

Aus der Abteilung für Parodontologie  
in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie  
des Universitätsklinikums der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhaut

**Mundgesundheit von Hypophosphatasie-Patienten und Gendefektträgern-  
eine patientenorientierte Querschnittsstudie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Margareta Weider, geb. Oswald  
aus Schleid OT Motzlar

Würzburg, Januar 2023



**Referent:** Univ.-Prof. i.R. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf

**Korreferent/-in:** Univ.-Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

09.12.2022

Die Promovendin ist Zahnärztin.

MEINEM MANN UND UNSEREM TÖCHTERN

SOWIE MEINEN ELTERN

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Hypophosphatasie.....	1
1.1.1 Pathophysiologie und Symptome .....	1
1.1.2 Erscheinungsformen .....	2
1.1.3 Prävalenz .....	3
1.1.4 Vererbung.....	4
1.1.5 Diagnose .....	5
1.1.6 Therapie .....	6
1.1.7 Odontohypophosphatasie .....	7
1.1.8 Frühzeitiger atraumatischer Milchzahnverlust .....	8
1.2 Parodontitis .....	10
1.2.1 Anatomie des Parodontiums .....	10
1.2.2 Ätiologie .....	11
1.2.3 Einteilung und Merkmale parodontaler Erkrankungen.....	13
1.2.4 Parodontitis in Zusammenhang mit Hypophosphatasie .....	15
1.3 Karies .....	17
1.3.1 Karies in Zusammenhang mit Hypophosphatasie .....	18
2 Ziel der Studie .....	20
3 Material und Methoden .....	21
3.1 Studienaufbau .....	21
3.2 Anamnestische Befragung zur Bestimmung des Lebensalters zum Zeitpunkt des Verlustes des ersten Milchinzisivus.....	21
3.3 Intraorale klinische Untersuchungen .....	21
3.3.1 Anzahl natürlich vorhandener Zähne.....	21
3.3.2 Kariologischer-Befund.....	21
3.3.3 Zahnlockerungen.....	22
3.3.4 Sondierungstiefen (ST) .....	22
3.3.5 Parodontale Rezessionen .....	23
3.3.6 Blutung auf Sondierung (Bleeding on Probing = BOP).....	23

3.4	Umrechnung in epidemiologische Indices .....	23
3.4.1	DMF-T .....	23
3.4.2	Klinisches Attachmentniveau (Clinical Attachment Level; CAL) ....	24
3.4.3	Definierung der Schwere parodontaler Erkrankungen über die kombinierte Analyse der erfassten klinischen Attachment (CAL)- und Taschentiefen (PD) -Werte .....	24
3.5	Full Mouth Protocol (FMP).....	25
3.6	Datenanalyse und statistische Auswertung .....	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Demographische Daten.....	27
4.1.1	Geschlecht .....	27
4.1.2	Alter .....	28
4.1.3	Anzahl der Mutationen .....	31
4.1.4	Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP) .....	32
4.2	Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes .....	33
4.2.1	Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen.....	34
4.2.2	Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP) .....	35
4.3	Anzahl fehlender Zähne .....	36
4.3.1	Anzahl fehlender Zähne in Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen.....	38
4.3.2	Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	40
4.4	Blutung auf Sondierung (Bleeding on Probing = BOP).....	41
4.4.1	BOP im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen .....	42
4.4.2	BOP in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	42
4.4.3	Bleeding on Probing (BOP): Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung mittels DMS V .....	43

4.5	Taschensondierungstiefen (ST) und Attachmentniveau/ -level (AL), (Clinical Attachment Level; CAL) .....	44
4.5.1	Sondierungstiefen und Attachmentniveaus in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen sowie der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	46
4.5.2	Sondierungstiefen und klinisches Attachmentniveau: Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung anhand der Daten der DMS V .....	48
4.6	Lockerungsgrade (LG) .....	48
4.6.1	Lockerungsgrade im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen.....	50
4.6.2	Lockerungsgrade in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	51
4.7	Kombinierter CDC/AAP Parodontal-Index (PA-Index).....	51
4.7.1	CDC/AAP Parodontal-Index in Zusammenhang mit der Anzahl manifester Mutationen.....	54
4.7.2	CDC/AAP Parodontal-Index in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	55
4.8	DMFT- Index .....	55
4.8.1	DMFT-Index in Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen ...	57
4.8.2	DMFT-Index in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.....	58
4.8.3	DMFT-Index im Vergleich mit der DMS V .....	58
5	Diskussion .....	60
5.1	Diskussion der Methodik .....	60
5.1.1	Studiendesign.....	60
5.1.2	Patientenanzahl.....	61
5.1.3	Anamnestische Befragung .....	61
5.1.4	Klinische Befundung.....	61
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.2.1	Alter des Patientenkollektives.....	63
5.2.2	Alter des ersten Milchzahnverlustes.....	64

5.2.3	Anzahl fehlender Zähne .....	64
5.2.4	Blutung auf Sondierung (BOP) .....	65
5.2.5	Taschensondierungstiefen (ST) und Attachmentlevel (AL) .....	66
5.2.6	Lockerungsgrade.....	67
5.2.7	Kombinierter CDC/AAP Parodontal-Index.....	68
5.2.8	DMFT-Index .....	68
5.2.9	Zusammenhang zwischen Anzahl der Mutationen und der oralen Manifestation der HPP-Erkrankung .....	70
5.2.10	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase und der oralen Manifestation der HPP-Erkrankung .	71
5.3	Ausblick.....	71
6	Zusammenfassung .....	73
7	Literaturverzeichnis.....	75
8	Abbildungsverzeichnis .....	79
9	Tabellenverzeichnis .....	81
	Danksagung	
	Lebenslauf	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>HPP</b>	Hypophosphatasie
<b>ALPL-Gen</b>	Gen, welches für die alkalische Phosphatase kodiert
<b>TNSALP</b>	tissue non-specific alkaline phosphatase = gewebeunspezifisches Isoenzym der alkalischen Phosphatase
<b>PPi</b>	anorganisches Pyrophosphat
<b>AP</b>	alkalische Phosphatase
<b>ENPP1</b>	Ektonucleotide Pyrophosphatase/Pyrophosphodiesterase 1
<b>IgG1 Fc Domäne</b>	C-Terminus des Immunglobulins G (Fc= engl. Fragment crystallisable)
<b>PAMPs</b>	Pathogen-Associated-Molekular Pattern
<b>TNF-alpha</b>	Tumornekrosefaktor alpha
<b>CAL/AL</b>	Clinical Attachment Level = klinisches Attachmentniveau
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>IAP</b>	intestinale alkalische Phosphatase
<b>CPPD</b>	Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat
<b>MMPs</b>	Matrix-Metalloproteinasen
<b>ANKH</b>	progressives Ankylose-Protein
<b>OPN</b>	Osteopontin
<b>DMP1</b>	Dentinmatrixprotein 1
<b>DSPP</b>	Dentinsialophosphoprotein
<b>DMS V</b>	5. Deutsche Mundgesundheitsstudie
<b>LG 0-III</b>	Lockerungsgrade 0-III
<b>N</b>	Newton
<b>BOP</b>	Bleeding on Probing = Blutung auf Sondierung
<b>IBM SPSS</b>	Statistikprogramm
<b>DT</b>	decayed tooth = kariöse Zähne
<b>MT</b>	missing tooth = fehlende Zähne
<b>FT</b>	filled tooth = konservierend versorgte Zähne
<b>DMFT</b>	Summe aus DT, MT und FT



<b>PD</b>	Pocket depth = Taschentiefe
<b>ST</b>	Sondierungstiefe
<b>CDC/AAP</b>	gemeinsame Klassifikation parodontaler Erkrankungen der beiden Arbeitsgruppen der Centers for Disease Control and Prevention und der American Academy of Periodontology
<b>FMP</b>	Full-Mouth-Protokoll
<b>n</b>	Stichprobengröße/ Personenanzahl
<b>p-Wert</b>	Irrtumswahrscheinlichkeit
<b>U</b>	Mann-Whitney-U-Test
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient
<b>X<sup>2</sup></b>	Chi-Quadrat-Test
<b>PMP</b>	Partial-Mouth-Protokoll
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure

# 1 Einleitung

## 1.1 Hypophosphatasie

Die Krankheit Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, genetisch vererbare Stoffwechselstörung, welche erstmals 1948 durch John C. Rathbun beschrieben wurde (Mumm, Jones et al. 2001). Charakteristisch für diese Erkrankung, welche sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant vererbt werden kann, ist eine fehlerhafte Mineralisation von Knochen und/oder Zähnen (Mornet 2007). Ursächlich sind verschiedene Mutation des ALPL-Gens auf Chromosom 1, das für das gewebeunspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase (TNSALP) kodiert. Folglich wird dessen Aktivität herabgesetzt, was weitreichende Folgen für den Organismus hat, da die TNSALP in der Regel über 90% der gesamten Serumaktivität der alkalischen Phosphatase ausmacht (Petkovic Ramadza, Stipoljev et al. 2009). Neben der TNSALP gibt es drei weitere Isoenzyme der alkalischen Phosphatase: die intestinale alkalische Phosphatase, die plazentare alkalische Phosphatase und die Keimzellen-AP (Sharma, Pal et al. 2014).

Durch den Funktionsverlust dieses Enzyms kommt es zu einer vermehrten Ansammlung von Stoffen im Körper der Hypophosphatasie-Patienten, die physiologischerweise durch die TSNALP umgesetzt werden. So finden sich im Blut und Urin erhöhte Werte von anorganischem Pyrophosphat (PPi), Phosphoethanolamin und Pyridoxal-5-Phosphat (Vitamin B6) (Fedde, Blair et al. 1999, Orimo 2010).

### 1.1.1 Pathophysiologie und Symptome

Die alkalische Phosphatase (AP) ist u.a. maßgeblich an der Mineralisation von Knochen und Zähnen beteiligt. Als osteoblastäres Enzym ist sie zusammen mit der Ectonucleotid Pyrophosphatase/ Phosphodiesterase 1 (ENPP1) und weiteren Proteinen im Wesentlichen für die Bildung von Hydroxylapatitkristallen zuständig. Letztere werden in die kollagenhaltige extrazelluläre Matrix des Knochens eingebaut und geben dem Gewebe als anorganische Grundsubstanz Halt und Stabilität (Hessle, Johnson et al. 2002). Liegt eine Mutation des für die

## Einleitung

alkalische Phosphatase kodierenden Gens vor, kommt es zu Expressionsfehlern, die sich einerseits in einer verminderten Konzentration des Enzyms, als auch in einer herabgesetzten Funktionalität widerspiegeln können. Somit ist insgesamt die Aktivität der AP reduziert, was wiederum Mineralisationsstörungen der Knochen und der Zähne zur Folge hat. Die zuvor beschriebene Anreicherung von anorganischem Pyrophosphat, welches als Inhibitor der Mineralisation bekannt ist, verstärkt diesen Effekt zusätzlich (Foster, Nagatomo et al. 2012). Eine verminderte Knochenqualität, Osteomalazie, ein erhöhtes Frakturrisiko, sowie Knochen- und Zahnanomalien sind daher mit der Manifestation von Hypophosphatasie häufig verbundene Symptome. Da die AP zudem an vielen weiteren Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt ist, zeigt sich das Krankheitsbild der HPP sehr vielfältig. So leiden viele Patienten an chronischen Schmerzen in Gelenken und Muskulatur, schneller Ermüdung bei körperlicher Anstrengung und Krämpfen. Insbesondere bei Kindern treten weiterhin Nephrokalzinosen, sowie respiratorische Probleme durch die unzureichende Stabilität des Brustkorbes auf (Rockman-Greenberg 2013).

### **1.1.2 Erscheinungsformen**

Traditionell werden sechs klinische Erscheinungsformen der Hypophosphatasie beschrieben, welche nach Alter der Diagnosestellung bzw. dem erstmaligen Auftreten der Symptomatik unterschieden werden. Dies sind die perinatale, die perinatal benigne, die infantile, die kindliche und die adulte Form, sowie die Odontohypophosphatasie. Die Übergänge von einer zur anderen Erscheinungsform sind dabei oft fließend (Mornet 2007, Millan and Plotkin 2012, Whyte, Zhang et al. 2015).

Die perinatale Form kann für die Betroffenen bereits im Uterus bzw. sofort nach der Geburt letal sein, da sie mit einer hochgradigen Hypomineralisation und damit verbundenen lebensbedrohlichen Knochendeformitäten, aber auch vielseitigen Organschäden einher geht. Die Hauptursache für das frühzeitige Versterben dieser Kinder ist eine ausgeprägte respiratorische Insuffizienz infolge der fehlenden Mineralisation der Rippenbögen (Baujat, Michot et al. 2017).

## Einleitung

Im Gegensatz zur ersten Form der HPP bildet die perinatal benigne Hypophosphatasie einen mildereren Phänotyp aus. Die Säuglinge haben in den sonographischen Vorsorgeuntersuchungen teilweise zu kurze gebogene Beine, wobei die Mineralisation allerdings normal, bzw. nur sehr leicht eingeschränkt ist und es post partum zur spontanen Verbesserung der Knochenbefunde kommen kann.

