano J.W., Brown C.K., Mauriello S.M.:*
Temporal variations of glandular kallikrein, protein and amylase in mixed human saliva.
Arch Oral Biol 10, 757-759 (1987)
- [31] *Jenzano J.W., Coffey J.C., Heizer W.D., Lundblad R.L., Scicli A.G.:*
The assay of glandular kallikrein and prekallikrein in human mixed saliva.
Arch Oral Biol 9, 641-644 (1988)
- [32] *Jenzano J.W., Daniel P.A., Kent R.T., Leal J.L., Koth D.L.:*
Evaluation of kallikrein in human parotid and submandibular saliva.
Arch Oral Biol 31, 627-628 (1986)
- [33] *Jenzano J.W., Hogan S.L., Lundblad R.L.:*
The influence of age, sex, and race on salivary kallikrein levels in human mixed saliva.
Agents And Actions 1-2, 29-33 (1992)

- [34] *Jenzano J.W., Su H.W., Featherstone G.L., Lundblad R.L.:*
Molecular diversity of tissue kallikrein in human saliva.
Agents And Actions Suppl 38 (Pt1), 137-144 (1992)
- [35] *Lamster I.B., Karabin S.D.:*
Periodontal disease activity.
Cur Opin Dent 2, 39-52 (1992)
- [36] *Lang N.P.:*
Epidemiology of periodontal disease.
Arch Oral Biol 35 Suppl, 9-14 (1990)
- [37] *Leknes K.N.:*
The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction: a review.
J Periodontol 6, 507-516 (1997)
- [38] *Maier H., Menstell S.:*
Influence of sex and age on kallikrein excretion in stimulated human parotid saliva.
Arch Oto-Rhino-Laryngol 2, 138-140 (1986)
- [39] *Matsuda Y., Fujimoto Y., Watanabe Y., Obara T., Akihamma S.:*
Human salivary kallikrein and submaxillary glands kallikrein.
Adv Exp Med Biol 247, 169-175 (1989)

- [40] *Meyer P., Werner E., Bankau A.:*
Quantitative Untersuchungen am Kallikrein-Prokallikrein-System im Speichel beim oralen Plattenepithelkarzinom.
HNO 1, 7-10 (1997)
- [41] *Meyle J.:*
Marginale Parodontitis und Störungen der Granulozytenfunktionen.
Oralprophy 8, 3-10 (1986)
- [42] *Nieminen A., Nordlund L., Uitto V.J.:*
The effect of treatment on the activity of salivary proteases and glycosidases in adults with advanced periodontitis.
J Periodontol 64, 297-301 (1993)
- [43] *Noda Y., Takada Y., Erdös E.G.:*
Activation of human and rabbit prokallikrein by serine and metalloproteases.
International 271, 630-635 (1985)
- [44] *Nustad K., Ørstavik T.B., Gautvik K.M., Pierre J.V.:*
Glandular kallikreins.
Gen Pharma 9: 1-9)978;
- [45] *Okuda K.:*
Bacteriological diagnosis of periodontal disease.
Bull Tokyo Dent College 3, 107-119 (1994)

- [46] *Oliva M.L., Grisolia D., Sampaio M.U., Sampaio C.A.M.:*
Properties of highly purified human plasma kallikrein.
J Clin Invest 68 52-57 (1982)
- [47] *Ørstavik T.B., Brandtzaeg P., Nustad K., Pierce J.V.:*
Immunohistochemical localisation of kallikrein in human
pancreas and salivary glands.
J Histochem Cytochem 24 1037-1040 (1976)
- [48] *Page R.C.:*
Gingivitis.
J Clin Periodontol 5, 345-359 (1986)
- [49] *Page R.C., Schroeder H.E.:*
Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A sum-
mary of current work.
Laboratory Invest 3, 235-249 (1976)
- [50] *Page R.C., Schroeder H.E.:*
Periodontitis in man and other animals - a comparative
review.
Karger, Basel-München-Paris-London-New York-Tokyo-Sydney
1982
- [51] *Penscho J.D., Coghlan J.P.:*
Secretion of glandular kallikrein and renin from the ba-
solateral pole of mouse submandibular duct cells: an im-
munocytochemical study.
J Histochem Cytochem 41, 95-103 (1993)

- [52] *Picarelli A., Porcelli D., Porcelli G., Raffaelli R., Sacci A., Volpe A.R.:*
Salivary Kallikrein and kininase activities in periodontal diseases.
Adv Exp Med Biol Part B 198, 433-437(1986)
- [53] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.583 Abb 22-3
- [54] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.44 Abb 3-8
- [55] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.49-51
- [56] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.67 Abb 3-25
- [57] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.582 Abb 22-2

- [58] *Plagmann H.C.:*
Lehrbuch der Parodontologie.
Deutscher Zahnärzte Verlag 1998
S.44-113
- [59] *Ratnoff O.D.:*
Physiologie der Blutgerinnung.
Behring Institut Mitteilungen No 63, 164-168 (1979)
- [60] *Revak S.D., Cochrane C.G., Johnston A., Gugl T.:*
Structural changes accompanying enzymatic activation of
Hageman factor.
J Clin Invest 54, 619-627 (1974)
- [61] *Riethe P.:*
Morphologie und Zusammensetzung der Plaque.
Oralprophy 10, 152-160 (1988)
- [62] *Rodin H.A., Kaslik R.S., Chasens A.I., Bundy R.E.:*
The relationship of gingival bradykinin activity to
chronic gingivitis and periodontitis.
J Periodontol 43, 476-480 (1972)
- [63] *Sabbadini E., Berczi I.:*
The submandibular gland: a key organ in the neuro-immuno-
regulatory network ?
Neuroimmunomodul 4, 184-202 (1995)

