

Genotypisierung von Parodontitispatienten an Immun-Gen Loci

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jennifer Drucks

aus

Marl

2025

Betreuer der Dissertation: Prof. Dr. Dr. Thomas Beikler

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Ralf Smeets

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Ralf Smeets

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Alexander Volk

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Guido Heydecke

Datum der mündlichen Prüfung: 17.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1 Einleitung	6
1.1 <i>Parodontitis</i>	6
1.1.1 Ätiologie und Pathogenese von parodontalen Erkrankungen	6
1.1.2 Klassifikation von parodontalen Erkrankungen	8
1.1.3 Epidemiologie der parodontalen Erkrankungen	11
1.1.4 Therapie und Nachsorge	12
1.1.5 Prävention	13
1.2 <i>Immunsystem</i>	15
1.2.1 Bedeutung des Immunsystems bei parodontalen Erkrankungen	15
1.2.2 Toll-like Rezeptoren	16
1.2.3 HLA Rezeptoren	17
1.3 <i>Genetik</i>	18
1.3.1 Polymorphismen	18
1.4 <i>Zielsetzung der Studie</i>	19
2 Material & Methode	19
2.1 <i>Studiendesign</i>	19
2.2 <i>Patientenkollektiv</i>	20
2.2.1 Einschlusskriterien	20
2.2.2 Ausschlusskriterien	20
2.3 <i>klinische Daten</i>	21
2.4 <i>Molekularbiologische Methoden</i>	21
2.4.1 DNA Isolation aus EDTA- Vollblut	21
2.4.2 Polymerase Kettenreaktion und allelspezifische PCR	22
2.4.3 Gelelektrophorese	24
2.4.4 Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus	25
2.5 <i>Konstruktion der Haplotypen</i>	26
2.6 <i>Datenauswertung und statistische Analyse</i>	27
3 Ergebnisse der statistischen Auswertung	29

3.1	<i>Ergebnisse der Deskriptiven Auswertung</i>	29
3.2	<i>Ergebnisse der mikrobiologischen Auswertung</i>	34
3.3	<i>Ergebnisse der klinischen Parameter BOP und TST</i>	35
3.4	<i>Ergebnisse der Allelfrequenzen im Vergleich zur Normalbevölkerung</i>	35
3.5	<i>Konstruktion von Haplotypen</i>	36
4	Diskussion der Ergebnisse	38
4.1	<i>Fragestellung</i>	38
4.2	<i>Material und Methode</i>	38
4.2.1	<i>Studienpopulation und Klassifikation</i>	38
4.2.2	<i>Studiendesign</i>	40
4.3	<i>Klinische und mikrobiologische Ergebnisse</i>	40
4.4	<i>Polymorphismen auf Chromosom 9</i>	40
4.5	<i>Polymorphismen auf Chromosom 6</i>	41
5	Schlussfolgerung	42
6	Zusammenfassung	43
6.1	<i>Abstract</i>	44
7	Daten und Tabellen der Studie	45
8	Literaturverzeichnis	58
9	Abkürzungsverzeichnis	66
10	Abbildungsverzeichnis	68
11	Tabellenverzeichnis	69
12	Erklärung des Eigenanteils	71
13	Eidesstattliche Erklärung	72
14	Danksagung	73

Arbeitshypothese und Fragestellung

Parodontitis ist eine bakterielle Infektion mit hoher Prävalenz. Die infizierten Personen zeigen starke interindividuelle Unterschiede bei der Sensibilität gegenüber den Erregern, sowie bei Verlauf und Schwere der Erkrankung. Untersuchungen weisen darauf hin, dass neben den Variationen im Erregerspektrum individuelle Immunreaktionen verantwortlich sein können. In Studien wurden genetische Polymorphismen (SNPs) auf ihre Assoziation mit Parodontitis untersucht. Die meisten positiven Resultate betreffen Immungene, unter anderem Toll-like Rezeptoren. Keiner dieser SNPs konnte bisher eindeutig als Risikofaktor für Parodontitis bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit wird ein erweiterter Ansatz gewählt, indem in Regionen, in denen Cluster von Immungenen liegen, mehrere SNPs analysiert werden. Aus den einzelnen Ergebnissen sollen dann Genotypen und soweit möglich Haplotypen rekonstruiert werden, um das Vorkommen bestimmter genetischer Bereiche in der Patientengruppe im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung zu verfolgen. Das Patientenkollektiv bestand aus 135 Patienten, von denen neben DNA-Proben auch klinische und mikrobiologische Daten vorhanden sind. Diese ermöglichten es, die gewonnenen genetischen Daten außer zu der Erkrankung als solcher, auch zum Krankheits- und Therapieverlauf, sowie zu den mikrobiologischen Befunden in Beziehung zu setzen. Als Loci wurden die HLA-Region auf Chromosom 6, sowie der Bereich der Toll-like Rezeptoren auf Chromosom 9 ausgewählt. Hierzu wurden SNPs entlang der gesamten Chromosomenabschnitte ausgewählt und PCR-basierte Tests designt. Die Fragestellung lautet, ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SNPs bei Parodontitispatienten, im Vergleich zur Normalverteilung in Europa vorliegt. Die ausgewählten SNPs sollten in der europäischen Bevölkerung eine Frequenz von mind. 30% für das seltenere Allel aufweisen.

Arbeitshypothese:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Frequenzverteilung der ausgewählten SNPs und dem Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken oder dem Verlauf einer Parodontitis.

1 Einleitung

1.1 Parodontitis

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese von parodontalen Erkrankungen

Parodontitis ist eine multifaktorielle, chronische Erkrankung des Zahnhalteapparates, welche in späterer Folge zur Destruktion des Knochens und letztlich zum Verlust von Zähnen führen kann. Dadurch hat die Parodontitis einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, Ästhetik und Kaufunktion der Betroffenen (Dannewitz et al., 2021). Dabei können einzelne, mehrere oder alle Zähne betroffen sein. In Deutschland zählen parodontale Erkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen, wobei etwa jeder zweite junge Erwachsene (35-44 Jährige) von einer parodontalen Erkrankung betroffen ist (Bundesvereinigung, 2014). Weltweit ist laut der Global Burden of Disease Study von 1990 - 2010 die schwere Parodontitis mit 11% die sechsthäufigste Erkrankung der Menschheit (Kassebaum et al., 2014). Parodontitis verläuft schubweise und beginnt in der Regel ohne Schmerzen oder Beeinträchtigung. Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe ist oft sehr lang, so dass die Krankheit in dieser Zeit ungehindert fortschreiten kann. Aufgrund dessen wird von einer stillen Erkrankung (silent disease) gesprochen (Buset et al., 2016). Jeder Parodontitis geht eine Gingivitis voraus. Dabei ist die Gingivitis ein reversibler Zustand, der durch, in Biofilmen enthaltene, pathogene Keime hervorgerufen wird (Pihlstrom & Johnson, 2005). Diese Biofilme entstehen aufgrund unzureichender Mundhygiene. Beim Unterlassen von Mundhygienemaßnahmen zeigen Studien in wenigen Tagen erste Entzündungszeichen des Zahnfleisches (Hellwig et al., 2018). Der Biofilm ist zwar Voraussetzung zur Entstehung einer Parodontitis, reicht aber nicht aus, um die Krankheit zu verursachen (Abusleme et al., 2000). In der supra- und subgingivalen Plaque können bis zu 400 Bakterienarten unterschieden werden (Mira et al., 2017). Dabei kommen Actinomyces-Spezies mit 75 bis <100% in der supra- und 62 bis <100% in der subgingivalen Plaque vor, dies zeigen Studien von Ximénez-Fyvie (Ximenez-Fyvie et al., 2000).

Zu den 400 Bakterienarten zählen unter anderem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Eikenella corrodens* (Ec), *Prevotella intermedia* (Pi), *Prevotella nigrescens* (Pn), *Bacteroides forsythus* (Bf) (neu: *Tannerella forsythia* (Tf)), *Treponema denticola* (Td) und *Streptococcus milleri* (Sm) (Ximenez-Fyvie et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit werden die Probanden auf das Vorhandensein dieser parodontopathogenen Bakterien untersucht. Zur besseren Einteilung der Bakterien nach Pathogenität und Eigenschaften haben Socransky et al. (1998) das sogenannte Komplexmodell entwickelt. Dabei werden 5 Bakterienkomplexe identifiziert, die häufig zusammen auftreten, und diesen Komplexen werden Farben zugewiesen. Der 1. Komplex, auch roter Komplex genannt, besteht aus den Spezies Tf, Pg und Td und ist charakteristisch für die finale Kolonisierungsphase der Parodontitis (Socransky et al., 1998). Neben dem ersten Komplex können weitere 4 Hauptkomplexe beständig beobachtet werden (vgl. Abbildung 2.1). Dabei nimmt die Assoziation zur Parodontitis von rot nach grün ab. Alleine der Nachweis dieser parodontopathogenen Keime reicht jedoch nicht zur Manifestation der Parodontitis aus, sie gelten viel mehr als Risikofaktor zur Entstehung einer Parodontitis (Riep et al., 2008a). Studien zufolge sind parodontopathogene Keime auch bei gesunden Patienten in geringem Ausmaß nachzuweisen (Camelo-Castillo et al., 2015).

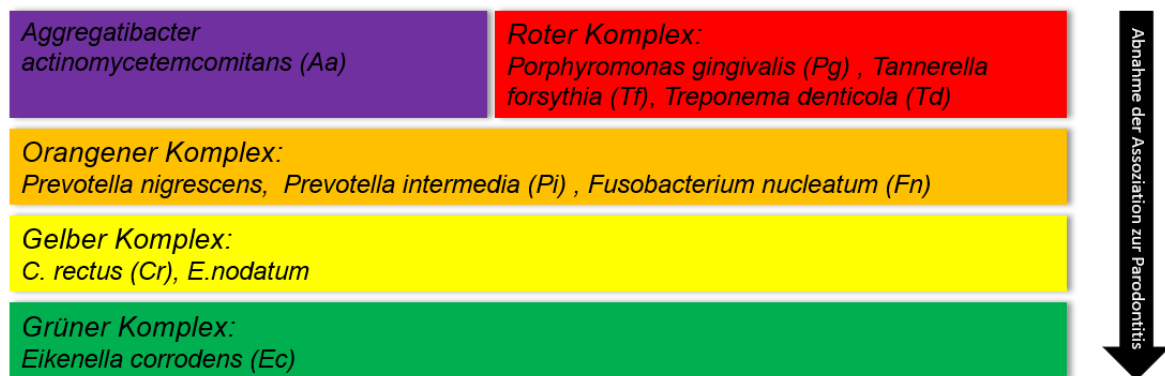


Abbildung 1.1: Übersicht der parodontopathogenen Keimkomplexe nach Socransky, Assoziation zur Parodontitis nimmt von rot nach grün ab (Socransky et al., 1998).

In der gesunden Mundhöhle besteht eine symbiotische Wechselwirkung zwischen den Mikroorganismen des Biofilms und der Immunantwort des Wirtes (Meyle & Chapple, 2000). Verschiebt sich dieses Gleichgewicht durch verschiedene Einflüsse hin zu einer Dysbiose (Ungleichgewicht der Mikroflora), kann bei einem anfälligen Wirt eine Parodontitis entstehen (Hajishengallis, 2014b).

Dabei wird durch die Stoffwechselprodukte und Enzyme der Mikroorganismen sowie der individuellen Immunantwort des Wirtes die Entzündung weiter vorangetrieben. Dies führt letztlich zu einem Abbau von Bindegewebe, Knochen und in weiterer Folge zum Zahnverlust (Jepsen, 2018). Es gibt einige Faktoren, die die parodontale Homöostase maßgeblich beeinflussen können. Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Dysbiose und das Fortschreiten der Parodontitis sind neben Allgemeinerkrankungen wie z.B. Diabetes (Deschner et al., 2011), (Kaur et al., 2009) Adipositas (März & Sigusch, 2019), angeborene oder erworbene Immundefekte (Hajishengallis, 2014a) und Rauchen (Guan et al., 2022). Raucher erkranken dreimal häufiger an einer Parodontitis als Nichtraucher, zudem sprechen Raucher weniger gut auf die Parodontistherapie an und zeigen nur eine halb so große Verbesserung im klinischen Attachment Level und den Taschentiefen (Hajishengallis, 2014b). Unter anderem ist die Parodontitis keine auf die Mundhöhle begrenzte Erkrankung, sondern begünstigt Erkrankungen wie Diabetes, Arthritis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Jepsen, 2018) und steht im Verdacht, weibliche und männliche Unfruchtbarkeit zu begünstigen (Ludovichetti et al., 2021). Ergebnisse einer aktuellen Studie zeigen, dass Parodontitis sogar Einfluss auf den Covid-19 Verlauf haben kann. So treten häufiger Komplikationen auf, welche bis zur Notwendigkeit der künstlichen Beatmung oder sogar zum Tod führen können (Marouf et al., 2021).

1.1.2 Klassifikation von parodontalen Erkrankungen

Ein wichtiger Punkt für die adäquate Diagnose und Behandlung ist die Klassifikation der Parodontitis. Auch für die Wissenschaft ist es wichtig, die Krankheit genau einzuteilen, da so die Entstehung, der Verlauf, die Prävention und die notwendigen Therapiemaßnahmen weiter erforscht werden können (Caton et al., 2018a). Im Sommer 2018 wurde die neue Klassifikation von parodontalen Erkrankungen (vgl. Tabelle 2.1) vorgestellt. Diese umfassen erstmals periimplantäre Erkrankungen und Zustände (vgl. Tabelle 2.2).

In der neuen Klassifikation werden heute 3 Formen der Parodontitis unterschieden, die nekrotisierende Parodontitis, die Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen und die Parodontitis, die nach der älteren Klassifikation von Armitage 1999 in chronisch oder aggressiv unterteilt wurde (Papapanou et al., 2018). Zur Beurteilung des Schweregrades einer Parodontitis dienen die folgenden, in dieser Dissertation angewandten, klinischen Parameter.

Die Anamnese, der radiologische Befund, Blutung auf Sondierung (BOP Bleeding of probing), Taschentiefen (TST) sowie der klinische Attachmentlevel (Clinical Attachment Level CAL) (Walter & Schmidt, 2018). Zur Bestimmung der Taschentiefe wird jeder einzelne Zahn an sechs Stellen (mesiobuccal, buccal, distobuccal, distooral, oral und mesiooral) gemessen. Zur Messung dienen klassische Parodontalsonden oder druckkalibrierte Messinstrumente. Die aufgewendete Kraft soll bei allen Messungen 0,2-0,25 N betragen (Hefti, 1997). Dabei wird vom Rand der Gingiva bis zum Taschenboden gemessen (GC, 2000). Bei Taschentiefen über 3,5 mm sehen die aktuellen Richtlinien eine Therapiebedürftigkeit vor (Micheelis et al., 2008). Da die Gingiva keine feste Struktur darstellt, kann sie im Laufe der einzelnen Therapiephasen variieren (Hefti, 1997). Um die parodontale Destruktion besser zu beurteilen, wird der CAL angegeben. Dieser ist durch einen fixen Referenzpunkt an der Schmelzzementgrenze definiert. Als weiteres Diagnostikum, um Rückschlüsse auf den Entzündungsgrad des Zahnfleisches zu bekommen, dient der BOP. Dabei wird mit einer stumpfen Parodontalsonde (WHO Sonde) der Taschenboden jedes Zahnes sondiert. Blutungen werden dabei notiert und können anschließend prozentual umgerechnet werden. Sondierungsblutungsfreie Zahnfleischtaschen sprechen für einen entzündungsfreien und somit stabilen Zustand des Zahnes (Treven & al, o. J.). Laut der Studie von Niklaus P. Lang et al. haben Zahnfleischtaschen > 5mm eine signifikant höhere Inzidenz eines positiven BOPs (Lang et al., 1986).

Tabelle 1.1: Einteilung der Parodontale Erkrankungen und Zustände (Caton et al., 2018b)

Parodontale Erkrankungen und Zustände										
Parodontale Gesundheit, Gingivale Erkrankungen und Zustände			Parodontitis			Andere das Parodont betreffende Zustände				
Parodontale Gesundheit und gingivale Gesundheit	Gingivitis: Biofilminduziert	Gingivale Erkrankungen: nicht Biofilminduziert	Nekrotisierende parodontale Erkrankungen	Parodontitis	Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen	Systemische Erkrankungen und Zustände mit Einfluss auf das Parodont	Parodontale Abszesse und Endo-Paro- Läsionen	Mukogingivale Deformationen und Zustände	Traumatische okklusale Kräfte	Zahn- und Zahnersatz bezogene Faktoren

Tabelle 1.2: Einteilung der Periimplantäre Erkrankungen und Zustände (Caton et al., 2018b)

Periimplantäre Erkrankungen und Zustände			
Periimplantäre Gesundheit	Periimplantäre Mukositis	Periimplantitis	Periimplantäre Weich- und Hartgewebsdefekte

1.1.3 Epidemiologie der parodontalen Erkrankungen

Wie eingangs erwähnt zählt Parodontitis heute zu einer der häufigsten Erkrankungen in Deutschland (Hierse, 2015). Die 5. Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) zeigt jedoch eine positive Entwicklung in der Abnahme von parodontalen Erkrankungen. In Deutschland weist jeder zweite jüngere Erwachsene (35- bis 44-Jährige) eine Parodontitis, dabei entwickelt jedoch nur jeder zehnte einen schweren Verlauf (Abbildung 2.2). Parodontitis kann sich in jedem Alter manifestieren. Die Prävalenz steigt jedoch mit dem Alter, bei älteren Menschen (75-100 Jährigen) sind sogar neun von zehn Senioren an einer moderaten oder schweren Parodontitis erkrankt (Zahnärztekammern, 2016). Aufgrund des demografischen Wandels wird trotz prozentualer Abnahme der Parodontalerkrankungen in den jeweiligen Altersgruppen der Behandlungsbedarf in Deutschland mit hoher Wahrscheinlichkeit weiter steigen, da parodontale Erkrankungen altersassoziiert sind (vgl. Abbildung 2.2) und die Lebenserwartung der Bevölkerung weiter steigen wird. Dies zeigt die Studie von Schwendicke F. et al., nach welcher der Anteil der über 65- Jährigen im Jahr 2018 22% betrug, wohingegen für das Jahr 2040 ein Anteil von 31% prognostiziert wird (Schwendicke et al., 2018). Unter anderem bleiben immer mehr Zähne im hohen Alter erhalten, welche letztlich die absolute Zahl der Parodontitis gefährdeten Zähne steigern (Frencken et al., 2017).

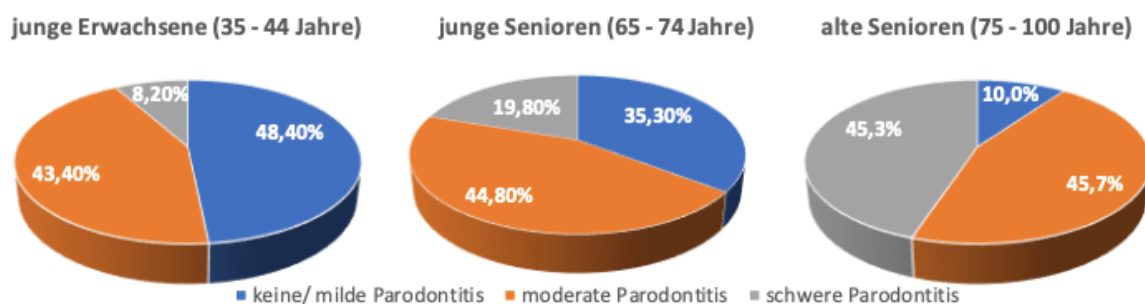


Abbildung 1.2: Parodontitisverteilung nach Alter, modifiziert nach der IV Mund- Gesundheitsstudie 2016 (Bundesvereinigung, 2014), Die Schwere der Erkrankung nimmt ab einem Alter von 75 Jahren verstärkt zu.