Eine wiederum schwerwiegendere Form ist die infantile (frühkindliche) Hypophosphatasie. Betroffene Kinder kommen zunächst augenscheinlich gesund zur Welt, zeigen aber bereits in den ersten Lebensmonaten ausgeprägte Symptome, wie zum Beispiel Atemkomplika­tionen (oft aufgrund der Hypomineralisationen der Rippen), schwere Rachitis-Anzeichen, frühzeitige Kraniosynostosen, Epilepsie und Krämpfe. Unbehandelt ist die Mortalitätsrate auch bei diesen Säuglingen sehr hoch (Petkovic Ramadza, Stipoljev et al. 2009, Whyte, Leung et al. 2019).

Im Vergleich dazu leiden Patienten, die von der kindlich/juvenilen Form der Hypophosphatasie betroffen sind vor allem unter Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Knochendeformitäten, einem auffälligem Watschelgang (aufgrund von Fehlstellungen der Beine), Muskelschwäche und einem frühzeitigen atraumatischen Milchzahnverlust (Rothenbuhler and Linglart 2017).

Die adulte Form bzw. Erwachsenen-Hypophosphatasie zeigt ein noch weitaus heterogeneres klinisches Erscheinungsbild. Symptome können beispielsweise chronische Schmerzen in Gelenken und Muskulatur, Osteoarthropathien, Stressfrakturen, Chondrokalzinosen aber auch Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit sein (Rothenbuhler and Linglart 2017).

Die Odontohypophosphatasie stellt eine Sonderform dar und wird in Kapitel 1.1.7 näher erläutert (Mornet 2007, Millan and Plotkin 2012).

### **1.1.3 Prävalenz**

Die Prävalenz der Hypophosphatasie ist sehr schwer zu ermitteln, da vor allem viele Fälle der Erwachsenen-Form aufgrund der unspezifischen Symptome unentdeckt bleiben, bzw. als rheumatische Erkrankungen fehldiagnostiziert werden. 2011 veröffentlichten Mornet und Yvard (Mornet, Yvard et al. 2011)

## Einleitung

eine Studie über die Prävalenz der Hypophosphatasie im europäischen Raum. Demzufolge wird die Häufigkeit an einer schweren Form der HPP zu erkranken auf 1/300.000 geschätzt. Weitaus zahlreicher, mit einer Prävalenz von 1/6370, kann von einer milden Form der Hypophosphatasie ausgegangen werden, wobei die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Fälle weitaus höher sein wird.

### **1.1.4 Vererbung**

Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass Hypophosphatasie ausschließlich autosomal rezessiv vererbt werden kann. Dies bedeutet, dass lediglich Patienten mit Mutationen des ALPL-Gens auf beiden Allelen Symptome aufweisen, wohingegen Patienten mit nur einem betroffenen Gen als Träger der Erkrankung angesehen wurden.

Schwere Formen der HPP, wie die perinatale und infantile Hypophosphatasie, werden in der Regel autosomal rezessiv vererbt. Mittlerweile ist allerdings bekannt, dass teilweise die milden Formen der Hypophosphatasie (infantile benigne, juvenile, adulte und Odontohypophosphatasie) nicht nur autosomal rezessiv, sondern ebenfalls autosomal dominant vererbt werden können. Eine Erklärung hierfür ist ein sogenannter dominant-negativer Effekt, d.h. das Allel ohne Mutation, der Wildtyp, weist an sich eine normale Struktur und Funktionalität auf. Nachdem das aktive Enzym der alkalischen Phosphatase aber als obligates Dimer funktioniert, kann bereits ein defizientes Protein in diesem Dimer dazu führen, dass das Enzym nicht funktional ist, d.h. durch die Wirkung des zweiten, mutierten Gens wird die Enzymaktivität deutlich stärker als nur um 50% herabgesetzt. Das Genprodukt der pathologisch veränderten Allel-Variante übt dadurch einen dominant negativen Effekt auf den Wildtyp aus. Daher können auch Patienten, die heterozygot betroffen sind, leichte Symptome der Hypophosphatasie aufweisen. Grundsätzlich sind somit ebenso vergleichsweise schwerere Manifestationen bei nur einem betroffenen Allel und eine verhältnismäßig gute Restaktivität des Enzyms mit eher geringer Krankheitsausprägung auch mit Mutationen auf zwei Allelen möglich. Allgemein gilt jedoch, je milder die Erkrankung ausgeprägt ist, desto eher liegt eine Mutation nur auf einem Allel vor, während man bei den sehr schwer betroffenen

und klinisch früh auffälligen Patienten häufiger Mutationen auf beiden Allelen findet. Insgesamt verschwimmen somit die Grenzen zwischen Trägern der Erkrankung und mild betroffenen Patienten, was wiederum die Diagnostik erschwert (Mornet 2007, Fauvert, Brun-Heath et al. 2009, Numa-Kinjoh, Komaru et al. 2015).

### **1.1.5 Diagnose**

Das Vorliegen einer Hypophosphatasie kann bereits pränatal durch die Überprüfung von Zellen aus dem Fruchtwasser auf Mutationen des ALPL-Gens diagnostiziert werden. Dies ist vor allem dann sinnvoll, wenn Hypophosphatasie in der Familie bereits aufgetreten ist. Des Weiteren können vor allem bei den schwereren Erkrankungsformen anhand von Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft Hypomineralisationen des Skeletts sowie Fehlbildungen der Kinder festgestellt werden. Für die Geburt liefern diese beiden Untersuchungsmethoden wichtige Informationen für Ärzte und Geburtshelfer (Watanabe, Yamamasu et al. 2007) (Hofmann, Girschick et al. 2014). Konnten infantile oder schwere kindliche Formen während der Schwangerschaft noch nicht erkannt werden, sollte nach der Geburt eine rasche Diagnosestellung erfolgen, da die betroffenen Kinder von Beginn an meist gravierende Symptome aufzeigen.

Die kindliche Form der Hypophosphatasie bleibt in den ersten Lebensmonaten oft unentdeckt, aufgrund der unspezifischen Symptome, wie beispielsweise eine verminderte Nahrungsaufnahme, eine verzögerte körperliche Entwicklung oder häufiges Weinen, möglicherweise aufgrund von Schmerzen. Ein recht charakteristischer Hinweis ist der frühzeitige atraumatische Milchzahnverlust in der Regel schon vor dem 5. Lebensjahr (siehe 1.1.8). Wenn bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Diagnosestellung der HPP erfolgt ist, sind die Eltern häufig sehr verunsichert und suchen in aller Regel zunächst einen Zahnarzt auf. Daher sollten nicht nur Pädiater, sondern auch alle Zahnärzte über diese Zusammenhänge informiert sein, um so den Betroffenen frühzeitig einen entscheidenden Hinweis auf die Möglichkeit der Manifestation einer HPP-Erkrankung geben zu können.

## Einleitung

Die adulte Form der HPP ist in Relation zu den anderen Erkrankungsformen am schwersten zu diagnostizieren, da Symptome, wie chronische muskuloskelettale Schmerzen, schnelle Erschöpfung und Kopfschmerzen, Chondrokalzinosen und häufige Knochenbrüche sehr unspezifisch sind und oft als rheumatische Erkrankungen fehldiagnostiziert werden. Des Weiteren verwischen meist bei den milderen Formen die Grenzen zwischen erkrankten und gesunden Menschen. Neben der Messung der Serumaktivität der alkalischen Phosphatase und den laborchemischen Analysen von anorganischem Pyrophosphat-, Phosphoethanolamin- und Pyridoxal-5-Phosphat-Konzentrationen, stellt die Betrachtung der klinischen Symptome, teilweise unterstützt über bildgebende Verfahren, ein wichtiges Mittel für die Diagnosestellung dar. Bisweilen wurde von einer guten Korrelation zwischen der verminderten Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Schwere der Krankheitssymptome ausgegangen. Letztendlich gibt allerdings nur ein Gen-Test den Patienten vollständige Gewissheit, ob sie an einer genetisch determinierten Hypophosphatasie leiden oder nicht (Mornet 2007, Berkseth, Tebben et al. 2013, Mornet 2015).

### **1.1.6 Therapie**

Derzeit können Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Erwachsenenalter erstmalig aufgetreten ist, formal nur symptomatisch behandelt werden. Für Patienten mit erstmaliger Ausprägung der Erkrankung im Kindesalter gibt es zur Behandlung der Knochenmanifestationen als ursachenorientierten Therapieansatz eine Enzymersatztherapie. Während bislang schwere (früh-) kindliche Formen der Hypophosphatasie eine schlechte Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufs aufzeigten, kann diesen Kindern heutzutage mit Hilfe dieses gentechnisch hergestellten Ersatzenzym (Asfotase alfa) sehr gut geholfen und ihre Überlebenschancen erheblich verbessert werden. Bei dem Enzymersatzpräparat handelt es sich um ein rekombinantes, humanes Fusionsprotein, welches die TNSALP Ektodomäne, die konstante Region der humanen IgG1 Fc Domäne und ein terminales Aspartat-Motiv enthält. Dadurch besitzt dieses Enzym die Fähigkeit sich an der Knochenoberfläche anzulagern und vor Ort zu wirken (Whyte, Greenberg et al. 2012). In der Konsequenz

## Einleitung

kommt zu einer verbesserten Mineralisation und Stabilität der Knochen. Den Patienten wird somit eine weniger beeinträchtigte (früh-)kindliche Entwicklung insbesondere im Bereich der Motorik ermöglicht. Auch schwere Störungen der Zahnentwicklung können nach den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen möglicherweise abgemildert oder völlig verhindert werden (McKee, Nakano et al. 2011).

Angesichts der Einschränkungen in der Zulassung der Enzymersatztherapie werden die meisten Patienten derzeit symptombezogen therapiert. Dies umfasst den Einsatz von antiphlogistisch wirkenden nichtsteroidalen Analgetika im Bedarfsfall, Physiotherapie zur Verbesserung der Muskelkraft und einer daraus resultierenden Stabilisierung des Skeletts, die medizinische Versorgung von Frakturen, aber auch weitere operative Eingriffe im Falle schwerer Fehlbildungen, wie beispielsweise die chirurgische Korrektur von Kranio-synostosen.

Die unter dem Aspekt einer vermeintlichen Osteoporose wiederholt beobachtete Behandlung mit Bisphosphonaten ist nach derzeitigem Wissensstand abzulehnen. Bisphosphonate stellen synthetische Analoga des anorganischen Pyrophosphats dar und führen somit zu einer Hemmung des natürlichen, belastungsorientierten Knochenumbaus. Weiterhin können Bisphosphonate möglicherweise die Beschwerden der Patienten durch Ablagerung in den Gelenken sogar vermehren (Mornet 2007, Whyte 2009).

### **1.1.7 Odontohypophosphatasie**

Eine milde klinische Form der Hypophosphatasie stellt die Odontohypophosphatasie dar. Hierbei zeigen vor allem die Zähne und der Zahnhalteapparat pathologische Veränderungen; unter muskuloskelettalen Symptomen leiden die Patienten kaum bzw. gar nicht (Mornet 2007, Reibel, Maniere et al. 2009, Feeney, Stanford et al. 2018). Biochemisch lassen sich keine Unterschiede zwischen einer Odontohypophosphatasie und einer milden adulten Form der HPP feststellen (Mornet 2007). Dentale Symptome sind beispielsweise ein verfrühter, atraumatischer Milchzahnverlust, Wurzelmissbildungen, wobei oft sehr kurze Wurzeln auffallen, parodontale Beschwerden



## Einleitung

mit verminderter alveolärer Knochenhöhe, sowie eine gesteigerte Kariesaktivität. Gründe dafür können Defizite in der Ausbildung des Zahnzements und des Dentins, aber auch ein veränderter Schmelzaufbau sein. Auffällig hierbei ist vor allem, dass die Pulpahöhle und die Wurzelkanäle in den Zähnen oft erweitert sind und somit die Relation zwischen Pulpa und Zahnhartsubstanz zu Ungunsten des Letzteren verschoben ist (Reibel, Maniere et al. 2009, Rodrigues, Foster et al. 2012).

### **1.1.8 Frühzeitiger atraumatischer Milchzahnverlust**

Eines der Hauptmerkmale der (früh-)kindlichen Form der Hypophosphatasie, aber auch der Odontohypophosphatasie, stellt der vorzeitige, atraumatische Milchzahnverlust dar. Regulär beginnt der Zahnwechsel mit der Exfoliation der Unterkieferinzisivi zu Beginn der ersten Wechselgebissphase im Alter von 5-6 Jahren (Hinz 2013). Die Eltern von HPP-Patienten berichten, dass die Unterkieferfrontzähne ihrer Kinder zunächst scheinbar elongierten und dann ohne ersichtliche Ursache durchschnittlich mit ca. 2-3 Jahren herausfielen. Je schwerer die Hypophosphatasie ausgeprägt ist, desto früher kommt es zum Milchzahnverlust. Im schlimmsten Fall können bereits ab dem sechsten Lebensmonat, kurz nach Durchbruch der mittleren Unterkieferinzisivi, diese schon wieder ausfallen. Die Wurzeln der Zähne sind bei der Exfoliation nur teilweise bzw. fast gar nicht resorbiert. Die Entwicklung der bleibenden Zähne ist zeitlich noch nicht soweit fortgeschritten, dass die Osteoklasten zur Wurzelresorption der Milchzähne aktiviert wurden. Besonders auffällig ist, dass lediglich die Frontzähne der Kinder betroffen sind. Im Seitenzahnbereich erfolgt ein regulärer Zahnwechsel (Reibel, Maniere et al. 2009).