- [64] *Sakamoto W., Fukuda H., Nishikaze O.:*
Kininogen and kallikrein in saliva of periodontally-
diseased objects.
J Dent Res 1, 6-9 (1981)
- [65] *Saxer U.P., Curilovic Z.:*
Parodontale Erkrankungen.
Schweiz Rundsch Med Praxis 16, 459-466 (1989)
- [66] *Schenkels L.C., Veerman E.C., Niew Amerongen A.V.:*
Biochemical composition of human saliva in relation to
other mucosal fluids.
Crit Rev Oral Biol Med 2, 161-175 (1995)
- [67] *Sewon L.A., Karjalainen S.M., Sainio M., Seppa O.:*
Calcium and other salivary factors in periodontitis-
affected subjects prior to treatment.
J Clin Periodontol 22, 267-270 (1995)
- [68] *Simson J.A.V., Condon J., Fenters R., Chao L.,
Chao J.:*
Immunocytochemical localisation of a kallikrein-like ser-
ine protease (esterase A) in rat salivary glands.
The Anat Rec 221 475-481 (1988)
- [69] *Skurk A., Krebs S., Rehberg J.:*
Flow rate, protein, amylase, lysozyme and kallikrein of
human parotis saliva in health and disease.
Arch Oral Biol 24, 739-743 (1979)

- [70] *Smith-Hanrahan C.:*
Salivary kallikrein output during the stress response to surgery.
Can J Physiol Pharma 4, 301-304 (1997)
- [71] *Sorsa T., Suolomalainen K., Uitto V.J.:*
The role of gingival cervicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases.
Arch Oral Bio 35 Suppl, 193-196 (1990)
- [72] *Travis J., Pike R., Imamura T., Potempa J.:*
Porphyromonas gingivalis proteinases as virulence factors in the development of periodontitis.
J Periodont Res 1 Pt 2, 120-125 (1997)
- [73] *Troil-Linden van B., Torkko H., Alaluusua S., Jousimies-Somer H., Asikainen S.:*
Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment.
J Dent Res 74, 1789-1793 (1995)
- [74] *Trowbridge H.O., Emeling R.C.:*
Inflammation: A Review of the Process.
Quintessenz Verlag 1997 S.7-37
- [75] *Trowbridge H.O., Emeling R.C.:*
Inflammation: A Review of the Process.
Quintessenz Verlag 1997 S.22 Abb 2-2

[76] *Umeda M., Contreras A., Chen C., Bakker I., Slots J.:*
The utility of whole saliva to detect the oral presence
of periodontopathic bacteria.
J Periodontol 69, 828-833 (1998)

[77] *von Troil-Linden B., Torkko H., Alaluusua S.,
Jousimies-Somer H., Asikainen S.:*
Salivary levels of suspected periodontal pathogens in re-
lation to periodontal status and treatment.
J Dent Res 74, 1789 -1795 (1995)

[78] *Zaich V.E., Bagirov Sh.T.:*
The chemical element content of mixed unstimulated saliva
in periodontal diseases.
Stomatologia (Mosk) 73, 8-11 (1994)

[79] *Zitiert aus den Online-Hilfen von Winstat*

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

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

Jens Döring

10. Lebenslauf

- 16.8.1969 Geburt als Sohn des Dr. Peter Döring und Marita Döring, geb. Schoemann, in Bremen
- 1975-77 Einschulung und Besuch einer Grundschule in Dortmund - Hombruch
- 1977-79 Umzug und weiterführender Besuch einer Grundschule in Nettetal - Breyell
- 1979-89 Besuch des Werner-Jaeger-Gymnasiums in Nettetal - Lobberich
- 1989 Erlangung des Abiturs am Werner-Jaeger-Gymnasium
- 1989-91 Lehre als Personen- und Lastkraftwagenmonteur in Nettetal - Breyell
- 1991 Erlangung des Gesellenbriefes als Personen- und Lastkraftwagenmonteur
- 1991-97 Studium der Zahnmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 1997 Erlangung des Staatsexamens der Zahnmedizin und Approbation als Zahnarzt
- 1998 seit April 1998 Assistent in freier Praxis

Jens Döring

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Dank an
Herrn Prof. Dr. Kocher für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung,

Herrn Prof. Dr. Werner für die Möglichkeit der Nutzung des biochemischen Labors in der Hals-Nasen-Ohrenklinik.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Doz. Dr. Meyer für die wertvolle Unterstützung der Durchführung der Sialochemie und der Literaturrecherche, sowie der Ausarbeitung des Themas,

MTA Frau Schwahn i.R., sowie MTA Frau Wolter für die freundliche Durchführung der Laborarbeiten,

Herrn Dipl. math. Schwahn für die Auswertung der Daten und der Statistik.