1.1.4 Therapie und Nachsorge

Die Parodontitis ist im Gegensatz zur Gingivitis nicht heilbar (Stein & Jervøe-Storm, 2011). Aufgrund des Fehlens einer kurativen Therapie, ist das Ziel der Parodontitistherapie die Anzahl von parodontopathogenen Keimen auf ein Minimum zu reduzieren, um so das Fortschreiten der Krankheit und den damit einhergehenden Verlust von Zähnen zu verhindern. Augenmerk der Therapie liegt auf der Kontrolle der dysbiotischen Biofilme (Dannewitz et al., 2021). Dafür wird eine antiinfektiöse Therapie (AIT) durchgeführt. Die AIT ist ein geschlossenes Verfahren, bei der durch supra- und subgingivale mechanische Reinigung harte und weiche Beläge entfernt werden. Als Hilfsgeräte werden hierfür Handinstrumente und piezoelektrische- oder magnetostruktive Ultraschallinstrumente benutzt (Kebuschull & Henzel, 2014). Nach Durchführung des geschlossenen Verfahrens kann es bei besonders tiefen Taschen ab 6 Millimetern notwendig werden, eine chirurgische Therapie (CPT) durchzuführen. Bei der chirurgischen Therapie kann unter Sicht gearbeitet werden, was eine bessere Reinigung an schwer zugänglichen Stellen ermöglicht. Studien zufolge kommt es nach Durchführung einer Parodontitistherapie pro Patient jährlich zu einer Zahnverlustrate von 0,1 Zähnen. Diese niedrige Zahnverlustrate zeigt auf, dass nach der Parodontitistherapie die Zähne bei der Mehrheit der Patienten bis ins hohe Alter zu erhalten bleiben (Tonetti et al., 2017). Eine weitere unterstützende Maßnahme in der Parodontitistherapie ist die Verwendung von Antiseptika wie Chlorhexidin (CHX), Polyvidon-Iod oder Octenidin, welche die Keimzahlen reduzieren. CHX wird oft während der Hauptbehandlung verwendet, da die Wirkung im aeroben Bakterienmilieu im Vergleich zu anderen Antiseptika am längsten anhält (Karbach & Al-Nawas, 2013). CHX wird eine antibakterielle und Plaque hemmende Wirkung zugeschrieben. Studien zufolge führt die Verwendung während des geschlossenen Verfahrens zu besseren Ergebnissen in den Sondierungstiefen (Costa et al., 2017). In besonders schweren Fällen kann es notwendig sein eine Antibiotikatherapie durchzuführen. Die Antibiotikagabe kann lokal oder systemisch verabreicht werden. Um die Gefahr von Resistenzen gegenüber den angewendeten Antibiotika zu reduzieren, sollte zunächst der Biofilm entfernt und das individuelle Keimspektrum analysiert werden (Beikler et al., 2004) (Beikler T, 2003). Die Nachsorge, welche als unterstützende Parodontitistherapie (UPT) bezeichnet wird, stellt einen weiteren wichtigen Punkt in der modernen Parodontitistherapie dar.

Diese soll den Erfolg der AIT und der ggf. durchgeführten CPT sichern und das Fortschreiten verlangsamen. Nach einem Zeitraum von 3-6 Monaten ist wieder mit einer Vermehrung von parodontopathogenen Keimen zu rechnen, daher sollte die Nachsorge nach Ablauf dieser Zeitspanne beginnen (Wong et al., 1999). Bei der UPT sollte eine Mundhygienekontrolle, supragingivale Reinigung aller Zähne und subgingivaler Instrumentierung von Zähnen mit Sondierungstiefen (ST) > 4 mm und BOP oder ST > 5 mm (Paro, 2021) durchgeführt werden. Bei einer schlechten Mundhygiene kann eine erneute Mundhygieneinstruktion und Motivation erforderlich sein. Studien zeigen, dass die regelmäßige Teilnahme am UPT die Zahnverlustrate um 2 Zähne in 10 Jahren verringert (Esser, 2017). Durch Änderung der Parodontitis-Richtlinien ab Juli 2021 wurde die UPT erstmals in den Behandlungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen, mit dem Ziel, die parodontale Stabilität aufrecht zu erhalten.

1.1.5 Prävention

Die Prävention ist ein wichtiger Bestandteil zur Bekämpfung von Parodontalerkrankungen, da es gegenwärtig keine kurativen Therapien gibt. Der Einfluss der Parodontitis auf die oben genannten Allgemeinerkrankungen (Hezel, 2018) unterstreicht nochmals die Wichtigkeit der Prävention (Tonetti et al., 2017). Dabei gliedert sich die Prävention in eine primäre und eine sekundäre Prävention. Zur primären Prävention zählen alle Maßnahmen, welche der Behandlung und Vorbeugung einer Gingivitis und der Kontrolle von parodontalen Risikofaktoren dienen. Zu den zu minimierenden Risikofaktoren zählen Rauchen, Stress, Adipositas, eine schlechte Mundhygiene und systemische Erkrankungen (Jordan, 2016). Zu den konventionellen Präventionsmaßnahmen in der Zahnarztpraxis zählen die Kontrolle durch den Zahnarzt, regelmäßige professionelle Zahnreinigungen (mit supra- und subgingivaler Plaqueentfernung), Mundhygieneinstruktionen und Motivation sowie eine regelmäßige Fluoridierung. Alle Maßnahmen zielen auf eine Verbesserung der Mundhygiene mit einhergehender Kariesreduktion ab, dazu zählt 2x tägliches Zähneputzen mit Zahnpasta und die Zahnzwischenraumreinigung.

Diese Maßnahmen zielen zwar grundsätzlich auf die Reduzierung der Karieserfahrung ab, dennoch konnten in der DMS V gezeigt werden, dass sie sich auch positiv auf die Morbiditätsdynamik der Parodontitis auswirken. Menschen, die regelmäßig die Präventionsangebote in der Zahnarztpraxis nutzen, erkranken seltener und weniger schwer an Parodontitis (Bundesvereinigung, 2014). Weitere Studien belegen, dass schwere Verlaufsformen der Parodontitis mit einer hohen Karieserfahrung in Zusammenhang stehen (Ziller et al., 2021). Da die Parodontitis als multifaktorielle Erkrankung neben dem Vorhandensein eines Biofilms von vielen Faktoren abhängig ist, wäre eine individuelle Prophylaxe jedes Patienten wünschenswert. Grundlage für die individuelle Prophylaxe sollten der klinische Befund, Lebensstilfaktoren und die Risikobewertung des Einzelnen sein (Tonetti, Chapple, et al., 2015). Die professionelle Plaqueentfernung als alleinige präventive Maßnahme führt laut Tonetti et al. nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Nur mit Aufklärung und Verhaltensänderung bei der häuslichen Mundhygiene können die gewünschten Ergebnisse erzielt werden (Tonetti, Chapple, et al., 2015). In Deutschland kann lediglich 1% der Bevölkerung die Krankheit Parodontitis richtig einordnen. Zwei Drittel der Befragten nahmen an, dass Zähneputzen der Okklusalfächen die wichtigste präventive Maßnahme sei (Jordan, 2016). Dies zeigt, dass vor allem in der Aufklärung noch Defizite zu beseitigen sind. Besondere Aufmerksamkeit sollte Patienten, die Risikogruppen angehören, geschenkt werden. Wichtig ist, diese engmaschig zur zahnärztlichen Kontrolle einzubestellen und über ihr deutlich erhöhtes Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken, zu informieren (Tonetti, Chapple, et al., 2015). Ein frühes Anzeichen für ein erhöhtes Risiko an Parodontitis zu erkranken ist das Zahnfleischbluten. Hier sollten Zahnärzte und Gesundheitskampagnen auf diesen Umstand aufmerksam machen, um eine frühzeitige professionelle Therapie einleiten zu können (Tonetti, Chapple, et al., 2015). Durch Änderung der Parodontitis Richtlinie wurde ein erster Schritt für die Aufklärung getan, da Aufklärungsgespräche für die Parodontitisbehandlung abrechenbar sind. Erhofft wird, dass durch eine gute Aufklärung die Mitarbeit und Bereitschaft, eine Parodontitisbehandlung durchführen zu lassen, gesteigert wird. Als Sekundärprävention werden professionelle Maßnahmen nach Beendigung der Parodontitistherapie und zur Eindämmung des dentalen Biofilms bezeichnet. Hiermit soll eine Sicherung des Behandlungserfolges erreicht werden (Tonetti, Eickholz, et al., 2015).

1.2 Immunsystem

1.2.1 Bedeutung des Immunsystems bei parodontalen Erkrankungen

Parodontalpathogene Keime sind wie eingangs erwähnt essenziell für die Entstehung einer Dysbiose, dennoch gibt es Menschen die positiv auf diese Keime getestet sind, aber keine Parodontitis ausbilden (Riep et al., 2008b). Vielmehr ist hier die individuelle Immunreaktion des Einzelnen die entscheidende Stellgröße für die Krankheitsentstehung und Progression (Xu et al., 2021). Als Immunsystem wird das Abwehrsystem des Menschen bezeichnet. Es wird zwischen dem angeborenen Immunsystem und dem adaptiven Immunsystem unterschieden. Als erste Schutzbarriere dienen anatomische und chemische Barrieren wie die Mundschleimhaut, das Atemepithel und der pH-Wert. Sollten dennoch Krankheitserreger diese Barrieren überwinden, wird eine zellvermittelte Abwehr durch Phagozytose gestartet und das Komplementsystem aktiviert. Hauptakteure des angeborenen Immunsystems sind Neutrophile, Makrophagen und dendritische Zellen sowie weitere Zellen, die Erreger abtöten und phagozytieren können. Reicht das angeborene Immunsystem nicht aus um die Erreger zu bekämpfen, wird das adaptive Immunsystem aktiviert. Zur adaptiven Immunabwehr, welche weitaus langsamer reagiert als das angeborene Immunsystem, gehört vor allem die spezifische Bildung von Antikörpern. Hauptakteure sind hier T- und B-Lymphozyten, die sich gezielt gegen spezifische Antigene richten. Diese können ein Immungedächtnis ausbilden, um die Erreger bei einem erneuten Angriff sofort bekämpfen zu können (Murphy et al., 2018). Dabei können sich B-Zellen in Plasmazellen verwandeln und Antikörper produzieren. Neben der Funktion Antikörper zu bilden sind B- Zellen in der Lage Antigene zu präsentieren und so T- Zellen zu aktivieren. T –Zellen sind für die zellvermittelte Immunantwort, sowie Erkennung von Antigenen die ihnen präsentiert werden zuständig (Kinane et al., 2017). Gelingt es dem Immunsystem nicht die pathogenen Mikroorganismen ausreichend zu dezimieren, kommt es zu einer chronischen Infektion (Murphy et al., 2018). Zur Aktivierung des Immunsystems muss zuerst ein auslösender Reiz vorliegen, im Fall der Parodontitis ist der auslösende Reiz der Biofilm. Zur Abwehr der parodontopathogenen Bakterien im Biofilm wird zunächst das angeborene Immunsystem aktiviert, dieses leitet eine entzündliche Abwehrreaktion ein (Schütt & Baehr, 2012). Die Bakterien setzen Endo- und Exotoxine, z.B. Lipopolysaccharide (LPS) frei, welche durch das Saumepithel diffundieren. Durch Ausschüttung der Endo- und Exotoxine werden ansässige Makrophagen zur Sekretion von Zytokinen, insbesondere von Interleukin-1 und 6 (IL-1, IL-6) sowie dem Tumornekrosefaktor (TNF- α) aktiviert.

Die Interleukine IL-1, IL-6 und TNF- α bewirken eine Osteoklastenaktivität, was zu einer Knochendestruktion führt (Graves, 2018). Die Synthese von Prostaglandinen durch Makrophagen und Leukotrienen, die unter anderem von Mastzellen und Granulozyten gebildet werden, erhöhen die Gefäßpermeabilität, was zu einer verstärkten Wanderung von Leukozyten ins Saumepithel führt (Chemotaxis). Das Ausmaß der parodontalen Entzündungsantwort wird durch das Verhältnis pro- und anti-entzündlicher Zytokine bestimmt. In welchem Rahmen eine Immunantwort abläuft ist auch genetisch festgelegt und durch unterschiedliche Polymorphismen in den Genen variabel (Schütt & Baehr, 2012). Die meisten Gewebsschäden sind somit auf die Immunreaktion des Wirtes gegen die parodontalpathogenen Keime zurückzuführen. So kann eine starke adaptive Immunreaktion parodontalpathogene Erreger eliminieren, aber auch die Gewebsschäden verschlimmern (Xu et al., 2021). Mit diesem Hintergrund wurden für diese Arbeit Polymorphismen ausgewählt, die in Bereichen von relevanten Immungenen liegen. Im weiteren Verlauf der Arbeit wird die Rolle der Gene in den ausgewählten Bereichen, auf denen die SNPs, liegen erläutert.

1.2.2 Toll-like Rezeptoren

Toll-like Rezeptoren (TLR) stellen eine Schlüsselkomponente des angeborenen Abwehrsystems dar. Sie gehören den sogenannten PRRs (Pattern Recognition Receptors) an, einer wichtigen Familie der Mustererkennungsrezeptoren. Diese können PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) erkennen und dem Wirt das Vorliegen einer Infektion signalisieren. PAMPs sind Strukturen, die auf oder in Krankheitserregern vorkommen (Murphy et al., 2018). TLR besitzen eine membrandurchspannende Domäne und eine extrazelluläre Region, welche aus leucinreichen Wiederholungen (leucinrich repeat, LRR) bestehen. An der LRR findet die Bindung der jeweiligen Liganden statt. Nach Ausbildung eines Dimers oder Konformationsänderung des Dimers wird der TLR aktiviert.

Je nach TLR können unterschiedliche Liganden gebunden werden, was in weiterer Folge eine Produktion von Zytokinen bewirken kann und das angeborene Immunsystem aktiviert (Kaisho & Akira, 2002).

Bis heute wurden elf verschiedene TLR Moleküle im menschlichen parodontalen Gewebe identifiziert (Cekici et al., 2014). Die TLR 1, 2, 4, 5 und 6 sind beim Menschen auf der Zelloberfläche von Abwehrzellen zu finden, wobei TLR 3, 7, 8 und 9 an der endosomalen Membran zu finden sind (Tominari et al., 2022). TLR können Lipopolysaccharide, virale oder bakterielle RNA und DNA, Lipoproteine und Peptidglykane erkennen (Uehara & Takada, 2007). In einigen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen TLR Polymorphismen und dem Risiko, an Parodontitis zu erkranken, untersucht.

1.2.3 HLA Rezeptoren

Humane Leukozytenantigene, kurz HLA, genannt, sind eine Gruppe von Genen, welche auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und für die Steuerung des Immunsystems wichtig sind. Bei anderen Wirbeltieren werden diese als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC Major Histocompatibility Complex) bezeichnet. Ihre Aufgabe ist die Erkennung von körpereigenen oder körperfremden Strukturen. Das HLA System kann in 2 Klassen eingeteilt werden, Klasse I enthält die HLA- Merkmale A, B und C und Klasse II die Merkmale DR, DQ und DP. HLA Moleküle der Klasse I befinden sich auf allen Zellen, außer auf Erythrozyten, wohingegen die HLA Klasse II nur auf antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen, Monozyten/ Makrophagen und B- Zellen vorkommt. HLA der Klasse I bestehen aus einer α -Kette und einem β 2-Mikroglobulin dieses wird auf Chromosom 15 kodiert. Sie besitzen eine Bindungsstelle für CD8+-T-Zellen, diese präsentieren Peptide, welche aus ca. 8-10 Aminosäuren bestehen. An der Bindungsstelle der HLA Klasse II, welche aus einer α - und β -Kette besteht, können längere Peptide (12-25 Aminosäuren) den CD4+-T-Helferzellen präsentiert werden. Dadurch wird es dem Immunsystem ermöglicht, zwischen körperfremden und körpereigenen Peptiden zu unterscheiden und letztlich eine Immunantwort auszulösen (Bröker et al., 2019). Das häufige Auftreten von unterschiedlichen Polymorphismen im HLA System, führt zu unterschiedlicher Bindungsfähigkeit der Peptide, was zu einer individuellen Immunreaktion und letztlich zu einer unterschiedlichen Anfälligkeit für Infektionskrankheiten oder Ansprechbarkeit auf Antigene führt (Stein et al., 2009). Studien zeigen bei mehr als 40 Erkrankungen HLA Assoziationen (Wegener, 1994), dazu zählen Narkolepsie (Thorsby, 1997), Diabetes mellitus (Dorman & Bunker, 2000) und Morbus Bechterew (Thorsby, 1997).

Besonders wichtig sind die HLA Merkmale bei Organ- und Stammzelltransplantationen, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern. Auch eine Korrelation zwischen Parodontitis und HLA Polymorphismen wurde in einigen Studien untersucht. Die Meta-Analyse von Dr. Jamal M. Stein et al. zeigt, dass die aggressive Parodontitis bei Kaukasiern mit HLA-A9 und -B15 assoziiert ist (Stein et al., 2009). Andere Studien konnten ein gehäuftes Auftreten des HLA-A9 Polymorphismus bei der rasch fortschreitenden Parodontitis nicht bestätigen. Die unterschiedlichen HLA- Frequenzen können laut der Studie durch Geschlechtsunterschiede zustanden kommen. Dies ist bereits bei anderen Erkrankungen mit HLA- Assoziation wie Psoriasis bekannt (Reichert et al., 2000). Neueste Studien zeigen, dass das HLA System der Klasse I eine entscheidende Rolle bei der Immunantwort für Covid-19 spielt (Shkurnikov et al., 2021).

1.3 Genetik

1.3.1 Polymorphismen

Der genetische Beitrag für ein erhöhtes Parodontitisrisiko wird, laut neuesten Studien, auf bis zu 50% geschätzt (Jepsen, 2018). Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf Polymorphismen gelegt, die für das Immunsystem eine entscheidende Rolle spielen (Brodzikowska et al., 2019a). Treten Genvariationen innerhalb einer Population mit einem Prozentsatz von >1% in der Bevölkerung auf, so wird von einem Polymorphismus gesprochen. Bei Genvariationen, die unter 1% in der Bevölkerung auftreten wird von einer Mutation gesprochen (Gressner & Arndt, 2019). Es gibt 3 Arten von Sequenzvariationen, die sogenannten SNP (Single Nucleotid Polymorphismen), die Insertions- oder Deletionspolymorphismen und die Multiplikationen.

Diese Veränderungen können zu einer Funktionsänderung, Funktionsverlust oder Variation der Expression des betreffenden Genes führen (Bundesgesundheitsbl, 2004). Bei den SNPs handelt es sich um einen Austausch eines Nukleotids im DNA-Molekül. Der häufigste Austausch bei SNPs erfolgt durch den Austausch von Cytosin durch Thymin. Cytosin kann durch Methylierung in 5-Methylcytosin umgewandelt werden, welches dann durch Desaminierung zu Thymin wird. SNPs können in kodierten sowie nicht kodierten Bereichen auftreten. DNA Polymorphismen lassen sich mittels Restriktion, allelspezifischer PCR oder Sequenzierung darstellen (vgl. Kapitel 3).