Als Ursachen für den verfrühten Milchzahnverlust ist vermutlich das Zusammenspiel zweier Komponenten verantwortlich. Die Zähne der HPP-Kinder weisen einen hypoplastischen Zahnzement auf. Der Zahnzement, welcher mit dem Knochen strukturell nah verwandt ist, besteht normalerweise aus einem mineralisierten Bindegewebe, dessen anorganischer Hauptbestandteil Kalziumphosphat ist. Durch die Mineralisationsstörung aufgrund erhöhter Pyrophosphatkonzentrationen (siehe 1.2.4) können die

## Einleitung

Sharpeyschen Fasern, welche den Zahn über den Zement mit der Knochenoberfläche in der Alveole verbinden und bindegewebig aufhängen, keinen optimalen Verbund herstellen. Die Verankerung des Zahnes im Alveolar-knochen ist von vornherein geschwächt (Foster, Nagatomo et al. 2012).

Nun stellt sich allerdings die Frage, warum nur die Frontzähne von einer prämaturnen Exfoliation betroffen sind, nicht aber der Seitenzahnbereich, obwohl die Bildung des Zahnzements generell gestört ist? Hierfür gibt es folgende Erklärung, welche die zweite diskutierte Ursache für den verfrühten Milchzahnverlust darstellt: Die Konzentration proinflammatorischer Zytokine ist im Serum der HPP-Patienten im Vergleich zu nichtbetroffenen Menschen erhöht (Schlagenhauf 2008) (siehe 1.2.2 und 1.2.4). Beginnt nun im Mund eines Kindes der erste Milchzahn durchzubrechen, besiedeln orale Keime die Durchbruchsstelle und lösen eine proinflammatorische Reaktion des mukosalen Immunsystems aus. Diese Entzündungsreaktion ist ein natürlicher Vorgang beim primären Zahndurchbruch jedes Kindes. Allerdings ist die Stärke dieser antibakteriell gerichteten Entzündung bei an HPP erkrankten Kleinkindern sehr viel intensiver aufgrund der krankheitstypischen erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im Blut. Infolge der überschießend ablaufenden Entzündungsreaktion entstehen irreversible Zerstörungen der Integrität des Parodonts. Diese Schwächung der mechanischen Stabilität der Verankerung des durchbrechenden Zahnes im Alveolarknochen hat zur Folge, dass die betroffenen Zähne bereits durch physiologische Kaukräfte mit der Zeit so stark gelockert werden, dass sie frühzeitig ausfallen. Da die Milchinzisivi die ersten Zähne sind, die durchbrechen, reagieren die körpereigenen Abwehrkräfte hier am heftigsten. Es bildet sich nach und nach eine humorale Immunität aus, welche die zeitlich später durchbrechenden Milchzähne im Seitenzahnbereich, wie auch die Zähne der permanenten Dentition während ihres Durchbruchs vor einer gleichartig starken Entzündungsreaktion und Schädigung des Zahnhalteapparates schützt (Schlagenhauf 2008).

### 1.2 Parodontitis

Parodontitis ist eine chronisch fortschreitende, entzündliche Zerstörung des Zahnhalteapparates, welche eng mit dem Aufwachsen bakterieller Biofilme auf den Zähnen verbunden ist. Diese enthalten spezifische, inflammophile, meist anaerobe gram-negative Bakterien. Die Mundhöhle des Menschen ist mit einer Vielzahl an Keimen besiedelt, die unter physiologischen Bedingungen keine chronische Entzündungssituation an der Grenzfläche Biofilm- Mundschleimhaut induzieren. Führen nun lokale und/oder systemisch bedingte proinflammatorisch wirksame Konditionen zum vermehrten Austritt von Serumproteinen in den gingivalen Sulkus, fördert dies ein proinflammatorisch wirksames Überwachsen proteolytischer Keime innerhalb der oralen Biofilme. Unter diesen Bakterien finden sich Arten mit besonders hoher Virulenz, wie beispielsweise der fakultativ anaerobe, gram-negative Keim *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, welcher als wesentlicher Leitkeim in der Entstehung insbesondere der Aggressiven Parodontitis identifiziert wurde. Sein alleiniges Vorhandensein in der Mundhöhle führt nicht zwangsläufig zur Entstehung einer Parodontitis, verstärkt und beschleunigt ihren Verlauf allerdings maßgeblich. Zum näheren Verständnis der Ätiologie parodontaler Erkrankungen sei zunächst der physiologische Aufbau des Parodontiums, also des Zahnhalteapparates, beschrieben (Schlagenhauf 2008).

#### 1.2.1 Anatomie des Parodontiums

Zähne sind im knöchernen Zahnfach, der Alveole, bindegewebig über kollagene Fasern, die sogenannten Sharpeyschen Fasern, aufgehängt. Diese ziehen vom Zahnzement, der die Wurzeloberfläche bedeckt in Richtung der als Lamina cribrifomes bezeichneten inneren Hülle der knöchernen Alveole. Im Bereich des Zahnhalses auf Höhe der Schmelz-Zement-Grenze werden Zähne unmittelbar von der marginal freien Gingiva umgeben, welche nach oral von der befestigten Gingiva begrenzt wird und Richtung Zahnoberfläche in den gingivalen Sulkus übergeht. Dieser ist ca. 0,5mm tief und wird im oberen Anteil von einem nichtkeratinisierten Plattenepithel, dem Sulkusepithel, bedeckt. Weiter apikal geht dieses in das Saumepithel über, welches sehr durchlässig für

## Einleitung

verschiedenste Stoffe ist. Das Saumepithel besitzt eine interne Basallamina, die direkt der Zahnoberfläche aufliegt, als auch eine externe Basallamina, welche an das gingivale Bindegewebe angrenzt und apikal einen festen Verbund mit dem Zahnzement eingeht. Beide sind wenig permeabel. Dennoch stellt der gingivale Sulkus aufgrund der Unterbrechung der epithelialen Integrität durch den Durchtritt der Zähne in die Mundhöhle eine potentielle Eintrittspforte für das Vordringen von Mikroorganismen in den Körper dar (Schlagenhauf 2008).

### 1.2.2 Ätiologie

Wie zuvor beschrieben gehören fast alle mit der Entstehung einer Parodontitis assoziierten Keime zur Gruppe der gram-negativen Bakterien mit der Fähigkeit zur Nutzung von Serumproteinen als Nahrungssubstrat. Dieses entnehmen sie dabei vorzugsweise dem proteinreichen Sulkusfluid. Um eine überschießende Vermehrung der Bakterien in der Mundhöhle unter Kontrolle zu halten, hat der Körper im Laufe der Evolution verschiedene antibakterielle Abwehrmechanismen entwickelt. Zunächst kommt es zur unspezifischen zellulären Abwehr. Die Bakterien werden anhand ihrer als Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMPs) bezeichneten Oberflächenmoleküle über die Pattern Recognition Receptors der phagozytären Zellen erkannt und eliminiert. Weiterhin induzieren Natural Killer Cells die Apoptose von Körperzellen, in welche Bakterien als intrazelluläre Parasiten bereits eingedrungen sind. Eine Freisetzung von Akute Phase Proteinen, wie beispielsweise des C-reaktiven Proteins, verstärkt die bereits ablaufende Entzündungsreaktion zusätzlich. Nachfolgend wird auch das adaptive Immunsystem aktiviert. Die bakteriellen Antigene werden antigenspezifischen T-Helferzellen präsentiert. Diese veranlassen, dass antigenspezifische B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen umgewandelt werden. Die von ihnen freigesetzten Antikörper binden an bakterielle Oberflächenepitope und erleichtern so die Elimination der markierten Keime durch Neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Auch das Komplementsystem, welches über eine Aktivierungskaskade verschiedener Komplexe zur Zerstörung der bakteriellen Zellmembran führt, wird über beide Pfade -angeborene und adaptive Immunabwehr- aktiviert.

## Einleitung

Kommt es zu einer überschießenden Fehlregulationen in diesen komplexen Abläufen des mukosalen Immunsystems mit vermehrtem Austritt von Serumproteinen im Bereich des gingivalen Sulkus, können sich proteolytische Bakterien in diesem Bereich sehr stark vermehren und die dabei freigesetzten bakteriellen Antigene im Sinne einer positiven Rückkopplung die Entzündungsstärke weiter erhöhen. Die im Verlauf der Inflammation freigesetzten Zytokine führen zu einer weiter ansteigenden Gefäßpermeabilität, wodurch noch mehr Neutrophile Granulozyten und Makrophagen in das betroffene Gebiet einwandern und die Entzündung ebenfalls weiter verstärken. Die im Rahmen der Inflammation freigesetzten Zytokine wie TNF-alpha, Prostaglandin E2 sowie Metallomatrixproteinase führen zu einem ausgeprägten Abbau von Strukturen der parodontalen Bindegewebsmatrix sowie einer Reduktion der alveolären Knochenmasse. Diese Gewebedestruktionen sind reversibel, solange die auftretende Entzündung die Anheftung der externen Basallamina des Saumepithels am Zahnzement nicht zerstört. Ist dies jedoch der Fall, kommt es zu einer apikalen Migration der Zellen der Basallamina unter Ausbildung einer parodontalen Zahnfleischtasche.

Chronisch stabile Entzündungen im Bereich des gingivalen Sulkus ohne irreversible Gewebedestruktionen können zu akuten Entzündungsphasen mit progredientem Gewebeverlust exazerbieren, wenn das Gleichgewicht zwischen Virulenz der Keime und Immunantwort kippt. Die Entzündungsreaktion kann einerseits durch systemisch getriggerte Faktoren, andererseits durch eine massenhafte Vermehrung proinflammatorischer Bakterien verstärkt werden. Nachgewiesene Faktoren, welche die Entstehung einer Parodontitis begünstigen, sind schädliche Angewohnheiten, die zu einer Erhöhungslast führen wie etwa regelmäßiger Tabakkonsum, sowie mit einer Steigerung der systemischen Entzündungslast verbundene Allgemeinerkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Rheumatische Arthritis. Auch das Lebensalter sowie genetische Dispositionen wurden als krankheitsfördernde Parameter identifiziert (Schlagenhauf 2008).

### 1.2.3 Einteilung und Merkmale parodontaler Erkrankungen

Im Jahr 1999 wurde die aktuell geltende Klassifizierung der Parodontalerkrankungen im Rahmen des International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions in Oak Brook festgelegt. Sie fasst die sehr vielfältigen Erscheinungsformen parodontaler Erkrankungen in 8 Hauptgruppen zusammen:

Diese sind:

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

Im Folgenden wird näher auf die Klassifikationsgruppen Nr. 2, 3 und 4 eingegangen und ihre Untergruppierungen aufgezeigt.

#### 2. Chronische Parodontitis

Die alte Bezeichnung „Adulte Parodontitis“ wurde durch den Begriff „Chronische Parodontitis“ ersetzt. Sie ist weniger restriktiv und altersbezogen, da diese Form der Parodontitis in jedem Lebensabschnitt auftreten kann. Allerdings ist mit zunehmendem Alter eine erhöhte Prävalenz und Schwere zu beobachten.

Die Definition lautet: „Chronische Parodontitis ist eine Infektionskrankheit, die zu Entzündung des Zahnhalteapparates, progressivem Attachment- und Knochenverlust führt. Sie ist durch Bildung von Zahnfleischtaschen und/oder Gingivarezessionen gekennzeichnet und stellt die am häufigsten vorkommende Parodontitisform dar.“ (Schlagenhauf 2008)

Typische Merkmale einer chronischen Parodontitis sind:

- Auftreten überwiegend im Erwachsenenalter (kann im Einzelfall jedoch auch Kinder und Jugendliche betreffen)

## Einleitung

- Parodontale Destruktionen in Zusammenhang mit lokalen Reizfaktoren
- Häufiges Auftreten von subgingivalem Zahnstein
- insgesamt eher langsames Fortschreiten mit zeitlich dazwischenliegenden Phasen schneller voranschreitender Gewebedestruktionen

Die Chronische Parodontitis wird unterteilt nach ihrem Ausmaß in eine lokalisierte Form, bei welcher  $\leq 30\%$  der untersuchten Messstellen (sites) befallen sind und eine generalisierte Form mit mehr als 30% betroffenen Messstellen. Des Weiteren erfolgt die Gliederung nach dem Schweregrad der Erkrankung durch die Messung des auftretenden Verlustes an klinischem Attachment (CAL). Es wird eine leichte (1-2 mm Attachmentverlust), eine moderate (3-4 mm Attachmentverlust) und eine schwere Form ( $\geq 5$ mm Attachmentverlust) unterschieden.