In den Datenbanken der National Center for Biotechnology Information (NCBI) werden alle bekannten menschlichen DNA Polymorphismen gesammelt und in der dbSNP-Datenbank frei zugänglich (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) zur Verfügung gestellt. Im Zusammenhang mit der Parodontitis sind Polymorphismen, die Bezug auf das Immunsystem nehmen von großer Bedeutung (Brodzikowska et al., 2019b). Die bekanntesten Polymorphismen in Bezug auf Parodontitis sind Polymorphismen die für Interleukin IL-1 kodieren. IL-1 ist an einer Reihe von Entzündungsreaktionen beteiligt. Ein Polymorphismus dort gilt als proinflammatorischer potenzieller Risikofaktor und kann die Anfälligkeit und den Verlauf für eine Parodontitis beeinflussen (Brodzikowska et al., 2019b).

1.4 Zielsetzung der Studie

In der vorliegenden Arbeit soll die Frequenz ausgewählter SNPs auf den Toll-like Rezeptoren und HLA Rezeptoren bei Parodontitispatienten im Vergleich zur europäischen Normalbevölkerung analysiert werden. Hierzu wurden SNPs entlang der gesamten Chromosomenabschnitte ausgewählt und PCR-basierte Tests designt. Aus den einzelnen Ergebnissen sollen dann soweit möglich Haplotypen rekonstruiert werden. Die Fragestellung ist, ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SNPs bei Parodontitispatienten im Vergleich zur Normalverteilung in Europa vorliegt. Die ausgewählten SNPs sollten in der europäischen Bevölkerung eine Frequenz von mind. 30% für das seltenere Allel aufweisen
Arbeitshypothese:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Frequenzverteilung der ausgewählten SNPs und dem Risiko oder dem Verlauf einer Parodontitis (Jepsen et al., 2018).

2 Material & Methode

2.1 Studiendesign

Die der Auswertung zugrunde liegenden klinischen Daten und Proben wurden im Rahmen einer Longitudinalstudie des UKM Münster in den Jahren von 2001 bis 2005 gewonnen. Unter der Studiennummer 1VB wurde am 12.06.2001 von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe ihr positives Votum zur Ausführung der Studie erteilt.

2.2 Patientenkollektiv

Die DNA-Proben stammen von 135 Patienten, die in der Poliklinik für Parodontologie und Zahnerhaltung des UKM Münster behandelt wurden. Der komplette Datensatz über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren ist für 70 Patienten vorhanden, die anderen sind aus verschiedenen Gründen vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Bei allen Patienten wurde eine chronische oder aggressive Parodontitis nach der Klassifikation von Armitage 1999 (vgl. hierzu Kapitel 2.1.2) diagnostiziert. Die Diagnose basiert auf drei Faktoren der zahnmedizinischen Vergangenheit, klinischer Parameter (BOP, TST) sowie radiologischen Bildern des alveolaren Knochenverlustes. Des Weiteren wurden das Alter, Geschlecht und der Raucherstatus notiert. Die statistische Auswertung wurde von der Statistikfirma punkt05 Statistikberatung (Life Science Center, Düsseldorf) übernommen.

2.2.1 Einschlusskriterien

Für das Patientenkollektiv galten folgende zu erfüllende Kriterien:

- Alter (6-80 Jahre)
- Diagnose einer chronischen oder aggressiven Parodontitis
- Kein Verwandtschaftsgrad der Patienten untereinander

2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten folgende Punkte:

- erhöhtes Risiko einer infektiösen Endokarditis
- Bestehende oder in der Vergangenheit vorhandene infektiöse Krankheiten (Bsp. HIV)
- Bestehende Krankheiten, welche eine regelmäßige intravenöse Antibiotikaphylaxe erfordern
- Eine Antibiotikatherapie in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn
- Dialysepatienten
- Medikamentöse Therapie die immunologische Parameter beeinflusst
- Genetische und erworbene Blutkrankheiten
- Schwangerschaft oder Stillzeit während der Studie

- Mentale und physische Erkrankungen

2.3 klinische Daten

Zu den erhobenen klinischen Parametern zählen:

- Blutung auf Sondierung (BOP)
- Taschentiefe (TST) an sechs Seiten des Zahnes (mesiobuccal, buccal, distobuccal, mesiolingual, lingual, distolingual)
- PCR-Test der acht parodontal relevanten Spezies (*Aa*, *Pg*, *Ec*, *Pi*, *Pn*, *Tf*, *Td* und *Sm*)
- Extraktion von 10 ml peripheren Blutes zur DNA Gewinnung
- Die Blutung auf Sondierung, die Taschentiefe und die PCR-Tests der acht parodontal relevanten Spezies wurden bei den Langzeitpatienten in einem Behandlungszeitraum von 2 Jahren in 4 Sitzungen erneut aufgenommen.

2.4 Molekularbiologische Methoden

2.4.1 DNA Isolation aus EDTA- Vollblut

- 1) 10 ml EDTA-Blut in ein 50 ml Flacon-Tube geben und mit 4°C kaltem Lysis- Puffer (155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃, 0,1 mM EDTA) auf 50 ml auffüllen. Flacon-Tube für 15 Minuten auf Eis inkubieren und schwenken.
- 2) Zellen abzentrifugieren 15 min bei 4°C mit 1000 rpm zentrifugiert (Centrifuge 5415 D Eppendorf), Überstand verwerfen.
- 3) Pellet in 1 ml Lysis-Puffer resuspendieren und mit Lysis-Puffer auf 30 ml auffüllen, Probe mehrmals schwenken, 5 min auf Eis inkubieren und zentrifugieren (15 Minuten bei 4°C mit 1000 rpm), Überstand absaugen und verwerfen.
- 4) Zum Lymphozytenpellet in folgender Reihenfolge hinzu pipettieren:
 - 250 µl SDS (Natriumdodecylsulfat) 20%
 - 25 µl Proteineinase K 10 mg/ml (auf Eis auftauen)
 - 5 ml SE Puffer (75 mM NaCl, 25 mM EDTA)
- 5) Mischung vortexen und über Nacht bei 55°C im Wasserbad inkubieren.
- 6) 1,5 ml 5 M NaCl hinzugeben, vortexen, 30 min im Kühlschrank inkubieren.

- 7) Abzentrifugieren der Zelltrümmer 20 Minuten bei 4°C mit 4500 rpm ohne Bremse
- 8) Überstand in neues 50 ml Flacon-Tube Zugabe von 4°C abs. EtOH mit zweifachem Volumen, dabei schwenken.
- 9) Weiteres Vorgehen in Abhängigkeit vom Ergebnis:
 - a) DNA fällt als weißer Faden aus, Faden mit einer Pipettenspitze in ein Eppendorf-Cup mit Schraubverschluss überführen, mit 1 ml 4°C kaltem 70%tigem EtOH waschen und zentrifugieren (10 min mit 14000 rpm), EtOH abziehen.
 - b) DNA wird nicht sichtbar, zentrifugieren (5 min bei 3500 rpm), Überstand verwerfen, Pellet mit 1 ml 70%igem EtOH in Eppendorf-Cup mit Schraubverschluss überführen, abzentrifugieren (10 min mit 14000 rpm), EtOH verwerfen.
- 10) DNA-Pellet bei Raumtemperatur im offenen Gefäß trocknen lassen, DNA- Pellet in 500 µl 1xTE-Puffer oder doppelt destilliertem Wasser lösen, Lagerung der DNA bei 4°C

2.4.2 Polymerase Kettenreaktion und allelspezifische PCR

Standard PCR- Ansatz mit einem Gesamtvolumen von 25 µl:

Tabelle 2.1: Zusammensetzung des PCR Ansatzes für ein Gesamtvolumen von 25 µl

Ansatz	25 µl
10x Puffer	2,5 µl (Qiagen, Hilden DE)
Primer F (10 pmol/µl)	1 µl (Eurofins MWG Synthesis)
Primer R (10 pmol/µl)	1 µl (Eurofins MWG Synthesis)
H ₂ O _{nuclease free}	17,3 µl
dNTP 25 pmol/µl	1 µl (Quiagen, Hilden DE)
Taq (5 U/µl)	0,2 µl (Qiagen, Hilden DE)
DNA	2 µl

Bei jeder PCR wurde eine Negativkontrolle ohne Target sowie eine Positivkontrolle von Typstämmen mitgeführt.

Ablauf Standard PCR-Protokoll:

Das Standard PCR Protokoll mit den physikalischen Parametern der drei Einzelphasen kann Tabelle 3.2 entnommen werden.

Tabelle 2.2: Standard PCR Protokoll

Phase	Temperaturbereich	Zeit
Denaturierung	95°C	3 min
Denaturierung	95°C	20 sec
Anneling	55°C	20 sec
Elongation	72°C	45 sec
Ende	12°C	

Durchführung im Thermocycler (S1000 Thermal Cycler BIO RAD, Düsseldorf, Deutschland).
Abhängig von den gewünschten Replikationsstellen werden verschiedene Primerpaare verwendet, welche in der Tabelle 3.3 aufgelistet sind.

Tabelle 2.3: Übersicht der verwendeten Primer

Chromosom / SNP	Primer F	Primer R	Anneling-Temperatur
Chr. 9.1 rs496892	CAGACAGTCTATAGCAGGAG	CCCAACTCCTGGACTGCATG	60° C + MgCl ₂
Chr. 9.2 rs1333042	ATTTGAGTAGACAGCCAACC	CAAGCAACAGATATGCTGGC	55° C + MgCl ₂
Chr. 9.3 rs2891168	AAAGATGTCCTGTTGGGAC	CCAGTTAATGTTTCTAAGAC	55°C + Mg Cl ₂
Chr. 9.4 rs1333048	GGCTTGCTGACTCTGAAGATC	GAGGAATGACAGTAGGGTA	55°C + MgCl ₂
Chr. 9.5 rs1333045	TACTGTGTTTGCCTAACTCC	TAACTGCCTGTCTTGTAG	60° C
Chr. 6.0 rs486416	CGCATGGTCAAACACCACTG	CTGGGCTGAGAAGTGTC	55° C
Chr. 6.2 rs537160	CAACGATCCTGCTGTTTCAGC	AAACGCTTTATAATCTCGCC	60°C + MgCl ₂

Chr. 6.4 rs6474	CAATCCAGGTCCTGGAAGC	CACAGAACTCCTGGGTCAGC	65°C
Chr. 6.5 rs539689	GAGTCCCAACAGTCCACCTC	GGCAAGGCCAAGATCAC	55° C+ MgCl ₂
Chr. 6.6 rs805304	GTTCTGSGGTCTACGAAGCG	GTCCTTGTGTAGGCGAGCTC	60°C + MgCl ₂

Allelspezifische PCR

Bei Chromosom 6.1 wurde eine sogenannte allelspezifische PCR, auch allelspezifische Amplifikation (ASA) genannt, durchgeführt. Sie ist ein direktes Nachweisverfahren von Mutationen, die einzelne Basenveränderungen nachweist. Hierbei werden sequenzspezifische Primer eingesetzt, die eine Amplifikation nur zulassen, wenn das passende Allel im DNA Abschnitt enthalten ist. Dabei unterscheiden sich die beiden Primer lediglich in der letzten Base in 3'-Richtung und werden in zwei getrennten PCR-Reaktionen eingesetzt (Mülhardt, 2013).

Der Genotyp des SNPs lässt sich dann in der anschließenden Gelelektrophorese direkt bestimmen, somit ist keine Restriktion mehr notwendig. Für Chromosom 6.1 werden zwei Primer rückwärts (G/T) und ein Primer vorwärts (F2) verwendet (vgl. Tabelle 3.4).

Tabelle 2.4: Verwendete Primer Chromosom 6.1

SNP (rs605203)	Primer F	Primer R	Anneling- Temperatur
Chr. 6.1(G) Chr. 6.1(T)		AAACGCTTTATAATCTCGCC AAACGCTTTATAATCTCGCA	60°C + MgCl ₂
Chr. 6.1 (F2)	GCACCTGTAATCCTGGCTAC		

2.4.3 Gelelektrophorese

Als Standard wurden 1,5% Agarosegele mit TBE-Puffergemisch (Trias Borat- EDTA Puffer) und Ladepuffer mit 30% Glycerin und Bromphenolblau verwendet. Als Farbstoff wurden Midori Green Advanced DNA Strain hinzugefügt.

Bei der PCR- Kontrolle wurde eine Spannung von 160 V für 45 min angelegt (PowerPac Basic Power Supply der Firma Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland). Die Auswertung des Gelbildes erfolgte mittels eines UV-Gelbilddokumentationsgeräts (Gel Doc XR System, Bio-Rad Laboratories GmbH, München, Deutschland / E-Box CX5, VILBER LOURMAT Deutschland GmbH, Eberhardzell, Deutschland).

2.4.4 Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus

Wenn der Polymorphismus in der Erkennungssequenz eine Restriktionsenzym liegt, können die Allele nach der Restriktion durch ihre unterschiedliche Größe im Gel identifiziert werden.

Restriktionsansatz mit einem Gesamtvolumen von 25 µl:

- 10x Restriktionspuffer 2,5 µl (Quiagen, Hilden DE)
- Restriktionsenzym 0,5 µl (NEW ENGLAND Biolabs USA Thermo Scientific)
- H₂O 12 µl
- PCR Produkt 10 µl

Tabelle 2.5: Agarose-Gel Konzentration mit angelegter Spannung (V) und Zeit (min.)

SNP	Agarose-Gel Konzentration	Spannung	Zeit	Enzym
Chr.9.1 rs496892	2,5%	140V	45min	Nhel
Chr.9.2 rs1333042	2,5%	160V	45min	Sdul
Chr.9.3 rs2891168	3% Phor	160V	45min	Hin1l
Chr. 9.4 rs1333048	2,5%	160V	45min	Dral
Chr. 9.5 rs1333045	2,5%	140V	45min	Mval
Chr. 6.0 rs486416	2,5%	140V	45min	Psyl(Th111l)
Chr. 6.1 rs605203	2,5%	140V	50min	
Chr. 6.2 rs537160	2,5% Phor	140V	45min	Alul
Chr.6.4 rs6474	1,5%	140V	50min	Bfal
Chr. 6.5 rs539689	2,5%	140V	45min	Satl
Chr.6.6 rs805304	2,5%	140V	45min	Mnl1

2.5 Konstruktion der Haplotypen

Als Haplotyp werden Nukleotidsequenzen bezeichnet, die eine Kopplungsgruppe darstellen, welche aus mehreren Allelen bestehen. Dabei liegen die Gene auf demselben Chromosom. Diese Variationen können Abfolgen mehrerer SNPs sein und sind individuen-, populations- oder artspezifisch. SNPs können dabei als genetische Marker für Verwandtschaftsverhältnisse oder die genetische Prädisposition zur Ausbildung verschiedener Krankheiten genutzt werden.

- Ziel dieser Arbeit ist es, Haplotypen für die Immunloci auf Chromosom 6 und 9 zu konstruieren, um sie mit der genetischen Prädisposition zur Ausbildung einer chronischen oder akuten Parodontitis zu assoziieren. Hierfür kann auf einen 3-Generationen Stammbaum zurückgegriffen werden, bei dem die Verwandtschaftsverhältnisse eindeutig geklärt sind (Vgl. Abb. 3.1 und 3.2).

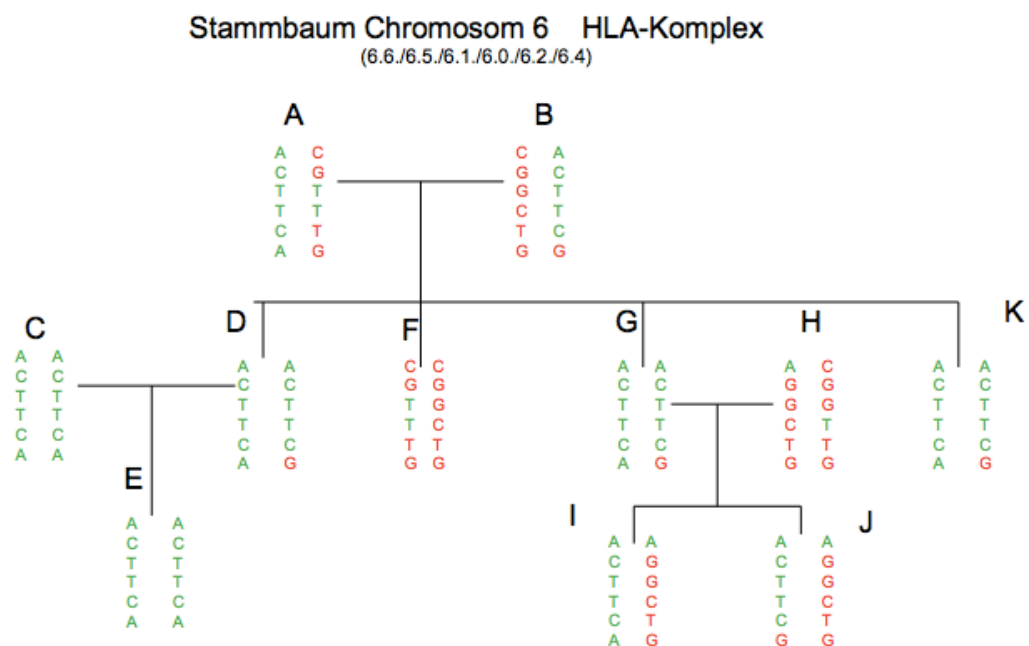


Abbildung 2.1: Stammbaum HLA Komplex auf Chromosom 6

Stammbaum Chromosom 9 (9.1./9.3./9.2./9.5./9.4)

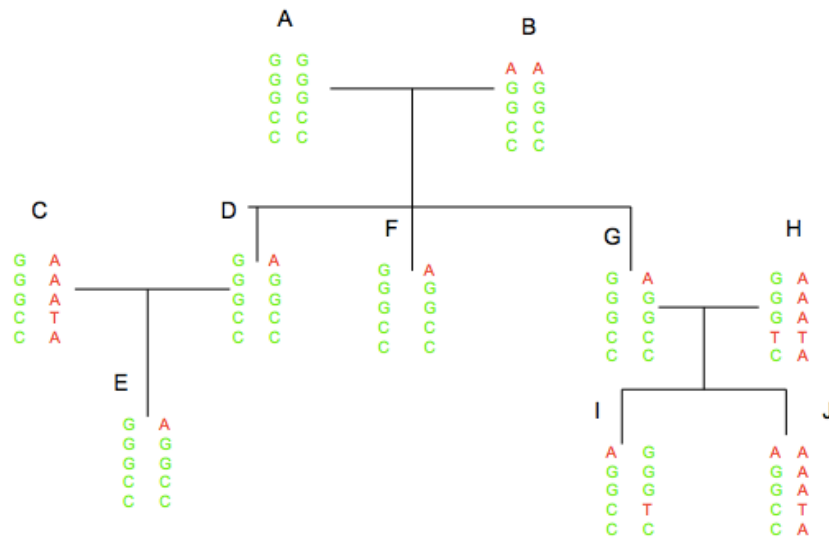


Abbildung 2.2: Stammbaum Chromosom 9

2.6 Datenauswertung und statistische Analyse

Grundlage der Arbeit sind die Patientendaten, welche im Rahmen, einer in Münster durchgeführten Longitudinalstudie erhoben wurden. Den Patienten wurde zur Einhaltung der Datenschutzrichtlinien ein Patientencode zugewiesen und in tabellarischer Form zusammengefasst. Als Bearbeitungsprogramm wurde Office Excel für Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, W.A., U.S.A.) verwendet. Die statistische Berechnung der aufgenommenen Daten wurden von der Statistikfirma punkt05 Statistikberatung Düsseldorf von Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Waßenberg durchgeführt. Hierfür wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics for Macintosh v28.0.1.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.1.0. Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Zur Auswertung der Genotypen wurde diesen ein Code zugewiesen. Dabei entspricht der Code 11 Homozygot major Allel, Code 12 heterozygot, 22 Homozygot minor Allel. Wie eingangs erwähnt, sind von den 135 Patienten 70 Patienten mindestens zwei Jahre lang zur Therapie erschienen. Die im Folgenden aufgeführten Auswertungen sind für beide Patientengruppen durchgeführt worden, wobei für die Langzeitpatienten die Auswertung zusätzlich im Hinblick auf den Therapieverlauf erfolgte. Zunächst wurde eine deskriptive Beschreibung beider Patientengruppen durchgeführt.