### 3. Aggressive Parodontitis

Die Bezeichnung „Früh beginnende Parodontitis“ (Early Onset) wurde durch den Begriff „Aggressive Parodontitis“ abgelöst. Diese Form kann in jedem Lebensalter auftreten und nicht wie ursprünglich abgegrenzt nur in der Altersgruppe der unter 35-Jährigen. Ihre Definition lautet: „Die aggressive Parodontitis stellt eine Krankheitsform mit überwiegend klar erkennbaren klinischen Merkmalen und speziellen Befunden hinsichtlich der Interaktion zwischen Keimen und Wirt dar.“ (Schlagenhauf 2008)

Klassische Merkmale einer aggressiven Parodontitis sind:

- rapide fortschreitende Gewebedestruktionen
- familiäre Häufung

Daneben gibt es weitere klinische Merkmale, die fakultativ auftreten können:

- fehlende Korrelation zwischen der Stärke lokaler Reizfaktoren wie bakterieller Plaque und der Schwere der auftretenden parodontalen Destruktionen
- Nachweis von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in erkrankten Zahnfleischtaschen

## Einleitung

Wie bei der chronischen wird bei der aggressiven Parodontitis zwischen einer lokalen und generalisierten Form unterschieden, jedoch mit unterschiedlichen Definitionen. Die lokalisierte aggressive Parodontitis beginnt meist während der Pubertät, wobei zunächst die ersten Molaren und die Inzisiven betroffen sind. Die Patienten weisen oft einen hohen Serumantikörpertiter gegen die Oberflächenantigene spezifischer parodontitisassoziierter Bakterien auf.

Die generalisierte aggressive Parodontitis bricht größtenteils vor dem 30. Lebensjahr aus; eine Diagnose bei älteren Patienten ist allerdings nicht auszuschließen. Außer den ersten Molaren und den Inzisivi sind mindestens drei weitere Zähne von einem Attachmentverlust betroffen. Der Serumantikörpertiter gegen nachgewiesene bakterielle Antigene ist schwächer im Vergleich zur lokalisierten Form. Es ist ein deutlich episodenhafter Krankheitsverlauf festzustellen.

### 4. Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen

Die Entstehung einer Parodontitis kann assoziiert sein mit verschiedenen Systemerkrankungen. Diese lassen sich einteilen in hämatologische Erkrankungen, genetische Störungen sowie weitere nicht spezifizierbare Faktoren. In die Untergruppe der genetischen Störungen fallen Erkrankungen wie beispielsweise die familiäre oder zyklische Neutropenie, das Down-Syndrom sowie die Hypophosphatasie (Schlagenhauf 2008, Van der Velden 2017).

#### **1.2.4 Parodontitis in Zusammenhang mit Hypophosphatasie**

Hypophosphatasie (HPP)-Patienten haben durch die verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase ein erhöhtes Entzündungspotential. Die immunologisch bedeutsamsten PAMPs in der Zellwand gram-negativer Bakterien sind die Lipopolysaccharide (LPS). Diese bestehen aus bakterienspezifischen langkettigen Zuckermolekülen, sowie einem als Lipid A bezeichneten Lipidanteil. Diese Struktur wird auch als Endotoxin bezeichnet, da es im Gegensatz zu bakteriellen Exotoxinen einen integralen Bestandteil der bakteriellen Zellwand gramnegativer Keime bildet und selbst nach dem Tod des Bakteriums eine ausgeprägte proinflammatorische Wirkung auf das



## Einleitung

Immunsystem ausüben kann (Beutler and Rietschel 2003). Die alkalische Phosphatase kann LPS durch Dephosphorylierung des Lipid A-Anteils strukturell verändern (Tuin, Huizinga-Van der Vlag et al. 2006). Hierdurch kann die proinflammatorisch toxische Wirkung eines LPS-Moleküls bis um den Faktor 100 verringert werden (Schromm, Brandenburg et al. 1998). Bates und Akerlund et al zeigten 2007 an Fischen, dass während der Etablierung der Darmmikrobiota in den ersten Lebenstagen der Tiere, die Expression der intestinalen alkalischen Phosphatase (IAP) angeregt wurde. Tiere mit verminderter IAP reagierten hypersensibel auf bakterielle LPS und es konnte ein extremer Anstieg der intestinalen neutrophilen Granulozyten festgestellt werden (Bates, Akerlund et al. 2007).

Neben der verminderten Dephosphorylierung von LPS spielt auch die vermehrte Ansammlung von anorganischem Pyrophosphat (PPi) als entzündungstriggernder Reiz eine wichtige Rolle. PPi, welches als natürliches Substrat der alkalischen Phosphatase gilt, kann nicht mehr ausreichend hydrolysiert werden und bildet zusammen mit Kalzium kristalline Ablagerungen, die sogenannten Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrate (CPPD). Diese Mikrokristalle stimulieren inflammatorische Reaktionen indem sie die Produktion und Freisetzung von verschiedenen Entzündungsmediatoren, wie z.B. Zytokinen und Chemokinen, aber auch von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), anregen. Diese wiederum fördern eine Entzündungsreaktion und führen zu Gewebedestruktionen. Somit zeigen HPP-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Mediatoren im gesamten Körper und sind in Folge dessen anfälliger für die Entstehung chronisch-entzündlicher Prozesse und Erkrankungen (Beck, Morbach et al. 2009).

Des Weiteren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Manifestation von Hypophosphatasie und einer insuffizienten Zementbildung auf den Wurzeloberflächen der Zähne. Hierbei ist oft der azelluläre Zement von schweren Hypoplasien betroffen. Dies hat zur Folge, dass die Insertion von Sharpeyschen Fasern an den betroffenen Stellen nur unzulänglich möglich ist und die Stabilität der mechanischen Verankerung des betroffenen Zahnes im Alveolarknochen stark reduziert ist. Ursächlich hierfür ist mutmaßlich eine

## Einleitung

erhöhte PPI-Gewebekonzentration während der Bildungsphase der Zahnwurzel. PPI ist ein Substrat des Stoffwechsels, dessen Konzentration normalerweise über die alkalische Phosphatase, die eukaryotische Pyrophosphatase/Phosphodiesterase1 (ENPP1) und das progressive Ankylose-Protein (ANKH) reguliert wird. Ihre Aufgabe ist es das Pyrophosphat zu spalten, sodass Phosphat entsteht, welches für den Mineralisationsvorgang benötigt wird. Ist nun die AP-Aktivität herabgesetzt fehlt das Phosphat, welches die Zementblasten für den Einbau in den Zement benötigen. Des Weiteren steigt die PPI-Konzentration, welche zusätzlich eine hemmende Wirkung auf die Hartgewebsausbildung hat (van den Bos, Handoko et al. 2005, Rodrigues, Foster et al. 2012).

### 1.3 Karies

Karies ist eine chronisch progrediente Zerstörung der Zahnhartsubstanzen (Schmelz/ Dentin), welche durch ein Übermaß an organischen Säuren ausgelöst wird, welche von kohlenhydratmetabolisierenden Bakterien gebildet werden. Da in den bakteriellen Biofilmen des Oropharynx die Sauerstoffkonzentration sehr gering ist, zeigt der Großteil der hier lebenden Mikroorganismen einen anaeroben Stoffwechsel. Sie decken ihre Energiezufuhr über den Abbau von niedermolekularen Zuckern mittels anaerober Glykolyse. Dabei entstehen als Hauptstoffwechselprodukte organische Säuren. Somit sinkt der pH-Wert in den bakteriellen Biofilmen lokal sehr deutlich ab, wodurch die Bakterien sich selbst in ihrer Aktivität limitieren. Stehen die Bakterien allerdings in Kontakt mit der Zahnhartsubstanz, werden die produzierten Säuren direkt mit dem reichlich vorhandenen Kalziumphosphat des Schmelzes bzw. des Dentins neutralisiert. Dadurch bleibt der pH-Wert lokal relativ konstant und die Bakterien können uneingeschränkt ihren Stoffwechsel fortsetzen. Die entstandenen Schäden an der Zahnhartsubstanz können physiologischerweise nachfolgend durch Reinkorporation von Kalziumphosphaten aus dem Speichel in die demineralisierte Zahnhartsubstanz repariert werden, sofern die Häufigkeit der Säurebildung ein gewisses Maß nicht überschreitet. Gerät dieses Gleichgewicht jedoch durch zu häufige Zufuhr metabolisierbarer Kohlenhydrate zu Ungunsten der Zahnhartsubstanz ins Ungleichgewicht, kommt es zu einem irreversiblen

Verlust an organischer Substanz und damit langfristig zu Karies. Ursächlich hierfür sind permanente bakterielle Säureangriffe aufgrund des häufigen Konsums bakteriell metabolisierbarer Kohlenhydrate. Mangelnde Mundhygiene mit insuffizienter Entfernung der säurebildenden Keime sowie eine geringe Konzentration von mineralisationsfördernder Fluoridionen an der Grenzfläche Zahn - bakterieller Biofilm, beispielsweise durch fehlende Fluoridzufuhr über die Zahnpasta, begünstigt die Entstehung kariöser Läsionen signifikant (Schlagenhauf 2008).

### **1.3.1 Karies in Zusammenhang mit Hypophosphatasie**

Ein möglicher Ansatzpunkt, um zu erklären warum an Hypophosphatasie erkrankte Menschen eine erhöhte Kariesaktivität aufweisen, ist oft eine Abweichung im strukturellen Aufbau des Zahnes. Bei betroffenen Patienten wurden Schmelzhypoplasien festgestellt. Dadurch sind die Zähne geringer vor Säureangriffen durch Bakterien geschützt, sodass diese schneller in Richtung Dentin vordringen können. Auch Dentindysplasien aufgrund von Mineralisationsstörungen sind charakteristisch und lassen die Zähne dunkelgelb erscheinen (Reibel, Maniere et al. 2009). Die Zähne haben oft nur eine dünne Dentinschicht und weite Pulpenhöhlen, weshalb sie auch als „Shell-teeth“, also Hüllen-Zähne, bezeichnet werden. Ursächlich dafür sind folgende Phänomene: Die Pulpazellen (Odontoblasten, Fibroblasten, freie Zellen der Abwehr) der Hypophosphatasie-Patienten weisen eine verminderte AP-Konzentration und -Aktivität, ein herabgesetztes Mineralisationspotenzial und ebenfalls Störungen in der Genexpression von PPI regulierenden Faktoren und Odontoblastenmarkern auf.

In den Odontoblasten kommt es zu einer verminderten Expression verschiedener Dentinmatrixproteine, wie beispielsweise Osteopontin(OPN), Dentinmatrixprotein-1 (DMP-1) und Dentinsialophosphoprotein (DSPP). Vor allem Letzteres spielt eine wichtige Rolle beim Einbau der Hydroxidapatitkristalle in die Dentinmatrix. Ähnlich wie bei der Ausbildung des Zementes wird dieser Vorgang zusätzlich gehemmt durch die vermehrte Anreicherung von Pyrophosphat im Gewebe, da die alkalische Phosphatase

## Einleitung

durch ihre eingeschränkte Aktivität dieses Substrat nicht genügend in Phosphatreste spalten kann. Nicht nur die hemmende Wirkung des Pyrophosphates, sondern auch der Mangel an Phosphat zum Einbau in die Hartsubstanz, reduziert die Mineralisation (Suzuki, Sreenath et al. 2009, Prasad, Butler et al. 2010, Rodrigues, Foster et al. 2012).

Aufbauend auf die Arbeit von Van den Bos et al fanden Rodrigues et al heraus, dass im parodontalen Ligament eine höhere Genexpression PPI regulierender Faktoren (ALPL, ANKH und ENPP1) stattfindet als in den Pulpazellen. Der PPI-Metabolismus ist im Zahnhalteapparat viel feiner reguliert als in dem Dentin angrenzendem Pulpagewebe, sodass bei Störungen wie der herabgesetzten Aktivität der AP bei HPP-Patienten das Parodontium viel sensibler reagiert. Somit lässt sich auch erklären, warum Patienten völlig normales Dentin bei einem gleichzeitig stark eingeschränkten Phänotyp des Zements und damit verbundenen parodontalen Läsionen aufweisen können (Rodrigues, Foster et al. 2012).

## **2 Ziel der Studie**

Hypophosphatasie zählt aufgrund ihrer geringen Prävalenz zu den sogenannten „seltenen Erkrankungen“ (siehe 1.1.3). Aus diesem Grund ist sie in der Allgemeinbevölkerung weitgehend unbekannt. Aber auch in Medizinerkreisen gibt es Aufklärungsbedarf, damit Hypophosphatasie als solche schneller erkannt und eine adäquate Therapie der Betroffenen eingeleitet werden kann. Deutschlandweit gibt es nur wenige medizinisch-wissenschaftliche Zentren, die sich mit dieser komplexen Krankheit befassen. Eines davon ist das Universitätsklinikum in Würzburg. Hier arbeitet das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung eng mit der Universitäts-Kinderklinik und dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit, Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, zusammen. Mit einem Patientenstamm von weit über 300 an Hypophosphatasie erkrankten Personen bzw. Gendefekträgern ist die am Universitätsklinikum Würzburg betreute HPP-Kohorte in ihrer Anzahl in Europa einzigartig.