Bei der Bakterienbesiedlung sowie den untersuchten Polymorphismen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. In der Analyse des Alters, der Taschentiefe und dem Blutungsindex wurden der Mittelwert, Minimum, Maximum sowie die Standardabweichung angegeben. Weiterführend wurden die Polymorphismen mit ihren drei Erscheinungsformen Heterozygot, Homozygot major Allel und Homozygot minor Allel in Bezug zu der Bakterienbesiedlung sowie der TST und dem BOP gesetzt. Bei Chromosom 9 wurden 5 Polymorphismen (rs496892, rs1333042, rs2891168, rs1333048, rs1333045) und bei Chromosom 6 wurden 6 Polymorphismen (rs 486416, rs 605203, rs 537160, rs 6474, rs539689, rs 805304) untersucht. Bei den Frequenzen der 70 Langzeitpatienten wurde zusätzlich ausgewertet, ob es Unterschiede im Therapieverlauf gibt. Da die Verteilung von BOP und TST im Vergleich zur Normalverteilung signifikant abweicht, wurden zur Auswertung non-parametrische Tests angewendet. Da es sich bei positivem BOP und hohen TST-Werten um klassische Parodontitisanzeichen handelt, konnte von einer Abweichung zur Normalverteilung ausgegangen werden. Hierbei wurden nicht mehr die konkreten Mittelwerte, sondern die Höhe der Werte miteinander verglichen. Aufgrund der Abweichung von der Normalverteilung wurde als non parametrischer Test der Kruska Wallis Test angewendet, mit welchem im Rahmen einer Varianzanalyse überprüft wurde, ob unabhängige Stichproben einer gemeinsamen Population entstammen. Im Vergleich zum Mann-Whitney-U Test kann mit dem Kruska Wallis Test ein Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen erstellt werden. Mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests wurde ein Bezug zwischen den SNPs und dem Vorkommen bestimmter Bakterien vorgenommen. Hierzu wurde eine Nullhypothese aufgestellt, welche die eigentlich zu untersuchende Hypothese negiert. Es wurde also zunächst davon ausgegangen, dass es keinen Zusammenhang zwischen den SNPs und dem Auftreten bestimmter Bakterien gibt. Die Wiederlegung der Nullhypothese bestätigt somit einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten bestimmter SNPs und den Bakterien im Vergleich zu einer weiteren Population. Dieser statistisch signifikante Unterschied ist ab einem p-Wert von $p \leq 0,05$ gegeben. Der p-Wert dient somit in allen Untersuchungen als ausschlaggebendes Kriterium. Da es beim mehrfachen Testen innerhalb einer Population zur Alphafehler Kumulierung kommen kann, wurde für alle Untersuchungen bei denen ein p-Wert von $p \leq 0,05$ ermittelt wurde, eine Bonferronikorrektur durchgeführt, um den Fehler durch die Alphafehler Kumulierung zu neutralisieren.

3 Ergebnisse der statistischen Auswertung

3.1 Ergebnisse der Deskriptiven Auswertung

Die Studienpopulation besteht aus 135 Patienten, welche an der Studie des Universitätsklinikums Münster teilnahmen. Davon waren 70 Patienten Langzeitpatienten, die über einen Zeitraum von 2 Jahren in 4 Sitzungen untersucht wurden. Alle Studienteilnehmer litten unter einer chronischen oder aggressiven Parodontitis. Die Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die Altersstruktur, das Geschlecht, den Risikofaktor Rauchen, sowie die durchschnittliche Anzahl der Zähne für die gesamte Studiengruppe und die Gruppe der Langzeitpatienten. Der Raucherstatus liegt nur für die Langzeitpatienten vollständig vor und kann daher nicht für alle Patienten dargestellt werden.

Tabelle 3.1: Deskriptive Beschreibung aller Patienten und der Langzeitpatienten

	alle Patienten	Langzeitpatienten
Anzahl gesamt	135	70
männlich	42 (31,1%)	22 (31,45%)
weiblich	93 (68,9%)	48 (68,60%)
Altersdurchschnitt	47,59	48,83
Raucher	/	93 (33,20%)
Nichtraucher	/	187 (66,80%)
Anzahl der Zähne	23,53	23,55

Tabelle 4.2 zeigt das Vorkommen der einzelnen Bakterien bei allen Studienteilnehmern und bei den Langzeitpatienten. Bei den 135 Patienten konnten bei 4 Patienten die Bakterien nicht bestimmt werden. Daher bezieht sich die relative Häufigkeit hier auf 131 Patienten. In der Spalte der Langzeitpatienten stehen jeweils vier Werte, welche die einzelnen Therapiephasen 1-4 darstellen. Zusätzlich sind die Daten der Langzeitpatienten in Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Prozentuale Verteilung des Bakterienaufkommens für alle Patienten, bei den Langzeitpatienten wurden das Bakterienaufkommen in jeder der vier Sitzungen neu ermittelt, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *C. rectus* (Cr), *Enodatum*, *Eikenella corrodens* (Es)

Bakterien	Alle Patienten	Langzeitpatienten
Aa	28 (21,4%)	15 (21,4%)
		8 (11,4%)
		13 (18,6%)
		13 (18,6%)
Pg	89 (67,9%)	46 (65,7%)
		24 (34,3%)
		32 (45,7%)
		32 (45,7%)
Ec	102 (77,9%)	56 (80%)
		55 (78,6%)
		61 (87,1%)
		68 (97,1%)
Pi	76 (58%)	35 (50%)
		14 (20%)
		20 (28,6%)
		21 (30%)
Pn	103 (78,6%)	55 (78,6%)
		46 (65,7%)
		57 (81,4%)
		59 (84,3%)
Bf	122 (93,1%)	66 (94,3%)
		46 (65,7%)
		57 (81,4%)
		64 (91,4%)
Td	97 (74%)	50 (71,4%)
		33 (47,1%)
		43 (61,4%)
		55 (78,6%)
Sm	42 (32,1%)	20 (28,6%)
		35 (50%)
		45 (64,3%)
		51 (72,9%)

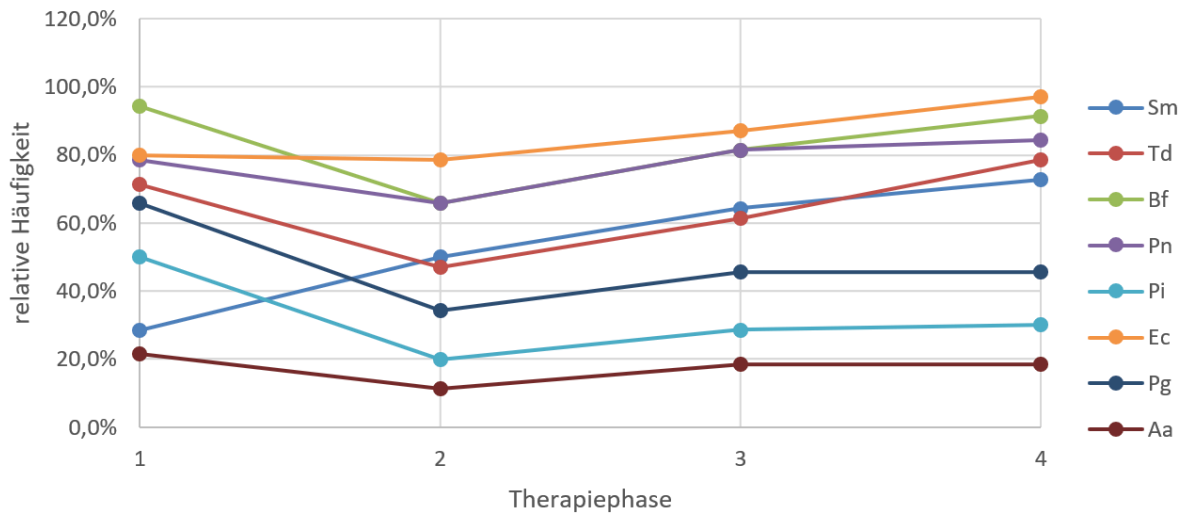


Abbildung 3.1: Prozentuale Verteilung des Vorkommens der Bakterien für 70 Langzeitpatienten in 4 Therapiephasen, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *C. rectus* (Cr), *Enodatum*, *Eikenella corrodens* (Es)

Die nachfolgenden Grafiken zeigen die prozentuale Verteilung der einzelnen Genotypen der jeweiligen Polymorphismen. Bei jedem Polymorphismus gibt es drei Möglichkeiten Homozygot major Allel (=11), Heterozygot (= 12) und Homozygot minor Allel (=22).

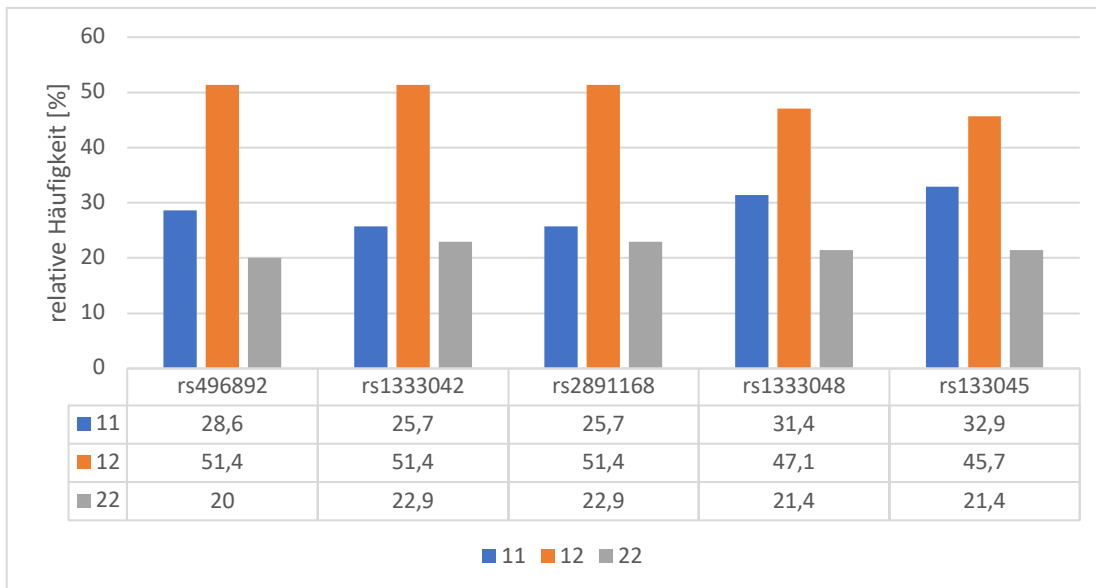


Abbildung 3.2: Genotypverteilung Chr. 9 für die 70 Langzeitpatienten, rs496892 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333042 (1 = Adenin, 2 = Guanin), rs2891168 (1 = Adenin, 2 = Guanin), rs1333048 (1 = Cytosin, 2 = Adenin), rs1333045 (1 = Cytosin, 2 = Thymin)

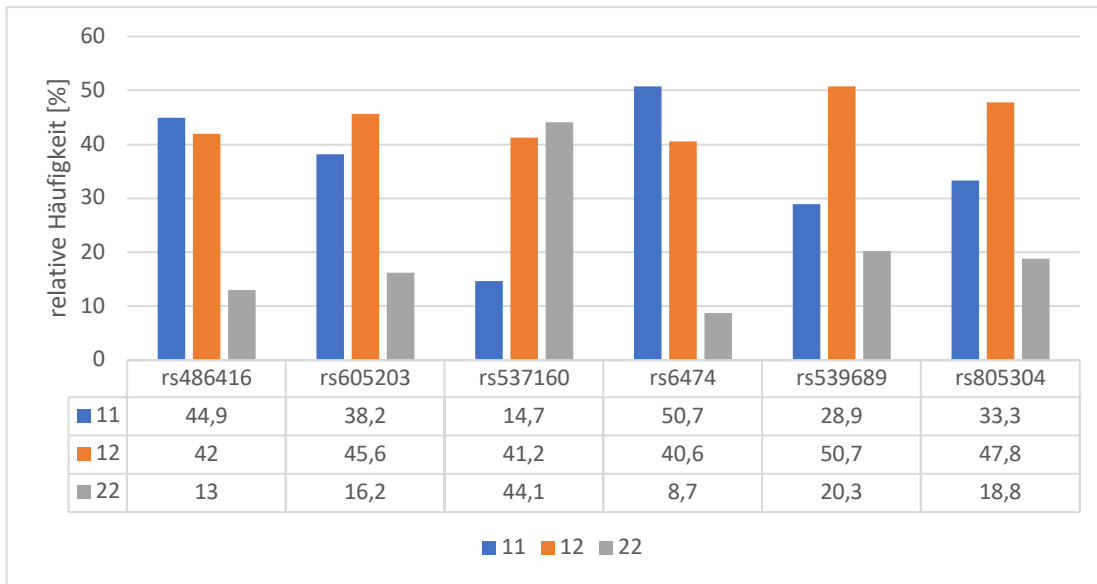


Abbildung 3.3: Genotypenverteilung Chr. 6 für die 70 Langzeitpatienten, rs486416 (1 = Thymin, 2 = Cytosin), rs605203 (1 = Thymin, 2 = Guanin), rs537160 (1 = Cytosin, 2 = Thymin), rs6474 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs539689 (1 = Guanin, 2 = Cytosin), rs805304 (1 = Adenin, 2 = Cytosin)

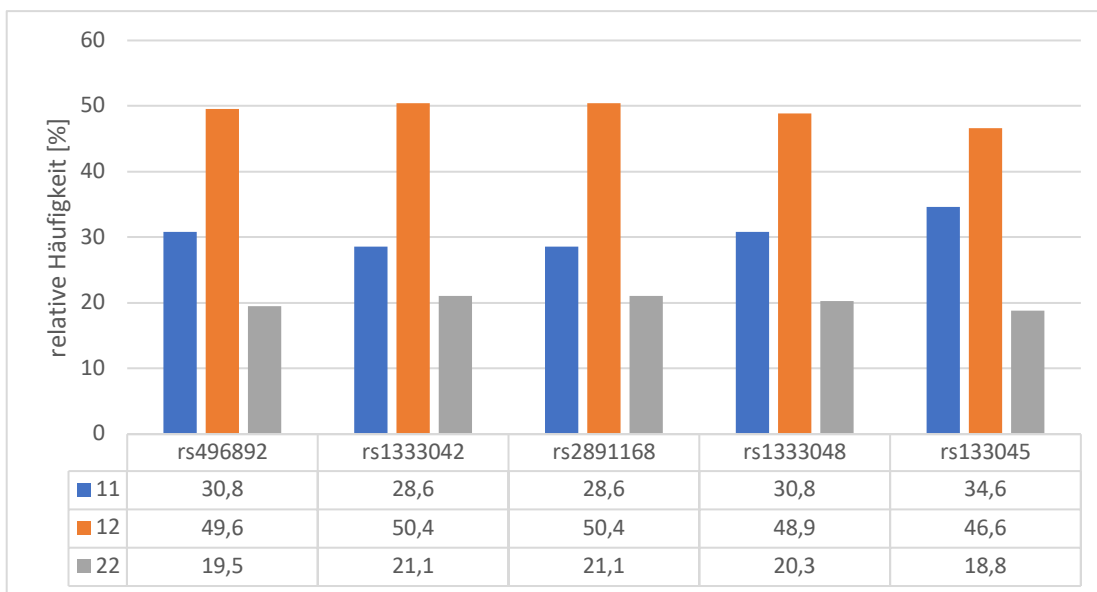


Abbildung 3.4: Genotypverteilung Chr. 9 für alle Patienten, rs496892 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333042 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs2891168 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333048 (1 = Cytosin, 2 = Adenin), rs1333045 (1 = Cytosin, 2 = Thymin)

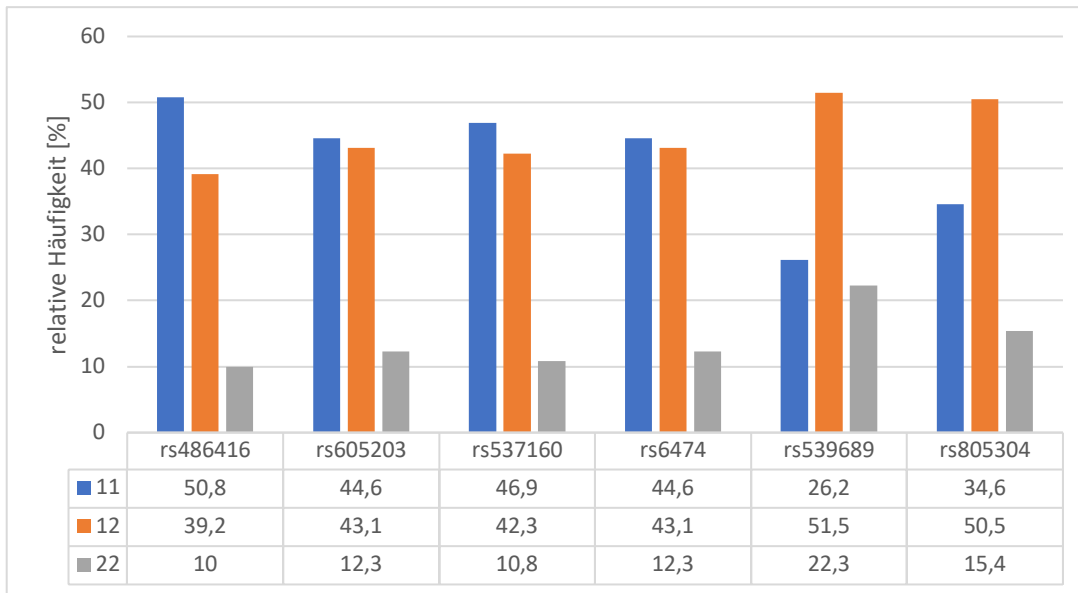


Abbildung 3.5: Genotypenverteilung Chr. 6 für alle Patienten, rs486416 (1 = Thymin, 2 = Cytosin), rs605203 (1 = Thymin, 2 = Guanin), rs537160 (1 = Cytosin, 2 = Thymin), rs6474 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs539689 (1 = Guanin, 2 = Cytosin), rs805304 (1 = Adenin, 2 = Cytosin)

Weiterführend stellt die nachfolgende Tabelle 4.3 die BOP und PPD Werte der Patienten dar. Bei den Langzeitpatienten sind die unterschiedlichen Werte in den einzelnen Therapiephasen dargestellt. Die deskriptive Auswertung zeigt zudem einen statistisch signifikanten Unterschied beim BOP und TST zur Normalverteilungsannahme. Der p-Wert beim BOP liegt unter 0,001 und beim TST bei 0,017.

Tabelle 3.3: Prozentuale Verteilung des BOP und TST aller Patienten und der Langzeitpatienten, für die Langzeitpatienten wurde der BOP und TST in den vier Therapiesitzungen einzeln ermittelt

	Alle Patienten	Langzeitpatienten
BOP positiv	45,57 %	70,3%
		34,5%
		25,5%
		28,3%
TST [mm]	4,15	3,92
		3,09
		2,72
		2,60

3.2 Ergebnisse der mikrobiologischen Auswertung

Hierbei wurden die einzelnen Polymorphismen rs496892, rs1333042, rs2891168, rs1333048, rs1333045 des Chromosomen 9 und rs486416, rs605203, rs537160, rs6474, rs539689, rs805304 des Chromosom 6 in Bezug zu der vorhandenen Bakterienhäufigkeit gesetzt. Die dargestellten Tabellen beziehen sich auf die 135 Patienten, da die 70 Langzeitpatienten in den 135 Patienten enthalten sind und in der Gruppe der Langzeitpatienten im Therapieverlauf keine signifikanten Unterschiede nachweisbar sind (data not shown). Bei statistisch signifikanten Unterschieden (p-Wert $\leq 0,05$) wird zusätzlich Cramers V angegeben welches die Effektmaßstärke (<0,2 kleiner Effekt; <0,6 moderater Effekt; >0,6 großer Effekt) angibt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Effektmaßstärke lediglich bei statistisch signifikanten Unterschieden gezeigt.

Tabelle 3.4: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Bakterien im Bezug zu den untersuchten SNPs auf Chromosom 9, Die Tabelle zeigt vier statistisch signifikante Werte zu welchen das Effektstärkemaß bestimmt wurde, Effektstärkemaß für p-Werte $p \leq 0,05$

	rs 496892		rs 1333042		rs 2891168		rs 1333048		rs 1333045	
	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV
<i>Aa</i>	0,645	-	0,322	-	0,935		0,511		0,591	
<i>Pg</i>	0,540	-	0,761	-	0,919		0,335		0,590	
<i>Ec</i>	0,645	-	0,412	-	0,113		0,448		0,186	
<i>Pi</i>	0,616	-	0,393	-	0,019	0,25	0,033	0,23	0,232	
<i>Pn</i>	0,408	-	0,354	-	0,338		0,443		0,312	
<i>Bf</i>	0,340	-	0,196	-	0,385		0,016	0,25	0,034	0,23
<i>Td</i>	0,538	-	0,444	-	0,591		0,495		0,108	
<i>Sm/Si</i>	0,749	-	0,678	-	0,460		0,841		0,454	

Tabelle 3.5: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Bakterien im Bezug zu den untersuchten SNPs auf Chromosom 6, Die Tabelle zeigt drei statistisch signifikante Werte zu welchen das Effektstärkemaß bestimmt wurde, Effektstärkemaß für p-Werte $p \leq 0,05$

	rs 486416		rs 605203		rs 537160		rs 6474		rs 539689		rs 805304	
	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV	p- Wert	CramersV
<i>Aa</i>	0,375	-	0,190	-	0,799	-	0,347	-	0,141	-	0,025	0,24
<i>Pg</i>	0,511	-	0,254	-	0,389	-	0,761	-	0,595	-	0,408	-
<i>Ec</i>	0,648	-	0,062	-	0,382	-	0,297	-	0,166	-	0,604	-
<i>Pi</i>	0,506	-	0,598	-	0,178	-	0,793	-	0,767	-	0,122	-
<i>Pn</i>	0,385	-	0,599	-	0,183	-	0,818	-	0,863	-	0,935	-
<i>Bf</i>	0,067	-	0,157	-	0,119	-	0,446	-	0,689	-	0,413	-
<i>Td</i>	0,040	0,22	0,041	0,22	0,372	-	0,397	-	0,422	-	0,963	-
<i>Sm/Si</i>	0,728	-	0,320	-	0,344	-	0,107	-	0,955	-	0,724	-

3.3 Ergebnisse der klinischen Parameter BOP und TST

Die einzelnen Genotypen des jeweiligen Polymorphismus wurden mit den klinischen Parametern des BOP und TST verglichen. Bei allen elf untersuchten Polymorphismen auf den Chromosomen 6 und 9 konnte die Nullhypothese bestätigt werden. Dies zeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der unterschiedlichen Genotyp- Gruppe und den klinischen Parametern des BOP und TST festzustellen sind. Auch im Therapieverlauf sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die einzelnen Werten können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.4 Ergebnisse der Allelfrequenzen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die Allelverteilung der Studienpopulation im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede. Mittels Chi-Quadrat Test konnte kein p-Wert mit einer Signifikanz unter 0,05 nachgewiesen werden. Die Tabellen 4.6 und 4.7 geben die Werte des Chi-Quadrat Test inklusive der p-Werte für die untersuchten Chromosomen an. Zusätzlich lässt sich die Verteilung der einzelnen Allele aufgeschlüsselt nach Chromosomen für die Patientengruppe und Normalbevölkerung entnehmen.

Tabelle 3.6: Vergleich der Häufigkeitsverteilung für die Basen der untersuchten SNPs auf Chromosom 9 zwischen der untersuchten Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI, Für keinen der untersuchten SNPs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI

Allel		Absolute Häufigkeit Patientengruppe	Prozentuale Verteilung Patientengruppe	Normalverteilung NCBI
Chr. 9.1 rs 496892	A	118	44%	47%
	G	148	56%	53%
	Summe	266	100%	100%
Chr. 9.3 rs 2891168	A	123	46%	51%
	G	143	54%	49%
	Summe	266	100%	100%
Chr. 9.2 rs 1333042	A	123	46%	50%
	G	143	54%	50%
	Summe	266	100%	100%
Chr. 9.5 rs 1333045	C	154	58%	51%
	T	112	42%	49%
	Summe	266	100%	100%
Chr. 9.4 rs 1333048	A	119	45%	51%
	C	147	55%	49%
	Summe	266	100%	100%

3.5 Konstruktion von Haplotypen

Aus der Stammbaumanalyse konnte für jedes Chromosom anhand der Homozygoten ein sicherer Haplotyp gebildet werden, von dem alle anderen abgeleitet wurden. Allerdings stellte sich heraus, dass die Bereiche variabel waren, so wurden für Chromosom 6 bei den analysierten 7 Polymorphismen 62 verschiedene Allele identifiziert und auf Chromosom 9 mit 5 Polymorphismen 31 vgl. Anhang Tabelle 8.1. Bei dieser Komplexität konnte mit den vorhandenen Daten keine sinnvolle Statistik errechnet werden, daher wurde die Auswertung auf die einzelnen Polymorphismen beschränkt.

Tabelle 3.7: Vergleich der Häufigkeitsverteilung für die Basen der untersuchten SNPs auf Chromosom 6 zwischen der untersuchten Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI, Für keinen der untersuchten SNPs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI

Chr. 6.6 rs805304	A	155	60%	64%
	C	105	40%	36%
	Summe	260	100%	100%
Chr. 6.5 rs539689	C	135	52%	49%
	G	125	48%	51%
	Summe	260	100%	100%
Chr. 6.1 rs605203	G	88	34%	27%
	T	172	66%	73%
	Summe	260	100%	100%
Chr. 6.0 rs 486416	C	77	30%	28%
	T	183	70%	72%
	Summe	260		100%
Chr. 6.2 rs537160	C	177	68%	75%
	T	83	32%	25%
	Summe	260	100%	100%
Chr. 6.4 rs6474	G	172	66%	67%
	A	88	34%	33%
	Summe	260	100%	100%

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit ging es um die Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen den ausgewählten SNPs welche auf immunologisch relevanten Bereichen liegen und Parodontitis gibt. Des Weiteren wurde versucht, die gewonnenen genetischen Daten außer zu der Erkrankung als solcher, auch zum Krankheits- und Therapieverlauf, sowie zu den mikrobiologischen Befunden in Beziehung zu setzen. Seit langem werden genetische Faktoren, die einen Einfluss auf die Pathogenese der Parodontitis haben, untersucht (Jepsen, 2018) (Michalowicz et al., 2000). Bislang konnten noch keine konkreten genetischen Faktoren bestimmt werden die einen genetischen Test zur Früherkennung möglich machen (Schäfer, 2015). Besonderes Augenmerk wird bei den genetischen Untersuchungen auf Polymorphismen gelegt die auf immunologisch relevanten Bereichen liegen (Brodzikowska et al., 2019a). Als Marker zur Bestimmung von genetischen Risikofaktoren wurden Einzelnukleotidpolymorphismen gewählt (SNPs). Dies gilt als gängige Methode. Folglich kann die Studie mit anderen verglichen werden.

4.2 Material und Methode

4.2.1 Studienpopulation und Klassifikation

Um aussagekräftige Ergebnisse in einer Assoziationsstudie zu generieren, ist es wichtig eine möglichst große Untersuchungs- und Kontrollgruppe zu rekrutieren. An der vorliegenden Studie nahmen 135 Patienten teil, davon sind 70 Langzeitpatienten, bei denen zusätzlich der Therapierverlauf untersucht wurde. Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um Individuen, deren genetische Informationen, im Rahmen einer Normalverteilungsstudie des National Center for Biotechnology Information (NCBI) erhoben wurden. Sie weisen eine Gruppengröße von 1000 Individuen auf. Eine Kontrollgruppe in dieser Größe wäre im Rahmen dieser Studie nicht zu rekrutieren gewesen. Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um Europäer. Somit sind sie sehr gut mit den 135 Studienteilnehmern aus Münster zu vergleichen. Nicht auszuschließen ist, dass innerhalb der Kontrollgruppe ein unbekannter Anteil an Parodontitis erkrankt ist, da es sich um eine zufällige Gruppe von Patienten handelt.

Leider liegen keine Daten über das Alter, Geschlecht und den Raucherstatus der Patienten dieser Kontrollgruppe vor. Durch die unter 3.2.2 genannten Ausschlusskriterien für die in der Studie aufgenommenen Patienten wurde versucht Krankheiten, die das Immunsystem ggf. verschlechtern oder herabsetzen können, auszuschließen. Gerade bei immungeschwächten Patienten treten aufgrund ihres hohen Infektionsrisikos vermehrt Mund-, Zahn- und Zahnfleischinfektionen wie die Parodontitis auf (Kuzmanova et al., 2023), (Peacock et al., 2017). Da die Patientendaten in den Jahren 2001-2005 erhoben wurden ist die Klassifikation nach den damals aktuellen Richtlinien von Armitage 1999 durchgeführt worden. Im Jahr 2018 wurden von Tonetti et al. die neuen Parodontitis Richtlinien veröffentlicht, bei denen zur weiterführenden Charakterisierung der Parodontitis ein Staging und Grading System eingeführt wurde. Das Staging beschreibt das Stadium der Erkrankung (I-IV), hierfür wird der interdentale CAL (Clinical attachment loss), der Knochenabbau in Prozent, der Zahnverlust aufgrund von Parodontitis und die Komplexität bestimmt. Wohingegen das Grading den Grad der Erkrankung beschreibt. Durch das Einbeziehen von Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes können nun Aussagen über die Krankheitsprogression getroffen werden (Tonetti et al., 2018). Auch bei dieser Studie wurde der Raucherstatus, der als ein Hauptrisikofaktor zur Ausbildung einer Parodontitis gilt, abgefragt. Raucher haben ein 2-6 mal höheres Risiko zur Entwicklung einer Parodontitis (Becher, 2005). Dies zeigt die große Auswirkung der Risikofaktoren auf die Parodontitis (Dyke & Dave, 2005). Bei den Langzeitpatienten waren 33% Raucher. Laut der aktuellen Studien zur Abfragung des Raucherstatus in Deutschland der „Gesundheit in Deutschland aktuell“ waren 20,8% der Frauen und 27% der Männer Raucher (Zeiger et al., 2017). Der Vergleich mit älteren Studien zeigt die Abnahme der Raucher besonders nach Erhöhung der Tabaksteuer 2002-2005 (Kuntz et al., 2017). Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 47 Jahren. Dies kann durch die steigende Prävalenz von Parodontalerkrankungen im Alter begründet sein. Um Variationen im Messergebnis bei den klinischen Parametern (BOP, TST) bei den unterschiedlichen Behandlern auszuschließen wurden diese extra kalibriert. Somit sind Abweichungen hier weitestgehend auszuschließen.

4.2.2 Studiendesign

Bei dieser Assoziationsstudie werden Allel- und Genotypfrequenzen für Polymorphismen bestimmt und die Frequenzen von erkrankten mit gesunden Kandidatengenomen verglichen und statistisch ausgewertet. Diese Polymorphismen können als genetische Marker für das Auftreten komplexer Erkrankungen herangezogen werden (Palmer & Cardon, 2005).

4.3 Klinische und mikrobiologische Ergebnisse

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der untersuchten Bakterien und den Genotypen der elf untersuchten SNPs festgestellt werden. Die in der Ergebnisdarstellung aufgeführten p-Werte von unter 0,05 für die SNPs rs2891168, rs1333048 und rs1333045 für die Bakterien *Pi* und *Bf* sowie die Werte für die Chromosomen rs605203 und rs805304 für die Bakterien *Aa* und *Td* weisen nicht auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin. In den genannten Fällen liegt das Effektstärkemaß immer zwischen einem Wert von 0,1 und 0,3 welches per Definition des Cramer V auf einen kleinen Effekt hindeutet. Die p-Werte von unter 0,05 sind somit eher auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Somit werden alle Genotypgruppen gleich stark von den untersuchten parodontalpathogenen Bakterien befallen. Im Therapieverlauf konnte bei allen 70 Langzeitpatienten ein sinkender BOP und ein niedriger werdender TST festgestellt werden. Dies zeigt die positive Wirkung der durchgeführten Therapiemaßnahmen bei den Patienten, steht aber in keinem Zusammenhang zu den untersuchten Polymorphismen.

4.4 Polymorphismen auf Chromosom 9

In der vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiger statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten und dem Verlauf einer Parodontitis und den untersuchten SNPs auf Chromosom neun nachgewiesen werden, dennoch zeigen die Untersuchungen insbesondere für die SNPs mit den rs Nummern rs1333048 und rs2891168 p-Werte <0,05 für die untersuchten Bakteriengruppen *Pi* und *Bf*. Trotz eines geringen Cramers V von 0,25 bzw. 0,23 lassen sich die Ergebnisse im internationalen Studienvergleich sinnvoll einordnen.

So zeigt die Studie von Wijnand et al. einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontitis mit dem SNP rs1333048 (Wijnander J. Teeuw et al., 2015). Wie bereits eingangs beschrieben stellen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen einen Risikofaktor für das Auftreten und den Verlauf einer Parodontitis dar. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und den SNPs rs133042 und rs2891168 konnte auch in der Studie von Ernst et al. und der Studie von Silander nachgewiesen werden (Florian D Ernst et al., 2010), (Kaisa Silander et al., 2009) beide SNPs wurden auch in der vorliegenden Arbeit untersucht, wobei lediglich für das SNP rs2891168 für das Bakterium *Pi* ein p-Wert $< 0,05$ bei einem Cramers V von 0,25 nachgewiesen werden konnte. Die Studie von Schaefer et. al. zeigt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem untersuchten SNP rs133048 und dem Auftreten einer aggressiven Parodontitis (Arne S. Schaefer et al., 2008). Die geringen Cramers V Werte, welche keinen fundierten statistisch signifikanten Zusammenhang zulassen, könnten somit auf die geringen Fallzahlen der Studienpopulation zurückzuführen sein. Weitere Studien wie die von Hans und Gu zeigen, dass die Toll-Like Rezeptoren einen direkten Einfluss auf den Verlauf einer Parodontitis haben (Yingzhi Gu & Xiaozhe Han, 2020), (Mayank Hans & Veenu Madaan Hans, 2010), wobei in diesen Studien nicht der Zusammenhang zu SNPs untersucht wurde.

4.5 Polymorphismen auf Chromosom 6

Die vorliegende Arbeit zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten und dem Verlauf einer Parodontitis und den untersuchten SNPs auf Chromosom 6. Es wurden p-Werte $< 0,05$ für die SNPs rs486416 und rs805304 bei einem Cramers V von 0,22 bzw. 0,24 ermittelt. Das Effektstärkemaß lässt somit auch in diesem Zusammenhang auf p-Werte schließen, welche aufgrund der geringen Fallzahl unter 0,05 fallen. Zudem lassen sich in diesem Zusammenhang keine internationalen Studien finden, welche einen direkten Zusammenhang zwischen den untersuchten SNPs und dem Krankheitsverlauf einer Parodontitis vermuten lassen.

Es steht außer Fragen, dass HLA Komplexe eine führende Rolle in der Immunantwort spielen und somit auch eine Auswirkung auf den Krankheitsverlauf einer Parodontitis haben, dies zeigt unter anderem die Studie von Sippert (Emilia Angela Sippert et al., 2015).

Die Ergebnisse legen somit nahe, dass SNPs, welche die HLA-Komplexe codieren, einen Einfluss auf die individuelle Immunantwort haben könnten. Dennoch lässt sich diese Theorie zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder durch die vorliegende Arbeit noch durch internationale Fallstudien und Fachliteratur belegen.

5 Schlussfolgerung

Immunologische Polymorphismen sind schon längere Zeit Bestandteil vieler Untersuchungen, jedoch konnte bis heute kein eindeutiger Risikofaktor bestimmt werden. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein erweiterter Ansatz gewählt, indem in Regionen, in denen Cluster von Immungenen liegen, mehrere SNPs analysiert wurden. Da es sich bei der Parodontitis jedoch um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, muss sich trotz positiven genetischen Risikofaktoren keine Parodontitis ausbilden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern den Hinweis, dass die Beeinflussung der Parodontitis durch die SNPs auf Chromosom 9 (rs 496892 $X^2(1)$ 0,588 p-Wert 0,443, rs 1333042 $X^2(1)$ 1,904 p-Wert 0,168, rs 2891168 $X^2(1)$ 1,904 p-Wert 0,168, rs 1333048 $X^2(1)$ 0,006 p-Wert 0,939, rs 1333045 $X^2(1)$ 0,001 p-Wert 0,975) und des Chromsoms 6 (rs 486416 $X^2(1)$ 0,265 p-Wert 0,607, rs 605203 $X^2(1)$ 0,002 p-Wert 0,963, rs 537160 $X^2(1)$ 0,001 p-Wert 0,981, rs 6474 $X^2(1)$ 0,992 p-Wert 0,963, rs539689 $X^2(1)$ >0,001 p-Wert 0,982, rs805304 $X^2(1)$ 0,013 p-Wert 0,910) als weniger relevant einzustufen sind. Die Werte zeigen in Kombination mit dem Effektstärkemaß keinen signifikanten Unterschied zur Normalverteilung in Europa und liefern damit keinen eindeutigen Beweis für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der untersuchten SNPs und Parodontitis. Dennoch lassen sich die Ergebnisse im Kontext internationaler Studien sinnvoll einordnen und zeigen, dass für die SNPs mit den rs Nummern rs1333048, rs2891168, rs133042, rs2891168, SNPs rs486416 und rs805304 weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

6 Zusammenfassung

Fragestellung: Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung bei der zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass neben den Variationen im Erregerspektrum auch die individuelle Immunantwort entscheidend ist. Eine Rolle bei der Immunantwort spielt die Genetik, die durch genetische Polymorphismen (SNPs) mitbestimmt wird. Ziel dieser Arbeit ist es, mehrere dieser immunologisch relevanten SNPs auf den Toll-like Rezeptoren und HLA Rezeptoren bei Parodontitispatienten im Vergleich zur europäischen Normalbevölkerung, zu analysieren und festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorhandensein der SNPs und dem Auftreten einer Parodontitis vorliegt.