In der nachfolgenden Querschnittstudie zur Mundgesundheit von HPP-Patienten wurden die Daten von 80 untersuchten Personen aus Deutschland und der Schweiz ausgewertet und zusammengefasst. Eine klinische Studie zu dieser Thematik mit solch einer großen Anzahl an HPP-Betroffenen ist derzeit einmalig. Die erfassten Daten wurden mit denen der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V), welche die Mundgesundheit der deutschen Durchschnittsbevölkerung repräsentiert, verglichen. Ziel der Studie war es, zu analysieren, ob und in welchem Ausmaß HPP-Patienten stärker von Parodontitis und Karies betroffen sind als nicht an HPP erkrankte Personen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studienaufbau**

Die Studie „HPP-Burden of disease“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02291497) wurde vom Orthopädischen Zentrum für Muskuloskelettale Forschung des König-Ludwig-Hauses Würzburg initiiert und durchgeführt. Im Rahmen einer dazugehörigen Teilstudie zur Evaluation der Mundgesundheit der teilnehmenden HPP-Studienpatienten wurden die Betroffenen im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit des Universitätsklinikums Würzburg in der Abteilung für Parodontologie zahnmedizinisch untersucht. Es handelte sich um eine Querschnittsstudie.

#### **3.2 Anamnestische Befragung zur Bestimmung des Lebensalters zum Zeitpunkt des Verlustes des ersten Milchinzisivus**

Das Alter der Patienten, in dem sie ihren ersten Milchinzisivus verloren haben, wurde anamnestisch erfragt und auf das nächstliegende halbe Jahr genau dokumentiert. Bei Patienten, die keine Auskunft über den Zahnverlust geben konnten, wurde als Zeitpunkt die Kategorie „unbekannt“ eingetragen.

#### **3.3 Intraorale klinische Untersuchungen**

##### **3.3.1 Anzahl natürlich vorhandener Zähne**

Die Anzahl der in der Mundhöhle vorhandenen, natürlichen Zähne wurde mittels visueller Sichtung bestimmt. Implantate wurden als fehlender Zahn gewertet.

##### **3.3.2 Kariologischer-Befund**

Prothetische und konservierende Versorgungen der Zähne, ebenso Karies wurden durch genaue Inspektion der Zähne ermittelt und dokumentiert. Hierzu dienten 2 Mundspiegel zum Abhalten der Wange und zur Sichtung sowie eine zahnärztliche 3A-Sonde, mit welcher die Zahnflächen abgetastet werden konnten. Das eventuelle Vorkommen kariöser Läsionen wurde getrennt nach den Kategorien ‘oberflächliche Schmelzkaries’ (D1+D2), ‘Dentinkaries’ (D3+D4) sowie ‘Sekundärkaries an Restaurationen’ erfasst. Röntgenologische

Untersuchungen zur Erfassung klinisch nicht sichtbarer Approximalkaries erfolgten nicht.

### **3.3.3 Zahnlockerungen**

Lockerungen an den Zähnen können durch eine unphysiologische mechanische Belastung der Zähne durch übermäßige Kaukräfte und nachfolgende adaptive Verlängerung der Fasern des Zahnhalteapparates entstehen, welche als okklusales Trauma bezeichnet wird. Viel häufiger ist jedoch eine zunehmende Lockerung der Zähne Ausdruck eines progredienten Verlustes der Strukturen des Zahnhalteapparates (Faserapparat, alveolärer Knochen), der durch chronisch entzündliche Prozesse in dieser Region ausgelöst wird.

Zur Messung der manifesten Zahnlockerung wurde unter Zuhilfenahme zweier Mundspiegel durch sagittale bzw. transversale Druckeinwirkung auf die Zahnkronen die erfolgende horizontale Auslenkung dieser beobachtet. Je nach Ausmaß der Beweglichkeit wurden die Zähne einem von drei möglichen Lockerungsgraden (LG 0-III) zugeordnet.

Definition der Lockerungsgrade:

Grad 0: nicht gelockert

Grad I: fühlbar gelockert

Grad II: sichtbar gelockert

Grad III: beweglich auf Wangen- und Zungendruck

### **3.3.4 Sondierungstiefen (ST)**

Die Tiefe des gingivalen Sulkus bzw. der Zahnfleischtasche (pathologisch) wurde mittels einer manuellen Parodontalsonde (Qulix PCP11) mit einem Sondierungsdruck von ca. 0,2N - 0,25 N ermittelt. Dazu wurde die Sonde in korrekter Einschubrichtung entlang der Längsachse des sondierten Zahnes unter ständigem Zahnkontakt in den gingivalen Sulkus bzw. die parodontale Tasche eingeführt. Die Skalierung der Qulix PCP11- Parodontalsonde von 3-3-3-2 mm ermöglichte ein genaues Ablesen der Sondierungstiefe, welche auf den nächstliegenden Millimeter genau dokumentiert wurde.

### 3.3.5 Parodontale Rezessionen

Die vertikale Höhe parodontaler Rezessionen wurde durch Messung der Distanz zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem Gingivalsaum auf den nächstliegenden Millimeter präzise bestimmt. Hierbei diente ebenfalls die Parodontalsonde Qulix PCP11. War die Höhe der Schmelz-Zement-Grenze aufgrund von Füllungen oder Kronenrändern nicht mehr erkennbar, wurde diese anhand der Nachbarflächen bzw. –zähne arbiträr ermittelt.

### 3.3.6 Blutung auf Sondierung (Bleeding on Probing = BOP)

Nach dem Zurückziehen der Parodontalsonde aus dem/der Zahnfleischsulkus/-tasche wurde eine eventuell auftretende Sondierungsblutung an der jeweiligen Messstelle dichotom (ja/nein) dokumentiert. Der prozentuale Anteil aller Messpunkte mit manifester Sondierungsblutung wurde mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics durch Variablenberechnung ermittelt (Ainamo and Bay 1975).

## 3.4 Umrechnung in epidemiologische Indices

### 3.4.1 DMF-T

Der DMF-T Index stellt eine Kenngröße für die Karieserfahrung eines Patienten und die daraus resultierenden Folgen, wie beispielsweise Restaurationen oder Zahnverlust, dar und wird in epidemiologischen Studien zur Bewertung der Häufigkeit und Stärke von Zahnkaries in untersuchten Populationen verwendet. Es handelt sich dabei um einen international etablierten Index. Die einzelnen Buchstaben haben folgende Bedeutung:

D (decayed) = kariös	}	T (tooth) = Zahn
M (missing) = fehlend		
F (filled) = gefüllt bzw. restauriert		

Alle Zähne der untersuchten HPP-Patienten wurden nach diesen Kriterien bewertet und anschließend die Anzahl der Zähne berechnet, die hinsichtlich der



drei DMF-Bewertungskriterien einen positiven Befund aufwiesen. Bezüglich kariöser Läsionen wurden nur Zähne mit ins Dentin reichender Karies in die DMF-T Auswertungen eingeschlossen. Da es sich hierbei um ein irreversibles Geschehen handelt, welches sich zeitlich aufsummiert, wird der DMF-T Index in der statistischen Analyse als eine altersabhängige Variable betrachtet.

Weiterhin wurde erfasst, welche Ursachen für die Präsenz einer Füllung, Überkronung oder den Verlust eines Zahnes mutmaßlich verantwortlich waren. Stellten dies nicht kariöse Defekte dar, sondern beispielsweise parodontale Läsionen, Nichtanlagen, Traumata oder Extraktionen aus kieferorthopädischen Indikationen, wurde dies, soweit aus den Behandlungsunterlagen oder anamnestisch eruierbar, dokumentiert.

Angelehnt an die 5. Deutsche Mundgesundheitsstudie (Seite 91) wurden, unabhängig davon, ob die Ursache des Verlustes Karies war oder nicht, bei den Auswertungen alle fehlenden Zähne miteingeschlossen, „weil epidemiologisch diesbezüglich keine sichere Unterscheidung getroffen werden konnte.“

Allgemein gilt, dass sich die Werte bei Kleinschreibung der Kürzel (dmf-t) auf das Milchgebiss beziehen; bei Großschreibung (DMF-T) auf die bleibende Dentition.

### **3.4.2 Klinisches Attachmentniveau (Clinical Attachment Level; CAL)**

Das klinische Attachmentniveau errechnet sich aus der Summe von Sondierungstiefe und Rezession an der jeweils gleichen Messstelle eines Zahnes. Das klinische Attachmentniveau ist ein Maß, welches die Berechnung eines eventuell aufgetretenen parodontalen Gewebeverlusts ermöglicht.

### **3.4.3 Definierung der Schwere parodontaler Erkrankungen über die kombinierte Analyse der erfassten klinischen Attachment (CAL)- und Taschentiepen (PD) -Werte**

Es gab und gibt bereits viele verschiedene Vorschläge und Ansätze zur objektivierbaren Beurteilung der Schwere parodontaler Erkrankungen. Aufgrund der Komplexität dieser Erkrankung und der daraus resultierenden Schwierigkeit der Erarbeitung eines eindeutigen Klassifikationsschemas konnte sich bislang

kein international allgemein akzeptiertes System der Falldefinition durchsetzen. Demzufolge ist eine vergleichende Bilanzierung der dokumentierten Schwere parodontaler Erkrankungen zwischen verschiedenen epidemiologischen Studien häufig erschwert. In der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (Seite 313) wird durch Inbezugnahme auf Holtfreter et al. (Holtfreter, Albandar et al. 2015) darauf hingewiesen, dass die gemeinsame Klassifikation der beiden Arbeitsgruppen der Centers for Disease Control and Prevention und der American Academy of Periodontology (CDC/AAP) (Page and Eke 2007) zur Falleinteilung benutzt wurde. Diese fand daher auch für die Klassifikation der im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten Anwendung, um einen Vergleich der parodontalen Gesundheit der im Rahmen der HPP Burden of Disease-Studie untersuchten HPP-Patienten mit derjenigen von nicht an HPP erkrankten Personen durchführen zu können. Die CCD/AAP-Klassifikation beinhaltet die Erfassung der beiden wichtigsten parodontalen Messgrößen: Taschensondierungstiefen (PD) und klinischer Attachmentverlust (CAL). Somit ermöglicht sie eine präzise Beschreibung der klinischen Situation. Hierbei werden drei Schweregrade der Parodontitis unterschieden, die wie folgt definiert sind:

Schwere Parodontitis: Zwei oder mehr interproximale Flächen mit einem Attachmentverlust von  $\geq 6\text{mm}$  und eine oder mehr interproximale Flächen mit Taschentiefen  $\geq 5\text{mm}$  (nicht an einem Zahn)

Moderate Parodontitis: zwei oder mehr interproximale Flächen mit einem Attachmentverlust von  $\geq 4\text{mm}$  oder zwei oder mehr interproximale Flächen mit Taschentiefen  $\geq 5\text{mm}$  (nicht an einem Zahn)

Keine oder nur milde Parodontitis: alle Zähne die per Definition nicht zu den Kategorien Schwere oder Moderate Parodontitis zählen

### **3.5 Full Mouth Protocol (FMP)**

Unter einem Full Mouth Protocol (FMP) versteht man im Rahmen von Parodontalen Untersuchungen die Messung von 6 Messflächen pro Zahn an allen 28 Zähnen (Weisheitszähne ausgenommen), soweit diese noch vorhanden sind (Kingman, Susin et al. 2008). Im Rahmen dieser Studie wurden

## Material und Methoden

angelehnt an das FMP entsprechend der Wurzelanzahl der einzelnen Zähne folgende Messpunkte (für die Variablen BOP, ST, AL) aufgenommen:

einwurzeliger Zahn:	6 Messstellen (mesial, medial, distal jeweils von oral und bukkal)
zweiwurzeliger Zahn:	10 Messstellen (mesial, mittmesial, medial, mittdistal, distal jeweils von oral und bukkal)
dreiwurzeliger Zahn:	8 Messstellen (mesial, mittmesial, medial, mittdistal, distal von bukkal und mesial, medial und distal von oral)

### **3.6 Datenanalyse und statistische Auswertung**

Nach handschriftlicher Protokollierung der Untersuchungsergebnisse wurden die Daten tabellarisch mittels Microsoft Excel erfasst und anonymisiert. Die statistische Auswertung erfolgte im Anschluss mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 23.0 für Windows. Zunächst wurden die Daten mittels des Shapiro-Wilk-Tests und Normalverteilungsdiagrammen auf ihre Normalverteilung überprüft. Da diese in den meisten Fällen nicht gegeben war, erfolgte die Auswertung unter zur Hilfenahme des nichtparametrischen, verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Tests. Normalverteilte Daten wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Das Signifikanzniveau aller Tests wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

Im Rahmen aller zahnmedizinischen Untersuchungen wurden die dritten Molaren mit einbezogen. Bei den Auswertungen der Daten blieben diese allerdings unberücksichtigt, da sie bei nur partiellem Durchtritt in die Mundhöhle oft aus prophylaktischen Erwägungen (chirurgische, kieferorthopädische...) extrahiert werden und ihre Einbeziehung in die Datenanalyse somit unter Umständen die Ergebnisse verfälschen würde.