Methodik: Als Patientenkollektiv dienten 135 Patienten, die im Rahmen einer Longitudinalstudie in den Jahren 2001-2005 im UKM behandelt wurden. Dabei wurden der Blutungsindex (BOP), die Taschentiefe (TST), die Bakterielle Besiedlung im Mundraum mit den Bakterien *Aa*, *Pg*, *Ec*, *Pi*, *Pn*, *Bf*, *Td* und *Sm* bestimmt und 10 ml venöses Blut zur DNA Gewinnung entnommen. Bei 70 dieser Patienten handelt es sich um Langzeitpatienten, bei denen Veränderungen im Therapieverlauf ermittelt werden konnten. Die gewonnene DNA wurde mittels Restriktion, Sequenzierung oder allelspezifischer PCR genotypisiert und die Daten mit denen auf NCBI veröffentlichten Werten der Europäischen Normalbevölkerung verglichen.

Ergebnisse: Die mikrobiologischen Untersuchungen (*Aa*, *Pg*, *Ec*, *Pi*, *Pn*, *Bf*, *Td*, *Sm*) sowie die klinischen Parameter (BOP, TST) in Bezug zu den ausgewählten Polymorphismen ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Bei den Polymorphismen des Chromosom 6, rs486416 $X^2(1) = 0,265$ p – Wert = 0,607, rs605203 $X^2(1) = 0,002$ p – Wert = 0,963, rs537160 $X^2(1) = 0,001$ p – Wert = 0,981, rs6474 $X^2(1) = 0,992$ p – Wert = 0,963, rs539689 $X^2(1) \leq 0,001$ p – Wert = 0,982, rs805304 $X^2(1) = 0,013$ p – Wert = 0,910 und des Chromosoms 9 rs496892 $X^2(1) = 0,588$ p – Wert = 0,443, rs1333042 $X^2(1) = 1,904$ p – Wert = 0,168, rs2891168 $X^2(1) = 1,904$ p – Wert = 0,168, rs1333048 $X^2(1) = 0,006$ p – Wert = 0,939, rs1333045 $X^2(1) \leq 0,001$ p – Wert = 0,975 konnte kein signifikanter Unterschied zur Normalbevölkerung festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Polymorphismen auf dem Chromosom 6 und Chromosom 9 nicht signifikant mit dem Vorliegen einer Parodontitis in Verbindung gebracht werden können.

6.1 Abstract

Research question: Periodontitis is a multifactorial disease in which numerous studies show that, in addition to variations in the pathogen spectrum, the individual immune response is also decisive. Genetics plays a role in the immune response which is codetermined by genetic polymorphisms (SNPs). The aim of this work is to analyze several of these immunologically relevant SNPs on the Toll-like receptors and HLA receptors in periodontitis patients in comparison to the European normal population and to determine whether there is a significant difference between the presence of the SNPs and the occurrence of periodontitis.

Methodology: The patient collective consisted of 135 patients who were treated in the UKM in the course of a longitudinal study in 2001-2005. The bleeding index (BOP), the pocket depth (TST), the bacterial colonization in the oral cavity with the bacteria Aa, Pg, Ec, Pi, Pn, Bf, Td and Sm were determined and 10ml venous blood was taken for DNA extraction. In 70 of these patients, the clinical parameters (BOP, TST and microbiological findings) were recorded again in 4 sessions over a treatment period of 2 years. Thus, the changes during the course of therapy could be determined. The obtained DNA from venous blood was genotyped by restriction, sequencing or allele specific PCR and the data were compared with the values of the European normal population published on NCBI.

Results: The microbiological tests (Aa, Pg, Ec, Pi, Pn, Bf, Td, Sm) as well as the clinical parameters (BOP, TST) in relation to the selected polymorphisms showed no significant results. For the polymorphisms of chromosome 6, rs486416 $X^2(1) = 0.265$ p – value = 0.607, rs605203 $X^2(1) = 0.002$ p – value = 0.963, rs537160 $X^2(1) = 0.001$ p – value = 0.981, rs6474 $X^2(1) = 0.992$ p – value = 0.963, rs539689 $X^2(1) \leq 0.001$ p–value = 0.982, rs805304 $X^2(1) = 0.013$ p–value = 0.910 and of chromosome 9 rs496892 $X^2(1) = 0.588$ p–value = 0.443, rs1333042 $X^2(1) = 1.904$ p – value = 0.168, rs2891168 $X^2(1) = 1.904$ p – value = 0.168, rs1333048 $X^2(1) = 0.006$ p – value = 0.939, rs1333045 $X^2(1) \leq 0.001$ p – value = 0.975 no significant difference could be detected compared to the normal population.

Conclusion: The results show that the studied polymorphisms on chromosome 6 and chromosome 9 cannot be significantly associated with the presence of periodontitis.

7 Daten und Tabellen der Studie

Tabelle 7.1: Rohdaten für Chromosom 6

MurisCode	Chr.6.6	Chr.6.5	Chr.6.1.	Chr. 6.0	Chr. 6.2.	Chr.6.4	Chr.6.7	Genotyp Chr 6
MS 3295	AA	CC	GT	TT	CC	GA	CC	ACGTCGC / ACTTCAC
MS 0820	AA	CC	GT	TT	CC	GA	CT	ACGTCGC / ACTTCAT
MS 4495	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 1082	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 3961	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 2462	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 3842	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 3021	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 4396	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 0319	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
MS 1944	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CT	ACTTCAC / ACTTCAT
MS 4343	AA	CC	TT	TT	CC	AA	CT	ACTTCAC / ACTTCAT
	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / ACTTCAC
MS 3073	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / ACTTCAC
	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / ACTTCAC
MS 2111	AA	CC	TT	TT	CC	GA	CT	ACTTCGC / ACTTCAT
MS 3225	AA	CC	TT	TT	CC	GG	CC	ACTTCGC / ACTTCGC
MS 1994	AA	GC	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / ACGCTGC
MS 4717	AA	GC	GG	TT	CC	GA	CT	AGGTCGC / ACGTCAT
MS 4649	AA	GC	GT	CC	CT	GG	CC	AGGCCGC / AGGCCGC
MS 3029	AA	GC	GT	CT	CC	GG	CT	AGGCCGC / ACTTCGT
MS 3607	AA	GC	GT	CT	CC	GG	TT	AGGCCGT / ACTTCGT
MS 2858	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 2613	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 3163	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 2315	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 2321	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 4246	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
MS 0559	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC

	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / ACTTTAC
	AA	GC	GT	CT	CT	GA	CT	AGGCCGC / ACTTTAT
	AA	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / ACTTTGC
	AA	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / ACTTTGC
MS 3308	AA	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / ACTTTGC
MS 1299	AA	GC	GT	CT	CT	GG	CT	AGGCCGC / ACTTTGT
	AA	GC	GT	CT	TT	GA	CC	AGGCTGC / ACTTTAC
MS 3090	AA	GC	GT	CT	TT	GA	CC	AGGCTGC / ACTTTAC
MS 0773	AA	GC	GT	TT	CC	GA	CC	AGGTCGC / ACTTCAC
MS 4492	AA	GC	GT	TT	CC	GA	CC	AGGTCGC / ACTTCAC
MS 1713	AA	GC	GT	TT	CC	GA	CT	AGGTCGC / ACTTCAT
MS 0036	AA	GC	GT	TT	CT	GG	CC	AGGTCGC / ACTTTGC
MS 3740	AA	GC	kein Ergebn.	CT	TT	GA	CC	kein Ergebn.
MS 3276	AA	GC	TT	CT	CT	GA	CC	AGTCCGC / AGTCCGC
MS 4645	AA	GC	TT	CT	CT	GA	CT	AGTCCGC / ACTTTAT
MS 0375	AA	GC	TT	TT	CC	AA	CC	AGTTCAC / ACTTCAC
MS 0904	AA	GC	TT	TT	CC	AA	CC	AGTTCAC / ACTTCAC
MS 2726	AA	GC	TT	TT	CC	AA	CC	AGTTCAC / ACTTCAC
MS 2659	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTCGA / ACTTCAC
	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTCGA / ACTTCAC
	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTCGA / ACTTCAC
	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTCGA / ACTTCAC
MS 2412	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTCGA / ACTTCAC
MS 3017	AA	GC	TT	TT	CC	GA	CT	AGTTCGC / ACTTCAT
MS 2736	AA	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / ACTTCGC
MS 4374	AA	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / ACTTCGC
MS 4936	AA	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / ACTTCGC
MS 1015	AA	GC	TT	TT	CT	GG	CC	AGTTCGC / ACTTTGC
MS 1868	AA	GG	GG	CC	CC	GG	TT	AGGCCGT / AGGCCGT
	AA	GG	GG	CC	CT	GG	CT	AGGCCGC / AGGCTGT
MS 4769	AA	GG	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / AGGCTGC
MS 1909	AA	GG	GG	CC	TT	GG	CT	AGGCTGC / AGGCTGC
	AA	GG	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / AGTTTAC
MS 3208	AA	GG	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / AGTTTAC
	AA	GG	GT	CT	CT	GA	CT	AGGCCGC / AGTTTAT
MS 4964	AA	GG	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / AGTTTGC
	AA	GG	GT	CT	CT	GG	CT	AGGCCGC / AGTTTGT
MS 3915	AA	GG	GT	CT	CT	GG	kein Ergebn.	kein Ergebn.
	AA	GG	GT	CT	TT	GG	CC	AGGCTGC / AGGCTGC
MS 4977	AA	GG	GT	TT	CT	GG	CC	AGGTCGC / AGTTTGC
	AA	GG	TT	TT	CC	AA	CC	AGTTCAC / AGTTTGC
MS 1169	AA	kein Ergebn.	GT	CT	CT	GA	CC	kein Ergebn.

	AA	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	CT	kein Ergebn.
MS 1098	AA	kein Ergebn.	TT	TT	CC	AA	CC	kein Ergebn.
	AC	CC	GT	CT	CT	GA	CC	ACGCCGC / ACTTTAC
	AC	CC	GT	CT	CT	GA	CC	ACGCCGC / ACTTTAC
MS 4413	AC	CC	TT	TT	CC	AA	CC	ACTTCAC / CCTTCAC
	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 4224	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 0781	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 3343	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 2323	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 1906	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 2275	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CC	ACTTCGC / CCTTCAC
MS 2380	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CT	ACTTCGC / CCTTCAT
MS 0986	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CT	ACTTCGC / CCTTCAT
MS 2959	AC	CC	TT	TT	CC	GA	CT	ACTTCGC / CCTTCAT
MS 2361	AC	CC	TT	TT	CC	GG	CC	ACTTCGC / CCTTCGC
MS 3204	AC	CC	TT	TT	CT	GA	CC	ACTTCGC / CCTTTAC
MS 2394	AC	GC	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CCGCTGC
MS 3708	AC	GC	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CCGCTGC
	AC	GC	GG	CC	TT	GG	CT	AGGCTGC / CCGCTGT
	AC	GC	GG	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CCGTTAC
MS 2116	AC	GC	GG	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CCGTTAC
MS 1037	AC	GC	GT	CT	CC	GA	CT	AGGCCGC / CCTTCAT
MS 2095	AC	GC	GT	CT	CC	GA	CT	AGGCCGC / CCTTCAT
MS 0680	AC	GC	GT	CT	CC	GG	CC	AGGCCGC / CCTTCGC
	AC	GC	GT	CT	CC	GG	CT	AGGCCGC / CCTTCGT
MS 4024	AC	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CCTTTAC
	AC	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CCTTTAC
MS 2210	AC	GC	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CCTTTAC
MS 0182	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
MS 0464	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
MS 4099	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
MS 0990	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
MS 2374	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CCTTTGC
MS 1434	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CT	AGGCCGC / CCTTTGT
MS 0318	AC	GC	GT	CT	CT	GG	CT	AGTTTCGC / CCTTTGT
MS 3731	AC	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTTCGC / CCTTCAC
MS 4967	AC	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTTCGC / CCTTCAC
MS 2570	AC	GC	TT	TT	CC	GA	CC	AGTTTCGC / CCTTCAC
	AC	GC	TT	TT	CC	GA	CT	AGTTTCGC / CCTTCAT

MS 3013	AC	GC	TT	TT	CC	GA	CT	AGTTCGC / CCTTCAT
	AC	GC	TT	TT	CC	GA	TT	AGTTCGT / CCTTCAT
MS 0601	AC	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / CCTTCGC
MS 3196	AC	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / CCTTCGC
MS 0121	AC	GC	TT	TT	CC	GG	CC	AGTTCGC / CCTTCGC
MS 3956	AC	GC	TT	TT	CC	GG	CT	AGTTCGC / CCTTCGT
	AC	GC	TT	TT	CC	GG	TT	AGTTCGT / AGTTCGT
MS 3116	AC	GC	TT	TT	CT	GA	CC	AGTTCGA / CCTTTAC
MS 4837	AC	GC	TT	TT	CT	GA	CC	AGTTCGA / CCTTTAC
	AC	GC	TT	TT	CT	GA	CC	AGTTCGA / CCTTTAC
MS 0740	AC	GG	GG	CC	CT	GG	CC	AGGCCGC / CGGCTGC
MS 2434	AC	GG	GG	CC	TT	GA	CC	AGGCTGC / CGGCTAC
	AC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CGGCTGC
MS 2010	AC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CGGCTGC
MS 4180	AC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CGGCTGC
MS 3053	AC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	AGGCTGC / CGGCTGC
	AC	GG	GG	CC	TT	GG	CT	AGGCTGC / CGGCTGT
MS 0207	AC	GG	GG	CT	TT	GG	CC	AGGCTGC / CGGTTGC
MS 4308	AC	GG	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CGTTTAC
MS 1731	AC	GG	GT	CT	CT	GA	CC	AGGCCGC / CGTTTAC
	AC	GG	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CGTTTGC
MS 1758	AC	GG	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CGTTTGC
MS 3726	AC	GG	GT	CT	CT	GG	CC	AGGCCGC / CGTTTGC
MS 2861	AC	GG	GT	CT	CT	GG	CT	AGGCCGC / CGTTTGT
	AC	GG	GT	CT	CT	GG	CT	AGGCCGC / CGTTTGT
MS 2340	AC	GG	kein Ergebn.	TT	CT	GG	CC	kein Ergebn.
MS 2032	AC	GG	TT	CT	TT	GG	CC	AGTCTGC / CGTTTGC
MS 3144	AC	GG	TT	TT	CT	GA	CT	AGTTCGC / CGTTTAT
	CA	CC	GT	CT	CT	GG	CT	CGGCCGC / ACTTTGT
MS 1094	CA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	CCTTCGC / ACTTCAC
MS 4033	CA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	CCTTCGC / ACTTCAC
MS 1990	CA	CC	TT	TT	CC	GA	CC	CCTTCGC / ACTTCAC
MS 1582	CA	CC	TT	TT	CC	GG	CC	CCTTCGC / ACTTCAC
	CA	GC	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / ACGctGC
	CA	GC	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / ACGCTGC
MS 2173	CA	GC	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / ACGctGC
MS 2234	CA	GC	GT	CT	CT	AA	CC	AGGCCAC / ACTTTAC
MS 2091	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 0547	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 4470	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 0866	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 0744	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 4633	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 4790	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / ACTTTAC
MS 2669	CA	GC	GT	CT	CT	GA	CT	CGGCCGC / ACTTTAT

MS 0980	CA	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / ACTTTGC
	CA	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / ACTTTGC
MS 1301	CA	GC	GT	CT	TT	GA	CC	CGGCTGC / ACTTTAC
	CA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	CGTTCGC / ACTTCAC
	CA	GC	TT	TT	CC	GA	CC	CGTTCGC / ACTTCAC
	CA	GC	TT	TT	CC	GA	CT	CGTTCGC / ACTTCAT
MS 4525	CA	GC	TT	TT	CC	GG	CC	CGTTCGC / ACTTCGC
	CA	GC	TT	TT	CC	GG	CT	CGTTCGC / ACTTCGT
MS 4930	CA	GC	TT	TT	CC	GG	CT	CGTTCGC / ACTTCGT
	CA	GC	TT	TT	CT	AA	CC	CGTTCAC / ACTTTAC
MS 1925	CA	GG	GG	CC	CT	GG	CT	CGGCCGC / AGGCTGT
	CA	GG	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCCGC / AGGCTGC
MS 1886	CA	GG	GG	CC	TT	GG	CT	CGGCTGC / AGGCTGT
	CA	GG	GG	CT	TT	GG	CC	CGGCTGC / AGGTTGC
	CA	GG	GT	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / AGGTTGC
MS 1499	CA	GG	GT	CT	CC	GG	TT	CGGCCGT / AGTTCGT
MS 0812	CA	GG	GT	CT	CC	GG	TT	CGGCCGT / AGTTCGT
MS 3545	CA	GG	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / AGTTTAC
MS 1956	CA	GG	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / AGTTTGC
	CA	GG	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / AGTTTGC
MS 0456	CA	GG	GT	CT	CT	GG	CT	CGGCCGC / AGTTTGT
	CA	GG	GT	CT	CT	GG	TT	CGGCCGT / AGTTTGT
MS 0776	CA	GG	GT	TT	CC	GG	CC	CGGTCGC / AGTTCGC
MS 3836	CC	CC	GG	CC	CT	GA	CC	CCGCCGC / CCGCTAC
	CC	CC	GT	CT	CT	GG	CC	CCGCCGC / CCTTTGC
MS 0292	CC	CC	GT	CT	kein Ergebn	GG	CC	kein Ergebn.
MS 0833	CC	CC	TT	TT	CC	GG	CC	CCTTCGC / CCTTCGC
MS 1962	CC	CC	TT	TT	CC	GG	CC	CCTTCGC / CCTTCGC
	CC	CC	TT	TT	CC	GG	CC	CCTTCGC / CCTTCGC
MS 3691	CC	CC	TT	TT	CT	GA	CC	CCTTCGC / CCTTTAC
	CC	GC	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / CCGCTGC
	CC	GC	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / CCGCTGC
MS 1660	CC	GC	GG	CT	TT	GG	CC	CGGCTGC / CCGTTGC
	CC	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / CCTTTAC
MS 3594	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
MS 4695	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
MS 2428	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
MS 0978	CC	GC	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CCTTTGC
MS 0887	CC	GC	GT	CT	CT	GA	CC	CGGCCGC / CCTTTAC
MS 4887	CC	GC	TT	TT	CC	GG	CT	CGTTCGC / CCTTCGT
MS 4464	CC	GC	TT	TT	CC	GG	CT	CGTTCGC / CCTTCGT
MS 0054	CC	GC	TT	TT	CT	GG	CC	CGTTCGC / CCTTTGC
MS 0881	CC	GC	TT	TT	CT	GG	CC	CGTTCGC / CCTTTGC
MS 2228	CC	GC	TT	TT	CT	GG	CC	CGTTCGC / CCTTTGC
MS 2834	CC	GC	TT	TT	CT	GG	CT	CGTTCGC / CCTTTGT

	CC	GC	TT	TT	CT	GG	CT	CGTTCGC / CCTTTGT
MS 1089	CC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / CGGCTGC
MS 3068	CC	GG	GG	CC	TT	GG	CC	CGGCTGC / CGGCTGC
MS 1412	CC	GG	GG	CT	TT	GG	CC	CGGCTGC / CGGTTGC
MS 4431	CC	GG	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CGTTTGC
MS 3035	CC	GG	GT	CT	CT	GG	CC	CGGCCGC / CGTTTGC
MS 2034	CC	GG	GT	CT	CT	GG	CT	CGGCCGC / CGTTTGT
	CC	GG	GT	CT	TT	GG	CC	CGTTTGC / CGTTTGC
MS 1824	CC	GG	GT	TT	CT	GG	CT	CGGTCGC / CGTTTGT
MS 3390	CC	GG	GT	TT	TT	GG	CC	CGGTTGC / CGTTTGC
	CC	GG	TT	TT	CC	AA	TT	CGTTCAT / CGTTCAT
MS 3948	CC	GG	TT	TT	CC	GG	TT	CGTTCGT / CGTTCGT
MS 2134	CC	GG	TT	TT	CC	GG	TT	CGTTCGT / CGTTCGT
MS 0544	kein Ergebn.	GC	TT	TT	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.
MS 4705	kein Ergebn.	kein Ergebn.	GG	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	CC	kein Ergebn.