Auch alle an Implantaten erhobenen Werte wurden von der nachfolgenden Datenanalyse ausgeschlossen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Von den ursprünglich 83 zahnmedizinisch untersuchten Patienten wurden im Nachgang 3 Personen von der Studie ausgeschlossen, da die genetische Testung auf Hypophosphatasie negativ ausfiel. Somit fanden nur die Daten der verbliebenen 80 Patienten Eingang in die nachfolgend dargestellten Analysen. Sie entstammten nicht nur einer spezifischen Region, sondern Orten aus ganz Deutschland und der Schweiz.

#### 4.1.1 Geschlecht

Von den ersten 80 HPP-Patienten, die im Rahmen der Studie untersucht wurden, waren 64 weiblich. Dies entspricht einem Anteil von 80%. Die Männer stellten mit 16 Patienten die kleinere Untersuchungsgruppe dar. Sie machten lediglich 20% des Gesamtkollektivs aus.

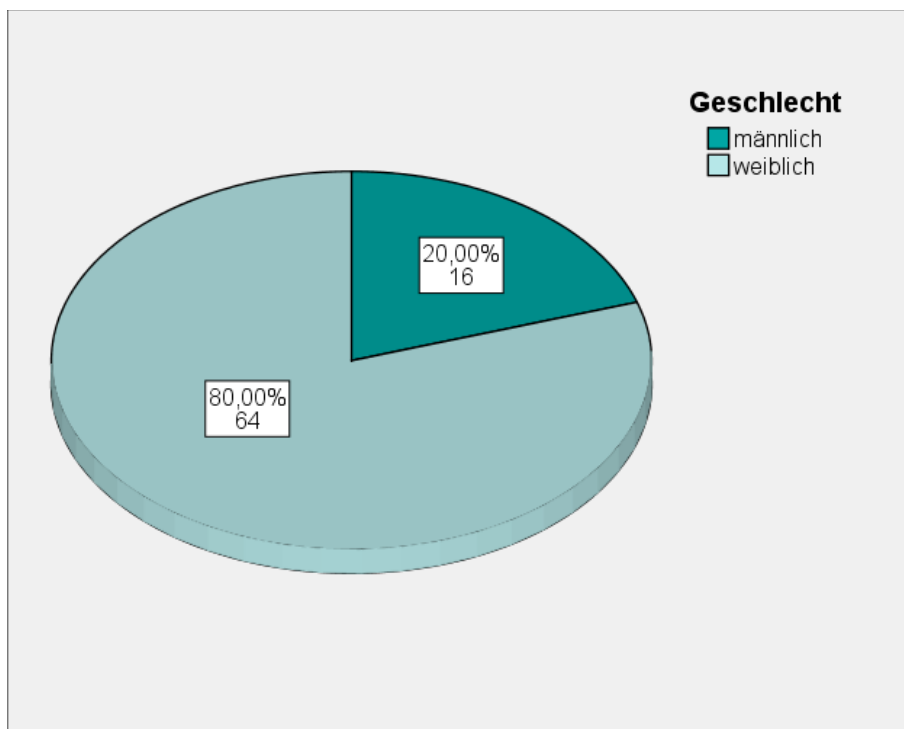


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Studie

## Ergebnisse

### 4.1.2 Alter

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 46,4 Jahre alt. Der jüngste Patient wies ein Alter von 24 Jahren, der älteste von 78 Jahren auf. Der Altersmedian lag bei 45,5 Jahren. Das Alter ist laut Histogramm normalverteilt. Der Shapiro-Wilk-Test ergab einen p-Wert von 0,026. Da dieses Testverfahren aber oft zu konservativ ist, soll sich in diesem Fall auf die graphische Einschätzung gestützt werden.

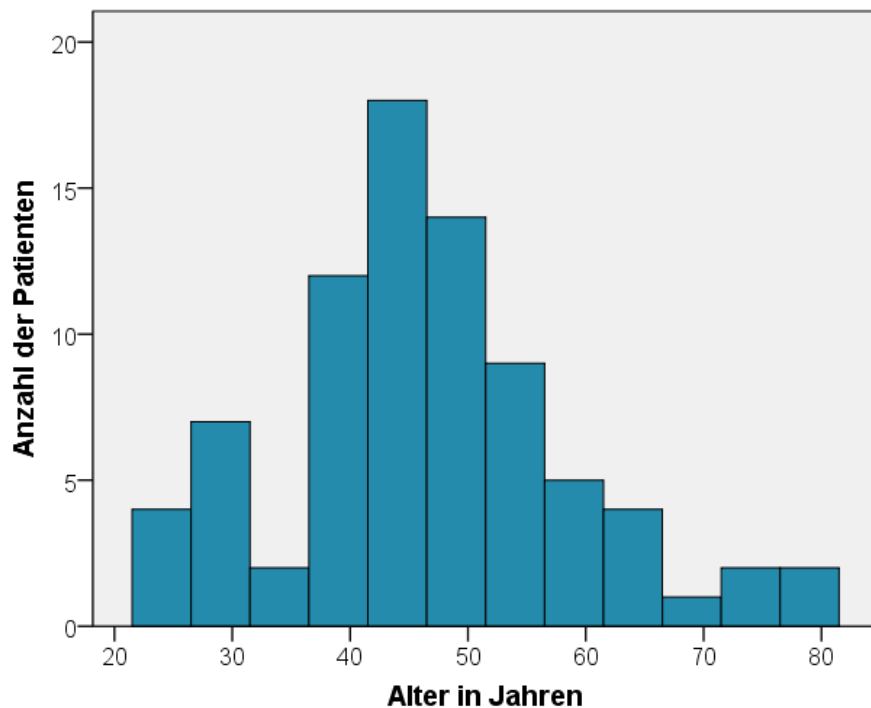


Abbildung 2: Histogramm zur Altersverteilung

## Ergebnisse

### 4.1.2.1 Einteilung in verschiedene Alterskategorien

Die Patienten wurden zunächst nach dem Vorbild der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) entsprechend ihrem Alter verschiedenen, in 10-jährigen Intervallen unterteilten Altersgruppen zugeordnet (siehe Abbildung 2), um Vergleiche zwischen den untersuchten HPP-Patienten und der deutschen Durchschnittsbevölkerung ziehen zu können.

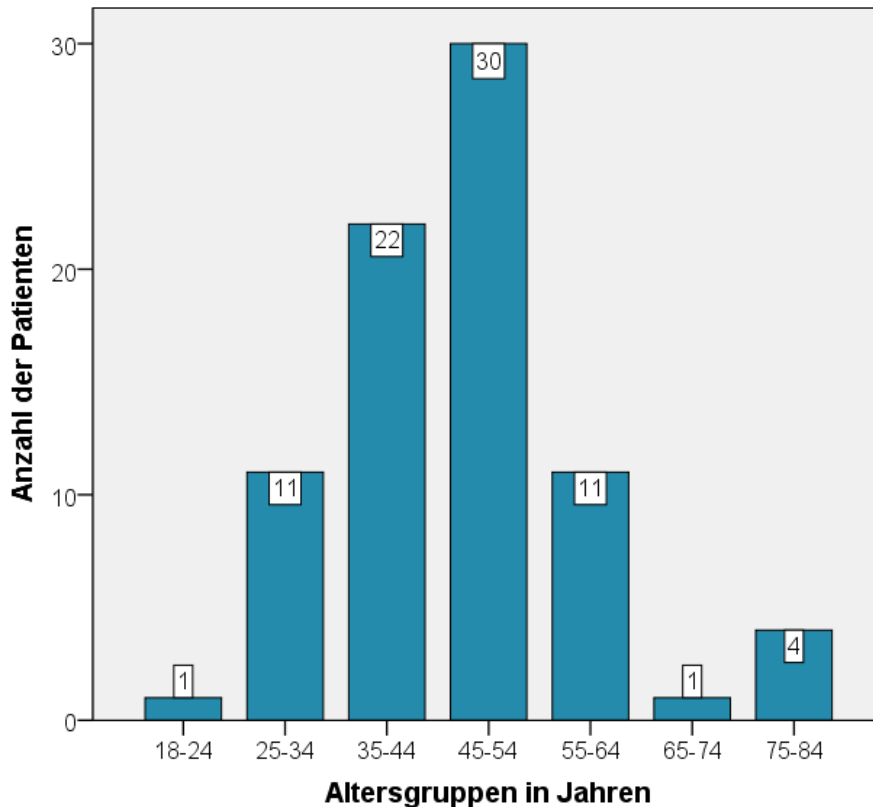


Abbildung 3: Alterskategorisierung entsprechend der DMS V

In der DMS V wurden die Untersuchungsergebnisse gemäß folgender Altersgruppen veröffentlicht: 12-Jährige, 35-44-Jährige, 65-74-Jährige und 75-100-Jährige. Somit befanden sich in lediglich einer Altersgruppe der HPP-Patienten, die der 35-44-Jährigen, genügend Personen, um deren orale Gesundheit mit derjenigen von alterskorrelierten Patienten der DMS V Untersuchung vergleichen zu können. Aus diesem Grund erfolgte eine Gegenüberstellung der oralen Gesundheit von HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung exemplarisch am Beispiel der Altersgruppe der 35-44 -Jährigen.

## Ergebnisse

Zur sinnvollen Datenanalyse aller Daten altersabhängiger Variablen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine andere, nachfolgend graphisch dargestellte Alterskategorisierung genutzt, welche zwischen HPP-Patienten im Alter von 20-40 Jahren, 41-60 Jahren sowie 61-80 Jahren unterschied.

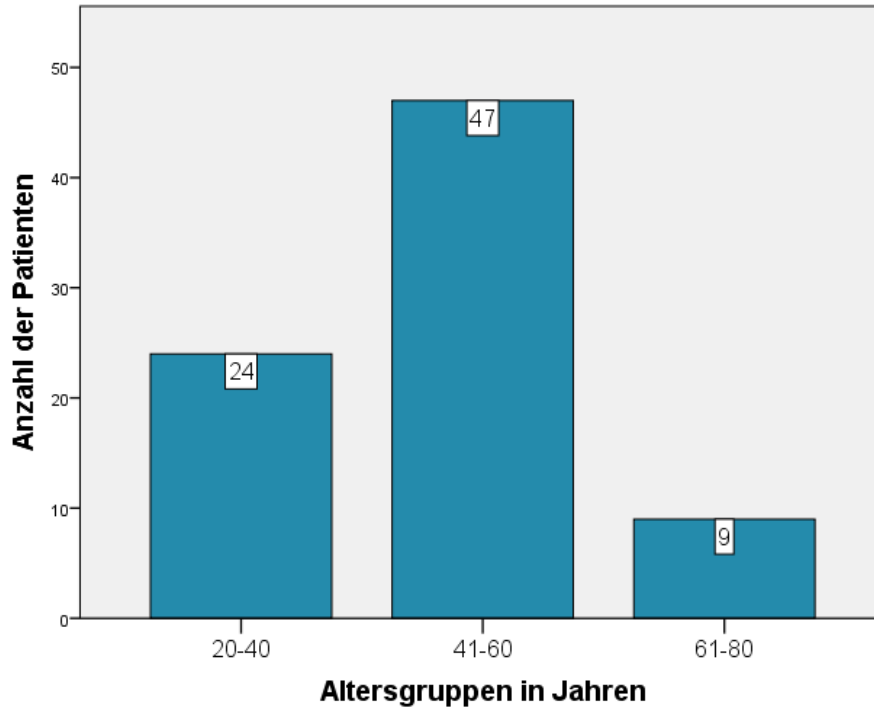


Abbildung 4: Alterskategorisierung zur Datenanalyse in dieser Arbeit

## Ergebnisse

### 4.1.3 Anzahl der Mutationen

Obwohl von 7 (8,8%) der insgesamt 80 evaluierten HPP-Patienten kein genetischer Befund vorlag, wurden auch diese aufgrund ihrer eindeutigen klinischen Symptomatik in die Analyse der Studiendaten eingeschlossen. Die restlichen 73 HPP-Patienten wiesen eine auch durch eine positive genetische Analyse verifizierte Diagnose einer Hypophosphatasie auf. Für 55 von ihnen (68,8%) konnte eine Mutation und für die restlichen 18 Patienten (22,5%) zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt nachgewiesen werden. Somit ergab sich folgende Verteilung:

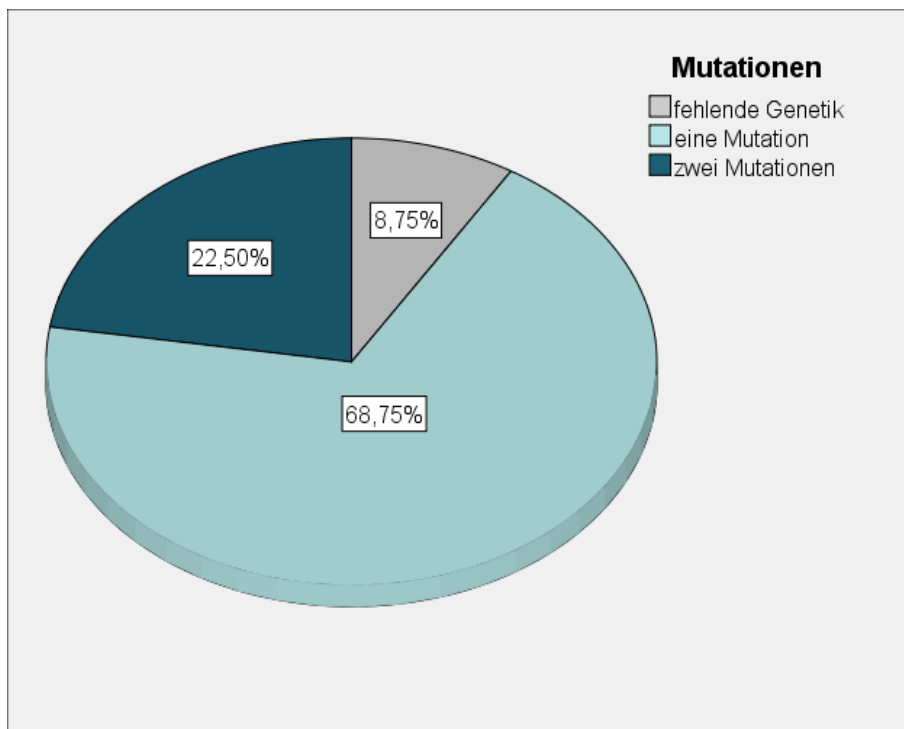


Abbildung 5: Verteilung der genetischen Befunde der untersuchten HPP-Patienten



## Ergebnisse

### 4.1.4 Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP)

Die Werte der Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase wurden für alle 80 evaluierten HPP-Patienten im Orthopädischen Zentrum für Muskuloskelettale Forschung des König-Ludwig-Hauses Würzburg erfasst. Das beobachtete Minimum an Enzymaktivität betrug 5 U/l, das Maximum 50 U/l. Der erfasste Medianwert lag mit 23,00 U/l recht nah am Mittelwert, welcher mit 23,84 U/l errechnet wurde. Die beobachteten Daten waren laut Shapiro-Wilk Test ( $p=0,410$ ) normal verteilt. Dies wird durch die graphische Darstellung bestätigt (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: Boxplot der alkalischen Phosphatase-Serumkonzentration aller 80 Patienten

Um eventuelle Unterschiede in der Beeinflussung der Mundgesundheit der HPP-Patienten durch verschiedene Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase eruieren zu können, wurden die Studienteilnehmer hinsichtlich dieser Variable in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Im Rahmen der nachfolgenden Auswertungen wurden die 20 Patienten mit den höchsten AP-Serumkonzentrationen und die 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Serumkonzentrationen als Untergruppierung in die Betrachtungen miteinbezogen.

## Ergebnisse

### 4.2 Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes

Von den 80 befragten Patienten konnten nur 48 das Alter angeben, in dem sie ihren ersten Milchzahn verloren hatten. Dies sind 60% der Fälle, welche ausgewertet werden konnten.

Im Mittel verloren die befragten Patienten ihren ersten Milchzahn im Alter von 5,1 Jahren. Der Median lag bei 5,5 Jahren. Der früheste Milchzahnverlust wurde für ein Alter von 1,5 Jahren angegeben, der späteste für ein Alter von 6,5 Jahren.

Der Shapiro-Wilk Test ergibt einen p-Wert  $<0,001$  und weist somit auf nicht normalverteilte Daten hin. Diese Annahme wird durch das Normalverteilungsdiagramm bestätigt. Die Verteilung der für die Analyse verwendeten Daten sieht wie folgt aus:

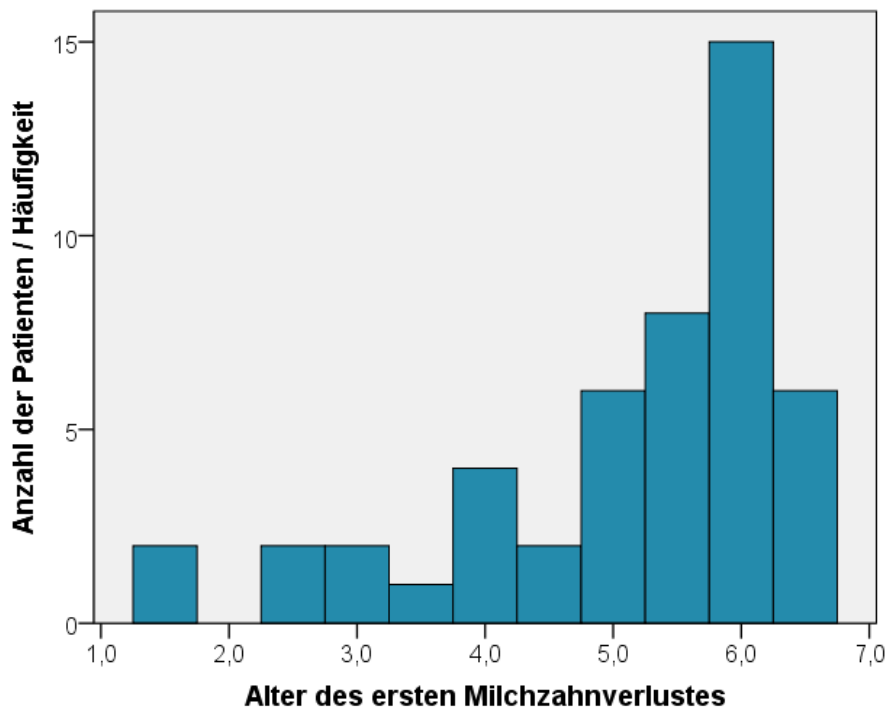


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des angegebenen Lebensalters zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes

## Ergebnisse

### 4.2.1 Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen

33 (60%) von insgesamt 55 analysierten HPP-Patienten mit nur einer Mutation auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt konnten das Alter, in dem sie ihren ersten Milchzahn verloren hatten, angeben. Unter den HPP-Patienten mit zwei Mutationen waren es 10 von 18 (56%). Das mittlere Alter des ersten Milchzahnverlustes von Studienteilnehmer mit nur einer Mutation lag bei 5,6 Jahren, das der HPP-Patienten mit zwei Mutationen erheblich niedriger bei 3,6 Jahren. Auch die Medianwerte beider Untersuchungsgruppen zeigten diese Tendenz (eine Mutation: 6,0 Jahre / zwei Mutationen: 3,3 Jahre). Patienten mit zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt verloren ihren ersten Milchinzisivus früher als solche mit nur einer Mutation. Dieser Unterschied zeigte sich in der statistischen Analyse als signifikant ( $U = -3,56$ ;  $p < 0,001$ ). Die graphische Verteilung der angegebenen Alterswerte im Boxplot-Diagramm verdeutlicht diese Beobachtung auch visuell (siehe Abbildung 8).

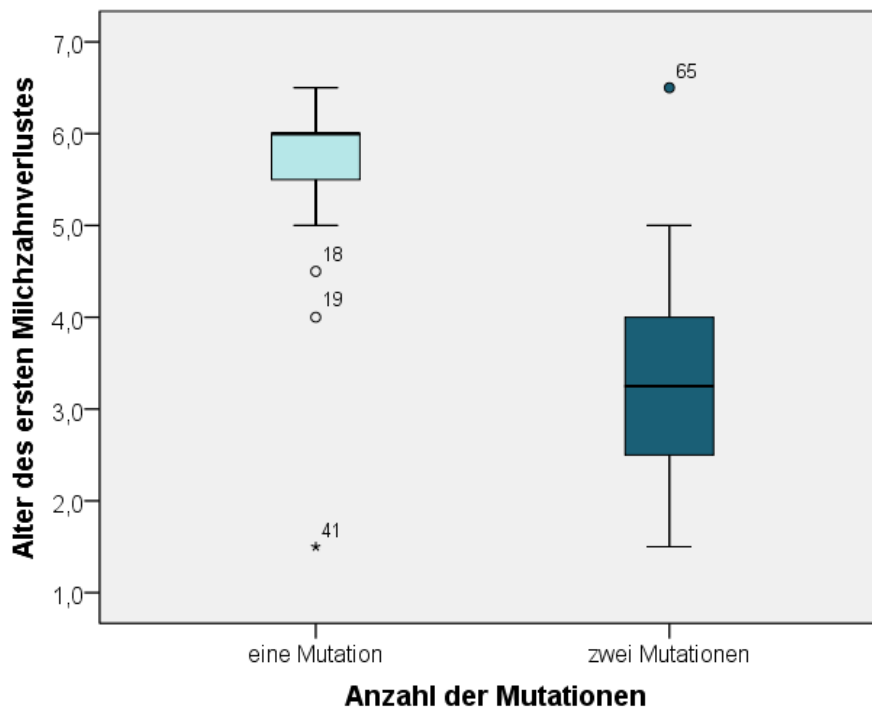


Abbildung 8: Boxplot: Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der Anzahl manifester Mutationen

## Ergebnisse

### 4.2.2 Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP)

Von den 20 HPP-Patienten mit den niedrigsten AP-Konzentrationen im Serum konnten 75% (n=15) Angaben zum Zeitpunkt ihres ersten Milchzahnverlustes machen. Sie verloren im Mittel im Alter von 5,1 Jahren (Median: 5,0) den ersten Inzisivus. Nur 45% (n=9) von den 20 Patienten mit den höchsten AP-Konzentrationen konnten sich an das Alter erinnern, in dem sie ihren ersten Milchzahn verloren. Der angegebene Mittelwert betrug hier 5,4 Jahre, der Medianwert 5,5 Jahre. Die Darstellung der angegebenen Einzeldaten im Boxplot-Diagramm (siehe Abbildung 9) zeigt für die Gruppe der HPP-Patienten mit niedriger AP-Konzentration insgesamt eine deutlich ausgeprägtere Streuung um den Mittelwert, insbesondere in Richtung geringeres Lebensalter.

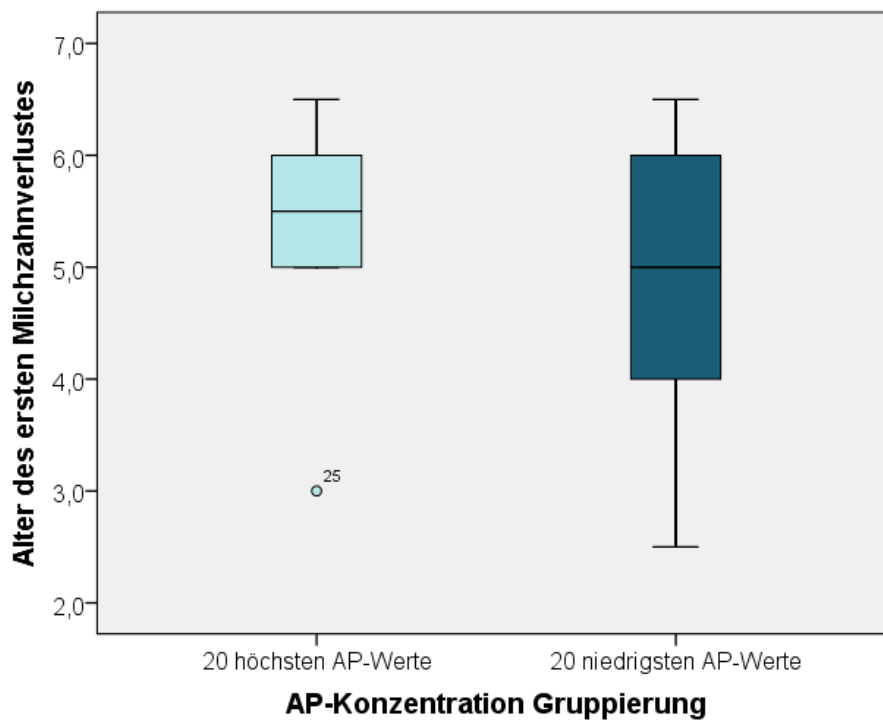


Abbildung 9: Boxplot: Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der AP-Serumkonzentration

Die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten in der statistischen Analyse (t-Test) nicht verifiziert werden ( $p \leq 0,522$ ).

## Ergebnisse

### 4.3 Anzahl fehlender Zähne

Im Rahmen der Studie wurden HPP-Patienten mit voll bezahntem Gebiss bis hin zu totalem Zahnverlust (28 verlorene Zähne) untersucht. Die Anzahl fehlender Zähne lag im Mittel bei 6,7 Zähnen, der beobachtete Medianwert bei 3,0 Zähnen. Die erfassten Daten sind laut Shapiro-Wilk-Test ( $p < 0,001$ ) nicht normalverteilt.