Tabelle 7.2: Rohdaten Chromosom 9

MurisCode	Chr.9.1	Chr.9.3	Chr.9.2.	Chr. 9.5.	Chr.9.4	Genotyp Chr.9
MS 3295	GG	GG	GG	CT	CC	GGGCC / GGGTC
MS 0820	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
MS 4495	AA	GG	GG	CC	CC	AGGCC / AGGCC
MS 1082	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 3961	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2462	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3842	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGTC
MS 3021	AG	GG	AA	CC	CC	AGACC / GGACC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
MS 4396	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 0319	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1944	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AA	GG	AA	TT	AA	AGATA / AGATA
MS 4343	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
	AA	GG	GG	CC	CC	AGGCC / AGGCC
MS 3073	AG	AG	AG	CT	CC	AAACC / GGGTC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 2111	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3225	AG	AG	GG	CT	AC	AAGCA / GGGTC

MS 1994	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 4717	AA	AA	GG	TT	AA	AAGTA / AAGTA
MS 4649	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 3029	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 3607	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 2858	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
MS 2613	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 3163	AG	AA	AA	CT	AA	AAACA / GAATA
MS 2315	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2321	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 4246	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0559	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	GG	GG	CT	CC	AGGCC / GGGTC
	GG	AG	AG	CT	AA	GAACA / GGGTA
	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AA	AG	AG	CT	AC	AAACA / AGGCC
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
MS 3308	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1299	AG	AA	AG	CT	AC	AAACA / GAGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3090	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0773	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 4492	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1713	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 0036	GG	GG	GG	CC	AC	GGGCA / GGGCC
MS 3740	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
MS 3276	GG	GG	GG	CT	AC	GGGCA / GGGTC
MS 4645	AA	AG	GG	CC	CC	AGGCC / AAGCC
MS 0375	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0904	AG	GG	AG	CT	AC	AGACA / GGGTC
MS 2726	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 2659	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	GG	kein Ergebn.	CC	AC	kein Ergebn.
MS 2412	GG	AA	AA	TT	AA	GAATA / GAATA
MS 3017	GG	AG	GG	CC	CC	GAGCC / GGGCC
MS 2736	AA	AA	AA	CT	AC	AAACA / AAATC
MS 4374	AG	AA	AG	CT	AC	AAACA / GAGTC
MS 4936	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1015	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC

MS 1868	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 4769	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 1909	AG	AA	AG	CT	AC	AAACA / GAGTC
	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 3208	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	GG	AG	AA	CT	AC	GAACA / GGATC
MS 4964	AG	AG	AA	TT	AA	AAATA / GGATA
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3915	kein Ergebn.	AG	AG	CT	AC	kein Ergebn.
	AG	AA	AA	TT	AC	AAATA / GAATC
MS 4977	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 1169	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
	kein Ergebn.	AA	kein Ergebn.	CT	kein Ergebn.	kein Ergebn.
MS 1098	AA	AA	AG	CT	CC	AAACC / AAGTC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 4413	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
MS 4224	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 0781	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 3343	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2323	AG	AG	AG	CT	CC	AAACC / GGGTC
MS 1906	GG	AA	AG	CT	AC	GAACA / GAGTC
MS 2275	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 2380	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 0986	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 2959	GG	AG	AG	TT	AC	GAATA / GGGTC
MS 2361	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3204	AG	GG	AG	TT	AA	AGATA / GGGTA
MS 2394	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3708	GG	AA	AG	CT	AC	GAACA / GAGTC
	GG	AA	AA	TT	AA	GAATA / GAATA
	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
MS 2116	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1037	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 2095	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
MS 0680	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CC	CC	AAACA / GGGCC

MS 4024	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2210	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0182	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
	AA	GG	GG	CC	CC	AGGCC / AGGCC
MS 0464	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 4099	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0990	AG	AG	AG	TT	AC	AAATA / GGGTC
MS 2374	GG	AG	GG	CC	CC	GAGCC / GGGCC
MS 1434	AG	AG	AA	TT	AA	AAATA / GGATA
MS 0318	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
MS 3731	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 4967	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2570	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3013	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 0601	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 3196	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 0121	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3956	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 3116	AG	GG	AG	CT	AC	AGACA / GGGTC
MS 4837	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 0740	AG	AA	GG	CC	CC	AAGCC / GAGCC
MS 2434	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
	AG	AA	AA	CT	AA	AAACA / GAATA
MS 2010	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 4180	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 3053	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0207	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 4308	AG	AG	AG	TT	AC	AAATA / GGGTC
MS 1731	GG	AA	GG	CC	CC	GAGCC / GAGCC
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
MS 1758	AG	GG	AG	CT	AC	AGACA / GGGTC
MS 3726	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 2861	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 2340	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 2032	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 3144	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 1094	AG	AA	AA	CT	CC	AAACC / GAATC
MS 4033	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 1990	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC

MS 1582	AG	AA	AG	TT	AA	AAATA / GAGTA
	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 2173	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
MS 2234	GG	AG	GG	CT	AC	GAGCA / GGGTC
MS 2091	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 0547	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 4470	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
MS 0866	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0744	AG	GG	GG	CC	AA	AGGCA / GGGCA
MS 4633	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 4790	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 2669	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 0980	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 1301	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 4525	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC / GGGCC
MS 4930	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
	AA	GG	GG	CC	CC	AGGCC / AGGCC
MS 1925	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
MS 1886	AA	AA	AA	TT	CC	AAATC / AAATC
	AG	AG	AG	TT	AC	AAATA / GGGTC
	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
MS 1499	AG	AG	AG	CC	AC	AAACA / GGGCC
MS 0812	AG	GG	AA	CC	CC	AGACC / GGACC
MS 3545	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 1956	AG	AG	AA	CT	CC	AAACC / GGATC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0456	kein Ergebn.	AG	AG	CT	AC	kein Ergebn.
	AG	AG	AA	CT	AC	AAACA / GGACC
MS 0776	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 3836	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA / GGGTC
	AA	AA	AA	TT	AC	AAATA / AAATC
MS 0292	kein Ergebn.	AG	AA	CT	AA	kein ergbn.
MS 0833	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 1962	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 3691	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA

	AG	GG	AA	TT	AC	AGATA/ GGATC
MS 1660	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC /GGGCC
	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 3594	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA /GGGTC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA /GGGTC
MS 4695	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2428	AG	AG	AG	TT	AA	AAATA / GGGTA
	GG	AG	AG	CT	AA	GAACA / GGGTA
MS 0978	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA /GGGTC
MS 0887	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA /GGGTC
MS 4887	AA	AA	AA	CT	AA	AAACA / AAATA
MS 4464	AG	AG	AA	CC	AC	AAACA /GGACC
MS 0054	AA	AG	AG	CT	AC	AAATA / AGGCC
MS 0881	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA /GGGTC
MS 2228	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 2834	GG	AG	AA	TT	AA	GAATA / GGATA
	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
MS 1089	AG	AA	AA	TT	AA	AAATA / GAATA
MS 3068	AG	GG	AA	TT	AA	AGATA / GGATA
MS 1412	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC /GGGCC
MS 4431	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC /GGGCC
MS 3035	GG	AG	AG	CT	AC	GAACA /GGGTC
MS 2034	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA /GGGTC
	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC /GGGCC
MS 1824	AG	GG	GG	CC	CC	AGGCC /GGGCC
MS 3390	GG	GG	GG	CC	CC	GGGCC / GGGCC
	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA /GGGTC
MS 3948	AA	AA	AA	TT	AA	AAATA / AAATA
MS 2134	AG	AG	AG	CT	AC	AAACA / GGGTC
MS 0544	kein Ergebn.	kein Ergebn.	AG	CT	AC	kein Ergebn.
MS 4705	kein Ergebn.	kein Ergebn.	kein Ergebn.	CT	kein Ergebn.	kein Ergebn.

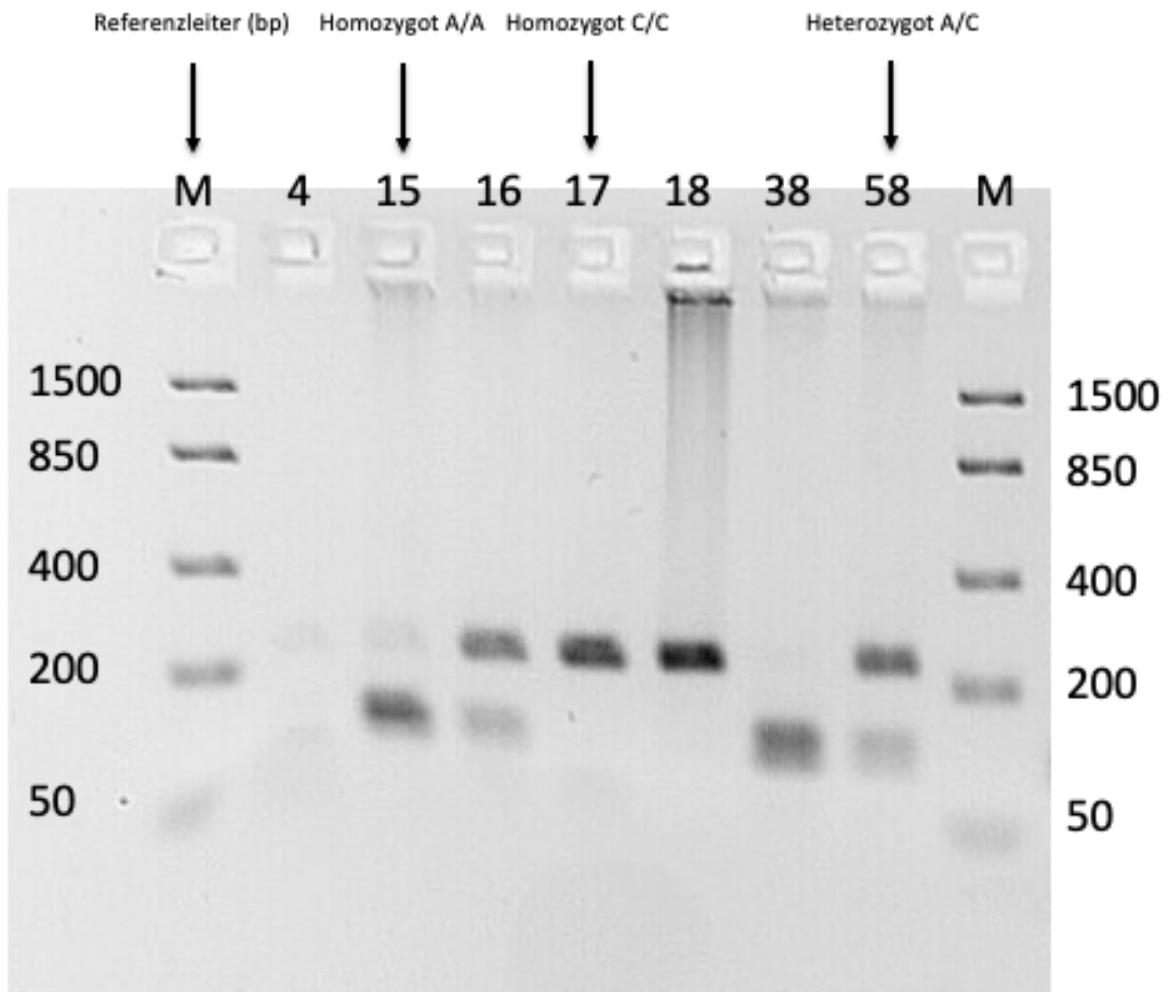


Abbildung 7.1: Beispiel Gelbild für eine Restriktion von Chr. 9.4 2,5 % Gel 160 V 45 min M= Marker 10µl FastRuler Low Range DNA-Ladder 50-1500bp/Thermo Fisher Scientific, Waltham, U.S.A.)

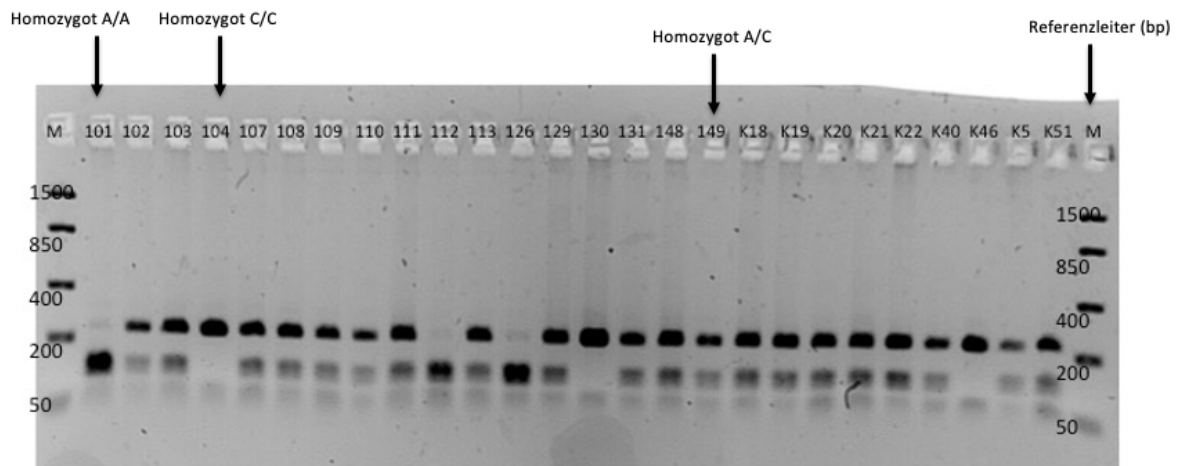


Abbildung 7.2: Restriktion Chromosom 9.4 160V 45 min

8 Literaturverzeichnis

- Abusleme, L., Hoare, A., Hong, B.-Y., & Diaz, P. I. (2000). *Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis*.
- Arne S. Schaefer, Gesa M. Richter, & Birte Groessner-Schreiber. (2008). *Identification of a Shared Genetic Susceptibility Locus for Coronary Heart Disease and Periodontitis*.
- Becher. (2005). *Die nicht chirurgische Therapie der Parodontitis – ein Update, der junge Zahnarzt: Bd. Volume 11*. Springer Verlag.
- Beikler T, F. TF., Karch H. (2003). Adjuvante Antibiotika in der Parodontistherapie. In *Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)*. https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/parodontologie/story/update-rationaler-antibiotikaeinsatz-in-der-parodontitis-therapie__5820.html
- Beikler, T., Prior, K., Ehmke, B., & Flemmig, T. F. (2004). Specific Antibiotics in the Treatment of Periodontitis – A Proposed Strategy. *J Periodontol, Volume 75 Number 1*.
- Brodzikowska, A., Gorska, R., & Kowalski, J. (2019a). Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Springer*.
- Brodzikowska, A., Gorska, R., & Kowalski, J. (2019b). *Interleukin-1 Genotype in Periodontitis, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Springer Verlag 67:367–373.
- Bröker, B., Schütt, C., & Fleischer, B. (2019). *Grundwissen Immunologie: Bd. 4. Auflage*. Springer Spektrum Berlin.
- Bundesgesundheitsbl. (2004). *Genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen) von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und ihre Bedeutung in der Umweltmedizin, Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“* (47 Springer Medizin Verlag p.1115–1123, Hrsg.). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004.
- Bundesvereinigung, K. (2014). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Kurzfassung (2016). *Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e.V. (BZÄK), 1. Auflage*.
- Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). *Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life*.
- Camelo-Castillo, A. J., Mira, A., Pico, A., Nibali, L., Henderson, B., Donos, N., & Tomas, I. (2015).

Subgingival microbiota in health compared to periodontitis and the influence of smoking.

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018a). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, Suppl 1:S1-S8.

Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018b). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*.

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Dyke, T. E. V. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.2014 Gebruary;(1): 57-80*.

Costa, L. F. N. P. da, Amaral, C. da S. F., Barbirato, D. da S., Leão, A. T. T., & Fogacci, M. F. (2017). *Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis*.

Dannewitz, B., Holtfreter, B., & Eickholz, P. (2021). Parodontitis- Therapie einer Volkskrankheit. *Bundesgesundheitsbl 2021*.

Deschner, J., Haak, T., Jepsen, S., Kocher, T., Mehnert, H., Meyle, J., Schumm-Draeger, P.-M., & Tschöpe, D. (2011). *Diabetes mellitus und Parodontitis Wechselbeziehung und klinische Implikationen. Ein Konsensuspapier Internist* (S. Verlag, Hrsg.).

Dorman, J. S., & Bunker, C. H. (2000). HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus. *a HuGE review. Epidemiol Rev, 2000. 22(2): p. 218-27*.

Dyke, T. E. V., & Dave, S. (2005). *Risk Factors for Periodontitis Int Acad Periodonto*.

Emilia Angela Sippert, Cleverson de Oliveira e Silva, & Christiane Maria Ayo. (2015). HLA Haplotypes and Genotypes Frequencies in Brazilian Chronic Periodontitis Patients. *Post Graduation Program of Biosciences Applied to Pharmacy, Biomedicine and Clinical Analysis Department, Maringa State University, 87020900 Maringa', PR, Brazil*.

Esser, D. W. (2017). Die Bedeutung von PZR und UPT bei der Behandlung von parodontalen Erkrankungen. *Praxiswissen Parodontologie, PLAQUE N CARE 11, 1, 33-41 (2017)*.

Florian D Ernst, Katharina Uhr, & Alexander Teumer. (2010). Replication of the association of chromosomal region 9p21.3 with generalized aggressive periodontitis (gAgP) using an independent case-control cohort. *BMC Medical Genetic*.

Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Lavery, D., & Dietrich, T. (2017). Global

epidemiology of dental caries and severe periodontitis – A comprehensive review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(Suppl 18), S94–S105.

GC, A. (2000). *Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment*. *Periodontol*.

Graves, D. (2018). Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *Periodontol* 1585-159.

Gressner, A. M., & Arndt, T. (2019). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Bd. 3. Auflage*. Springer Verlag, Berlin, 1913-1914.

Guan, J., Zhang, D., & Wang, C. (2022). Identifying periodontitis risk factors through a retrospective analysis of 80 cases. *Pakistan Journal of Medical Sciences*.

Hajishengallis, G. (2014a). *The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota*.

Hajishengallis, G. (2014b). *The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota*, *Mol Oral Microbiol*.

Hefti, A. F. (1997). Periodontal probing. *Crit Rev Oral Biol Med*.

Hellwig, Schäfer, Klimek, & Attin. (2018). *Einführung in die Zahnerhaltung: Bd. 7. überarbeitete Auflage*. Der Deutsche Zahnärzterverlag. <http://www.figes.com.tr/ansys/dokuman/ansys-cfx-technical-specs-13.0.pdf>

Hezel, D. L. (2018). *Prävention parodontaler Erkrankungen ZWP Online*. <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/parodontologie/grundlagen/praevention-parodontaler-erkrankungen>, 26.04.2022

Hierse, L. (2015). Parodontitis als Volkskrankheit. *IGZ Die Alternative Nr.1/2015 S.4-10*.

Jepsen, S. (2018). Ätiologie der Parodontitis- gibt es neue Erkenntnisse? *ZM- Zahnärztliche Mitteilungen* 108 Nr.01-02.

Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., & al, et. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*.

Jordan, R. (2016). Die Morbiditätsdynamik greift auch hier. *Zm* 106, Nr. 21A 1.11.2016,2532.

Kaisa Silander, Hua Tang, & Sean Myles. (2009). Worldwide patterns of haplotype diversity at 9p21.3, a locus associated with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Genome Medicine* 2009.

Kaisho, T., & Akira, S. (2002). Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochim Biophys Acta*.

2002; 1589:1–13.

Karbach, J., & Al-Nawas, B. (2013). Antiseptische und antiinfektive Prophylaxe in der Zahnmedizin. *Wissen Kompakt* 7(1): 23-32.

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). *Global burden of severe Periodontitis in 1990-2010: A systematic review and Meta-regression.*

Kaur, G., Holtfreter, B., Rathmann, W., Schwahn, C., Wallaschofski, H., Schipf, S., Nauck, M., & Kocher, T. (2009). Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol.*

Kebschull, P. D. med D. M., & Henzel, D. L. (2014). *Aktuelle Behandlungsmethoden in der Parodontologie- Teil II.* <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/parodontologie/grundlagen/aktuelle-behandlungsmethoden-der-parodontologie-teil-ii>

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *ATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, ARTICLE NUMBER 17038, Volume 3.*

Kuntz, B., Zeiher, J., Lange, C., & Lampert, T. (2017). Zeitliche Entwicklung des Absatzes von Tabakwaren in Deutschland. *Journal of Health Monitoring, 2(2) DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-033.*

Kuzmanova, D., Schäfer, A., & Dommisch, H. (2023). Orale Manifestationen primärer Immundefekte. In *Dasi.*

Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing— A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.*

Ludovichetti, F. S., Signoriello, A. G., Gobbato, E. A., Artuso, A., Stellini, E., & Mazzoleni, S. (2021). *Can periodontal disease affect conception? A literature review.*

Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., & Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J Clin Periodontol.*

März, H., & Sigusch, B. W. (2019). *Adipositas als Risikofaktor für Parodontitis* ZWR. Das Deutsche Zahnärzteblatt Thieme.

Mayank Hans & Veenu Madaan Hans. (2010). Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. *Department of Periodontology, Kalka Dental College and Hospital, Uttar Pradesh, India.*

Meyle, J., & Chapple, I. (2000). *Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis*

Periodontology.

- Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., Califano, J. V., Burmeister, J. A., & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a Substantial Genetic Basis for Risk of Adult Periodontitis. *J Periodontol*, Volume 71 Number 11.
- Micheelis, W., Hoffmann, T., Holtfreter, B., Kocher, T., & Schroeder, E. (2008). Zur epidemiologischen Einschätzung der Parodontitislast in Deutschland- Versuch einer Bilanzierung. *WISSENSCHAFT ORIGINALARBEIT Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*.
- Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). *Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries*.
- Mülhardt, C. (2013). *Der Experimentator: Molekularbiologie/Genomics. Heidelberg : Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage*.
- Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2018). *Janeway Immunologie: Bd. 9. Auflage*. Springer Spektrum S: 0-1117.
- Palmer, L. J., & Cardon, L. R. (2005). Mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet*, Vol.366, October 1, S.1223-1234.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., & al, et. (2018). Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018.
- Paro, D. G. (2021). *Die neuen PAR-Behandlungsrichtlinien*. <https://par-richtlinie.de>
- Peacock, M., Arce, R., & Cutler, C. (2017). Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis*. 2017 Oct; 23(7): 866–888.
- Pihlstrom, B. S. M., B. L., & Johnson, N. W. (2005). *Periodontal diseases*.
- Reichert, S., Stein, J. M., & Gautsch, A. (2000). *HLA bei deutschen Patienten mit rasch fortschreitender Parodontitis (RPP)*. Carl Hanser Verlag, München Dtsch Zahnärztl Z 55(2000).
- Riep, B., Edesi-Neuss, L., Claessen, F., Skarabis, H., Ehmke, B., Flemmig, T. F., Bernimoulin, J.-P., Göbel, U. B., & Moter, A. (2008a). Are Putative Periodontal Pathogens Reliable Diagnostic Markers? *Journal of clinical Microbiology*, p.1706-1711 Vol. 47, No 6.
- Riep, B., Edesi-Neuss, L., Claessen, F., Skarabis, H., Ehmke, B., Flemmig, T. F., Bernimoulin, J.-P., Göbel, U. B., & Moter, A. (2008b). Are Putative Periodontal Pathogens Reliable Diagnostic Markers? *Journal of clinical Microbiology*.
- Schäfer, A. (2015). Parodontitis Risikofaktor Gen. *ZM Nr. 10/2015 S.30-38*.
- Schütt, S., & Baehr, V. von. (2012). Die Immunpathogenese der Parodontitis. *ZWR- Das*

Deutsche Zahnärzteblatt 2012; 121 S.618-623.

Schwendicke, F., Krois, J., Kocher, T., Hoffmann, T., Micheelis, W., & Jordan, R. A. (2018). More teeth in more elderly: Periodontal treatment needs in Germany 1997-2030. *J Clin Periodontol.*

Shkurnikov, M., Nersisyan, S., Jankevic, T., Galatenko, A., Gordeev, I., Vechorko, V., & Tonevitsky, A. (2021). Association of HLA Class I Genotypes With Severity of Coronavirus Disease-19. *Frontiers in Immunology February 2021 Volume 12 Article 641900.*

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Jr, R. L. K. (1998). *Microbial complexes in subgingival plaque.*

Stein, J. M., & Jervøe-Storm, P.-M. (2011). *Antiinfektiöse Therapie der Parodontitis Quintessenz 2011;62(2):193–209.*

Stein, J. M., Reichert, S., Lampert, F., & Machulla, H. (2009). HLA Associations to Periodontitis, A Meta- analysis. *Int Poster J Dent Oral Med 2009, Vol 11 No 1, Poster 437.*

Thorsby, E. (1997). Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Immunol, 1997. 53(1): p. 1-11.*

Tominari, T., Akita, M., Matsumoto, C., Hirata, M., Yoshinouchi, S., Tanaka, Y., Karouji, K., Itoh, Y., Maruyama, T., Miyaura, C., Numabe, Y., & Inada, M. (2022). Endosomal TLR3 signaling in stromalosteoblast induces prostaglandin E2-mediated inflammatory periodontal bone resorption. *Journal of Biological Chemistry (Kadowaki N et. al (2001) Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens, J Exp. Med. 194:863-869.*

Tonetti, Jepsen, Jin, & Otomo-Corgel. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol ;44:456–462.*

Tonetti, M. S., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., & Sanz, M. (2015). Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases—Introduction to, and objectives of the 11th European workshop on periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol 2015; 42 (Suppl. 16): S1–S4.*

Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., & al, et. (2015). A. Principles in prevention of periodontal diseases—Consensus report of group 1 of the 11th European workshop on periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.*

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis:

Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*, 45(Suppl 20):S149–S16.

Treven, L., & al, et. (o. J.). *Klinische Häufigkeit der Sondierungsblutung, ZM Zahnmedizinische Mitteilungen*. <https://www.zm-online.de/archiv/2011/23/zahnmedizin/klinische-haeufigkeit-der-sondierungsblutung/> 29.04.2022

Uehara, A., & Takada, H. (2007). Functional TLRs and NODs in human gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2007; 86:249-254.

Walter, C., & Schmidt, J. C. (2018). *Parodontale Diagnostik im Oberkieferseitenzahnggebiet*. Der Freie Zahnarzt.

Wegener, S. (1994). HLA und Krankheitsassoziationen. *Infusionsther Transfusionsmed Krager AG* 1994;21:213–219.

Wijnander J. Teeuw, Marja L. Laine, & Sergio Bizzarro. (2015). A Lead ANRIL Polymorphism Is Associated with Elevated CRP Levels in Periodontitis: A Pilot Case-Control Study. *Department of Periodontology, Academic Centre for Dentistry Amsterdam (ACTA), University of Amsterdam and VU University Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands*.

Wong, M. Y., Lu, C. L., Liu, C. M., & Hou, L. T. (1999). Microbiological Response of Localized Sites with Recurrent Periodontitis in Maintenance Patients Treated with Tetracycline Fibers. *Journal of Periodontology* Volume 70, Issue 8 p. 861-868.

Ximenez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2000). *Microbial composition of supra- and subgingival Plaque in subjects with adult periodontitis*. <http://www.cfd-online.com/Forums/cfx/71484-boundary-conditions-freesurface.html>

Xu, X. W., Liu, X., Shi, C., & Sun, H. C. (2021). Roles of Immune Cells and Mechanisms of Immune Responses in Periodontitis. *Chin J Dent Res* 2021;24(4):219–230.

Yingzhi Gu & Xiaozhe Han. (2020). Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease. *Department of Immunology and Infectious Diseases*.

Zahnärztekammern, D. (2016). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) – Kurzfassung (2016) Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Körperschaft des öffentlichen Rechts Bundeszahnärztekammer. *Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e.V., 1. Auflage*.

Zeiger, J., Kuntz, B., & Lange, C. (2017). Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(2) DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-030 Robert Koch-Institut, Berlin.

Ziller, S., Jordan, A. R., & Oesterreich, D. (2021). *Mundgesundheitsziele für Deutschland 2030*:

Karies und Parodontitis weiter reduzieren sowie Prävention verbessern. Springer Verlag.

9 Abkürzungsverzeichnis

Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
Abb.	Abbildung
AIT	Antiinfektiöse Therapie
Bf	Bacteroides forsythus (neu: Tannerella forsythia)
BOP	Blutung auf Sondierung, engl.: Bleeding on probing
CAL	Clinical attachment loss (Klinischer Attachment Verlust)
CHX	Chlorhexidin
CPT	Chirurgische Therapie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dnTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DMS IV/V	Deutsche Mundgesundheitsstudie IV/V
Ec	Eikenella corrodens
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
HLA	Humane Leukozytenantigene
IL	Interleukin
LRR	Leucin-rich-repeat
NCBI	National Center of Biotechnology Information
PAMPS	Pathogen Associated Molecular Patterns
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction)
PD	Probing depth
Pg	Porphyromonas gingivalis
Pi	Prevotella intermedia
Pn	Prevotella nigrescens
PRR	Pattern Recognition Receptors
PSI	Parodontaler Screening Index
PZR	Professionelle Zahnreinigung
Rmp	revolutions per minute
SNP	Single nucleotide Polymorphism
Td	Treponema denticola (Td)
TLR	Toll-like Rezeptor

TNF	Tumornekrosefaktor
TST	Taschentiefe
ST	Sondierungstiefen
Sm	Streptococcus milleri
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UPT	Unterstützende Parodontitistherapie

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Übersicht der parodontopathogenen Keimkomplexe nach Socransky, Assoziation zur Parodontitis nimmt von rot nach grün ab (Socransky et al., 1998).	7
Abbildung 2.2: Parodontitisverteilung nach Alter, modifiziert nach der IV Mund-Gesundheitsstudie 2016 (Bundesvereinigung, 2014), Die Schwere der Erkrankung nimmt ab einem Alter von 75 Jahren verstärkt zu.	11
Abbildung 3.1: Stammbaum HLA Komplex auf Chromosom 6	26
Abbildung 3.2: Stammbaum Chromosom 9.....	27
Abbildung 4.1: Prozentuale Verteilung des Vorkommens der Bakterien für 70 Langzeitpatienten in 4 Therapiephasen, <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg), <i>Tannerella forsythia</i> (Tf), <i>Treponema denticola</i> (Td), <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>Prevotella intermedia</i> (Pi), <i>Fusobacterium nucleatum</i> (Fn), <i>C. rectus</i> (Cr), <i>Enodatum</i> , <i>Eikenella corrodens</i> (Es)	31
Abbildung 4.2: Genotypverteilung Chr. 9 für die 70 Langzeitpatienten, rs496892 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333042 (1 = Adenin, 2 = Guanin), rs2891168 (1 = Adenin, 2 = Guanin), rs1333048 (1 = Cytosin, 2 = Adenin), rs1333045 (1 = Cytosin, 2 = Thymin).....	31
Abbildung 4.3: Genotypenverteilung Chr. 6 für die 70 Langzeitpatienten, rs486416 (1 = Thymin, 2 = Cytosin), rs605203 (1 = Thymin, 2 = Guanin), rs537160 (1 = Cytosin, 2 = Thymin), rs6474 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs539689 (1 = Guanin, 2 = Cytosin), rs805304 (1 = Adenin, 2 = Cytosin)	32
Abbildung 4.4: Genotypverteilung Chr. 9 für alle Patienten, rs496892 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333042 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs2891168 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs1333048 (1 = Cytosin, 2 = Adenin), rs1333045 (1 = Cytosin, 2 = Thymin).....	32
Abbildung 4.5: Genotypenverteilung Chr. 6 für alle Patienten, rs486416 (1 = Thymin, 2 = Cytosin), rs605203 (1 = Thymin, 2 = Guanin), rs537160 (1 = Cytosin, 2 = Thymin), rs6474 (1 = Guanin, 2 = Adenin), rs539689 (1 = Guanin, 2 = Cytosin), rs805304 (1 = Adenin, 2 = Cytosin).....	33
Abbildung 8.1: Beispiel Gelbild für eine Restriktion von Chr. 9.4 2,5 % Gel 160 V 45 min M= Marker 10µl FastRuler Low Range DNA-Ladder 50-1500bp/Thermo Fisher Scientific, Waltham, U.S.A.)	56
Abbildung 8.2: Restriktion Chromosom 9.4 160V 45 min.....	57

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Einteilung der Parodontale Erkrankungen und Zustände (Caton et al., 2018b)..	10
Tabelle 2.2: Einteilung der Periimplantäre Erkrankungen und Zustände (Caton et al., 2018b)	10
Tabelle 3.1: Zusammensetzung des PCR Ansatzes für ein Gesamtvolumen von 25 µl	22
Tabelle 3.2: Standard PCR Protokoll	23
Tabelle 3.3: Übersicht der verwendeten Primer.....	23
Tabelle 3.4: Verwendete Primer Chromosom 6.1	24
Tabelle 3.5: Agarose-Gel Konzentration mit angelegter Spannung (V) und Zeit (min.).....	25
Tabelle 4.1: Deskriptive Beschreibung aller Patienten und der Langzeitpatienten	29
Tabelle 4.2: Prozentuale Verteilung des Bakterienaufkommens für alle Patienten, bei den Langzeitpatienten wurden das Bakterienaufkommen in jeder der vier Sitzungen neu ermittelt, Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa), Porphyromonas gingivalis (Pg), Tannerella forsythia (Tf), Treponema denticola (Td), Prevotella nigrescens, Prevotella intermedia (Pi), Fusobacterium nucleatum (Fn), C. rectus (Cr), Enodatum, Eikenella corrodens (Es)	30
Tabelle 4.3: Prozentuale Verteilung des BOP und TST aller Patienten und der Langzeitpatienten, für die Langzeitpatienten wurde der BOP und TST in den vier Therapiesitzungen einzeln ermittelt.....	33
Tabelle 4.4: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Bakterien im Bezug zu den untersuchten SNPs auf Chromosom 9, Die Tabelle zeigt vier statistisch signifikante Werte zu welchen das Effektstärkemaß bestimmt wurde, Effektstärkemaß für p-Werte $p \leq 0,05$	34
Tabelle 4.5: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Bakterien im Bezug zu den untersuchten SNPs auf Chromosom 6, Die Tabelle zeigt drei statistisch signifikante Werte zu welchen das Effektstärkemaß bestimmt wurde, Effektstärkemaß für p-Werte $p \leq 0,05$	35
Tabelle 4.6: Vergleich der Häufigkeitsverteilung für die Basen der untersuchten SNPs auf Chromosom 9 zwischen der untersuchten Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI, Für keinen der untersuchten SNPs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI	36
Tabelle 4.7: Vergleich der Häufigkeitsverteilung für die Basen der untersuchten SNPs auf Chromosom 6 zwischen der untersuchten Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI, Für keinen der untersuchten SNPs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Normalbevölkerung nach NCBI	37

Tabelle 8.1: Rohdaten für Chromosom 6	45
Tabelle 8.2: Rohdaten Chromosom 9	50

12 Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde in dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in der Poliklinik für Parodontologie, Präventive Zahnmedizin und Zahnerhaltung unter der fachlichen Betreuung von Herrn Prof. Dr med. Dr. med dent. Thomas Beikler und Frau Dipl.-Biol. Dr. rer. medic. Ulrike Peters durchgeführt.


Die der Auswertung zugrunde liegenden klinischen Daten und Proben wurden im Rahmen einer Longitudinalstudie des UKM Münster in den Jahren von 2001 bis 2005 gewonnen. Unter der Studiennummer 1VB wurde am 12.06.2001 von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe ihr positives Votum zur Ausführung der Studie erteilt.

Sämtliche Versuche wurden (nach Einarbeitung durch die Labormitglieder Frau Dipl.-Biol. Dr. rer. medic. Ulrike Peters und Frau Claudia Heier) von mir in den Laboren der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung der Statistikfirma punkt05 Statistikberatung Düsseldorf von Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Waßenberg durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Haltern am See, den 17.01.2024



Jennifer Drucks

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.


Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

17.01.2025

Datum



Jennifer Drucks

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. T. Beikler sowohl für das mir entgegengebrachte Vertrauen beim Überlassen dieses interessanten Dissertationsthemas, als auch für die Freiheit bei der Durchführung und Gestaltung dieser experimentellen Studie.

Weiterhin bin ich Frau Dipl.-Biol. Dr. rer. medic. Ulrike Peters zu großem Dank verpflichtet. Ich bedanke mich für die fachliche Betreuung, ständige Ansprechbarkeit bei auftretenden Fragen und außerordentliche Geduld während der Entstehung meiner Arbeit.

Auch möchte ich mich herzlich bei der Medizinisch-Technischen Assistentin Frau Claudia Heier bedanken, die mich in die Labortechnik eingeführt hat und mir bei der Durchführung des experimentellen Teils immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Für die großartige Unterstützung sowohl während meines Studiums, als auch bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich besonders bei meinem Ehemann Marcel Drucks bedanken.