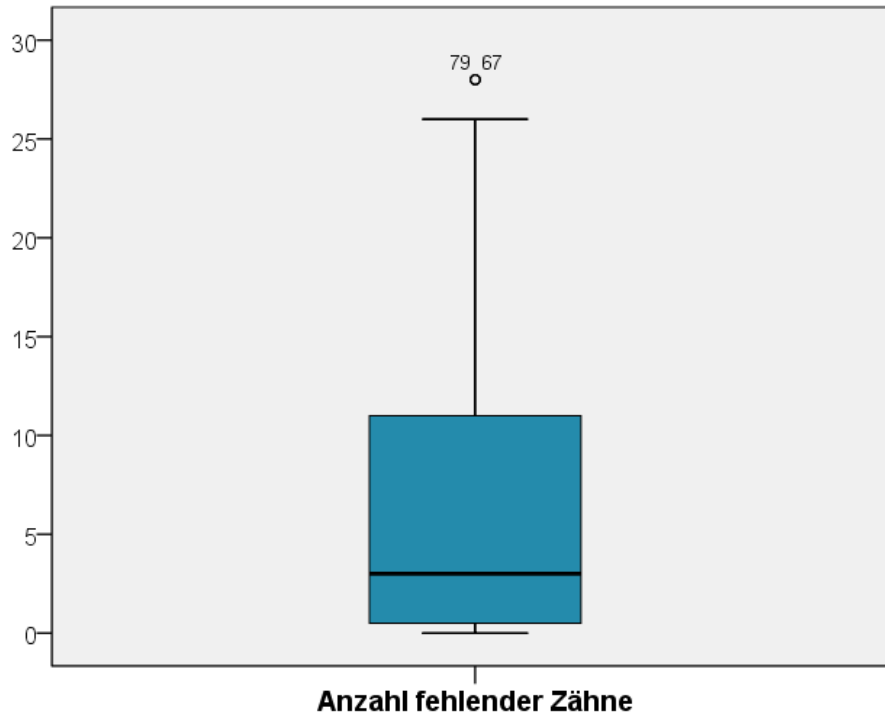


Abbildung 10: Boxplot: Verteilung der Daten des Zahnverlustes der HPP-Patienten

Die Anzahl der fehlenden Zähne ist eine altersabhängige Variable, da sich beispielsweise Karieserfahrungen sowie parodontale Schädigungen und der teilweise dadurch resultierende Zahnverlust im Laufe des Lebens aufsummieren. Aus diesem Grund erfolgt die Betrachtung der Daten gesondert für die verschiedenen Altersklassen. Tabelle 1 zeigt, dass in allen 5 Kategorien (gesamtes HPP-Kollektiv, Gruppierung nach Anzahl der Mutationen und der AP-Konzentration) mit zunehmendem Alter die Anzahl verlorener Zähne wie erwartet steigt.

## Ergebnisse

*Tabelle 1: Mittlere Anzahl verloren gegangener Zähne*

Alters- gruppi- erungen	HPP- Patienten gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentrationen		DMS V	
		1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten		
		n=80	n=55	n=18	n=20		n=20
20-40 Jahre	n=24	n=21	n=2	n=5	n=5		
	1,5	1,6	1,5	0,4	2,6		
41-60 Jahre	n=47	n=30	n=12	n=11	n=13		
	7,5	4,8	14,8	4,5	11,1		
61-80 Jahre	n=9	n=4	n=4	n=4	n=2		
	16,1	12,0	17,8	14,0	27,0		
35-44 Jahre	n=22	n=20	n=2	n=5	n=3		n=966
	4,5	4,3	6,5	0,8	15,0		2,1

Im Folgenden wird die Altersklasse der 35-44-jährigen Patienten etwas genauer betrachtet. Die in der Studie untersuchten HPP- Patienten verloren bis zu einem Alter von 35-44 Jahren im Mittel 4,5 Zähne. Im Gegensatz dazu hat ein alterskorrelierter deutscher Durchschnittsbürger laut DMS V bis zu diesem Lebensabschnitt weniger als halb so viele Zähne (Mittelwert=2,1) verloren (siehe Tabelle 1). Auch die graphische Darstellung (siehe Abbildung 11) verdeutlicht eine erhöhte Zahnverlustrate für die von Hypophosphatasie betroffenen Patienten. Die Steigungen der Geraden sind annähernd gleich, das heißt dass beide Gruppen in gleich langen Zeitintervallen ähnlich viele Zähne verloren. Allerdings erreichten Menschen, die an Hypophosphatasie erkrankt sind, zeitlich eher eine bestimmte Zahnverlustrate als nicht betroffene Menschen. Die Gerade der Zahnverlustrate der HPP-Patienten liegt über derjenigen der deutschen Allgemeinbevölkerung, welche anhand in der DMS V veröffentlichten Mittelwerte für die einzelnen Altersklassen ermittelt werden konnte. In der Alterskategorie der 35-44-Jährigen lässt sich ein Unterschied von durchschnittlich ca. 2,4 fehlenden Zähnen zwischen der deutschen Allgemeinbevölkerung und den HPP-Patienten zum gleichen Alterszeitpunkt feststellen. In jüngeren Jahren ist diese Differenz etwas geringer, im Alter

## Ergebnisse

tendenziell steigend. Dies verdeutlichen die minimal divergierenden Graphen in Abbildung 11 sowie die beiden Gleichungen mit ihren leicht unterschiedlichen Steigungswerten.

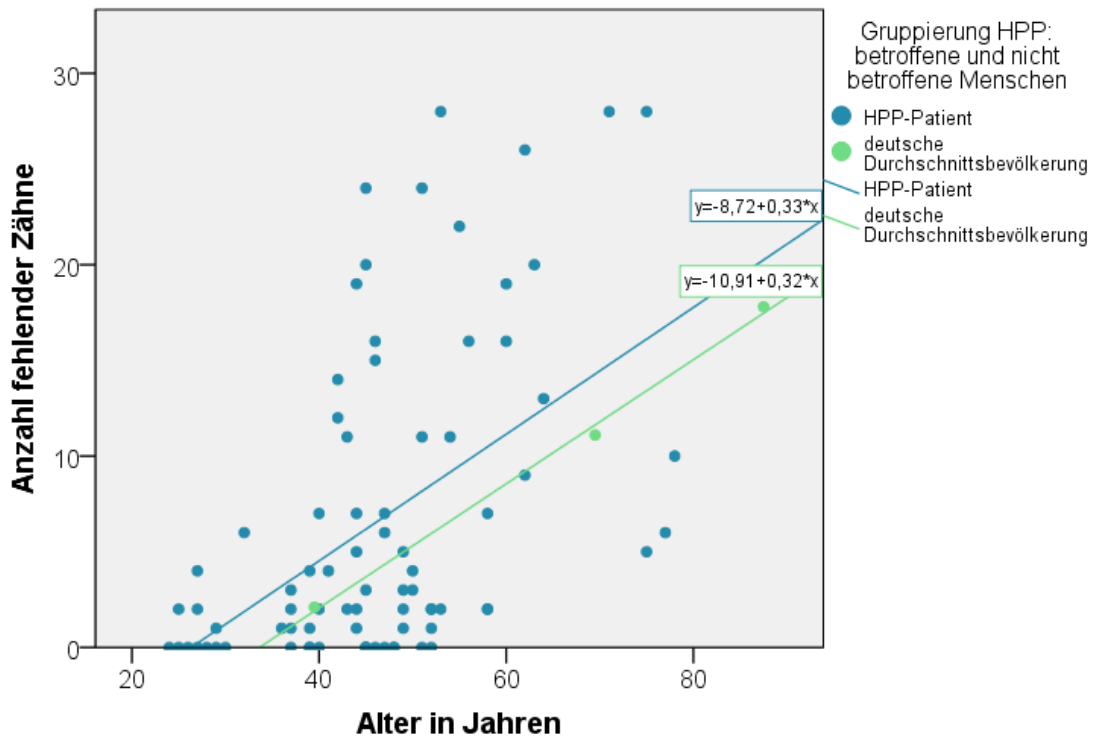


Abbildung 11: Streu- Punkt-Diagramm: Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter

### 4.3.1 Anzahl fehlender Zähne in Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen

Die Anzahl fehlender Zähne ist bei den jüngeren HPP-Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt in beiden Gruppen annähernd gleich. Mit zunehmendem Alter ist tendenziell festzustellen, dass Patienten mit zwei Mutationen eine höhere Zahnverlustrate aufwiesen als diese mit nur einer Mutation. Im Vergleich mit allen HPP-Patienten lagen die Mittelwerte derer mit nur einer Mutation unter denen des Gesamtkollektivs. Die Mittelwerte der Patienten mit zwei Mutationen lagen darüber. Wenn die Altersgruppe der 35-44-Jährigen exemplarisch betrachtet wird, um die Daten mit der DMS V vergleichen zu können, ist zu beobachten, dass beide Gruppierungen (eine und zwei Mutationen) hinsichtlich des Zahnverlustes mit ihren Mittelwerten (4,3 und 6,5 Zähne) sehr deutlich über

## Ergebnisse

dem deutschen Durchschnitt (2,1 Zähne) lagen (siehe Tabelle 1). Während bei der graphischen Darstellung (siehe Abbildung 12) die Anpassungsgeraden der deutschen Durchschnittsbevölkerung und der Patienten mit nur einer Mutation sich schneiden und nahe beieinander liegen, ist doch deutlich eine Abgrenzung der Patienten mit zwei Mutationen zu erkennen. Deren Graph hat zwar eine ähnliche Steigung, allerdings liegt er in der y-Dimension viel höher. Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit 2 Mutationen bei gleichem Alter mehr Zähne verloren haben als ihre Mitmenschen ohne oder mit nur einer Mutation auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt.

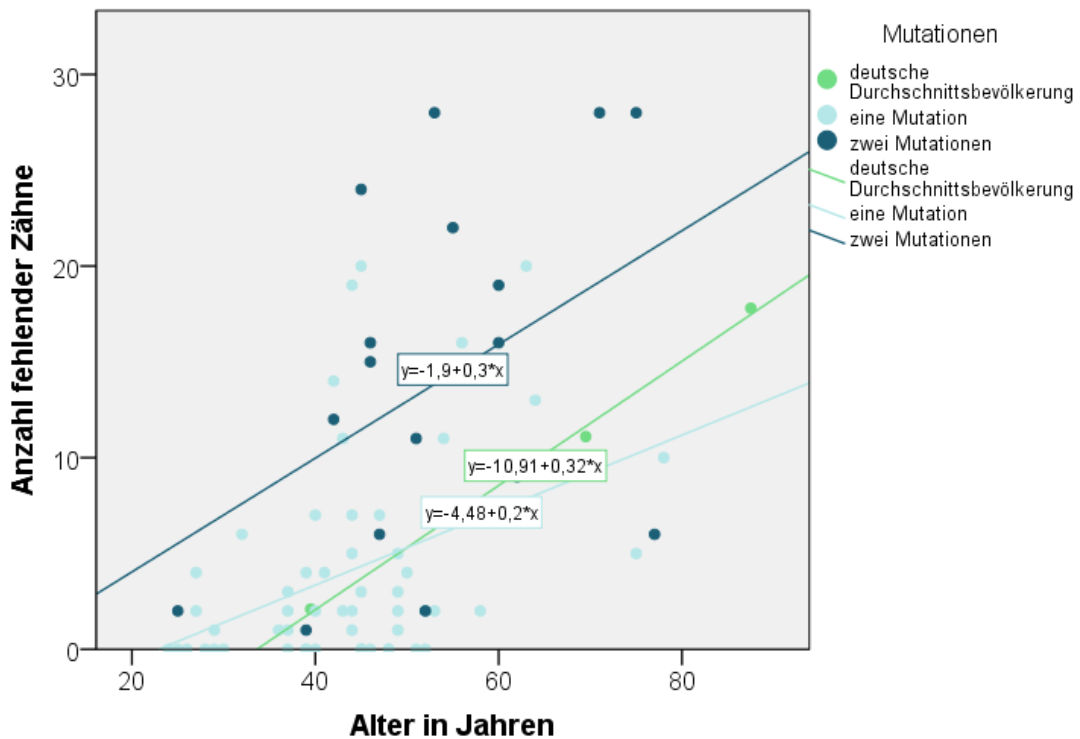


Abbildung 12: Streu- Punkt- Diagramm: Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter und der Anzahl der Mutationen



### **4.3.2 Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase**

Ähnlich verhält es sich, wenn die Patienten nach den Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase kategorisiert und die Daten verglichen werden. Die 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Werten hatten im Vergleich zu den 20 Patienten mit den höchsten AP-Serumkonzentrationen im Mittel zum gleichen Alterszeitpunkt mehr als doppelt so viele Zähne verloren. Die Werte der Letzteren liegen unter denen des Gesamtkollektivs, die der 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Konzentrationen darüber. Ähnliche Tendenzen sind im Vergleich mit den Daten der DMS V in der Alterskategorie der 35-44-Jährigen festzustellen. Die Patienten mit den niedrigen AP-Werten haben im Mittel eine höhere Zahnverlustrate als die deutsche Allgemeinbevölkerung, die Hypophosphatasie-Patienten mit den hohen AP-Konzentrationen liegen durchschnittlich darunter (siehe: Tabelle 1). Die graphische Darstellung (siehe Abbildung 13) zeigt, dass die Geraden der deutschen Durchschnittsbevölkerung und die der 20 Patienten mit den höchsten AP-Werten wieder annähernd gleich sind und keine großen Unterschiede in der Zahnzahl anzunehmen sind. Heraussticht die Anpassungsgerade der 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Serumkonzentrationen. Sie weist eine hohe Steigung auf und liegt oberhalb der Graphen der beiden anderen Gruppierungen. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase zeitlich früher eine höhere Zahnverlustrate erreichen als ihre Mitmenschen und diese Tendenz mit zunehmendem Alter immer ausgeprägter wird.

## Ergebnisse

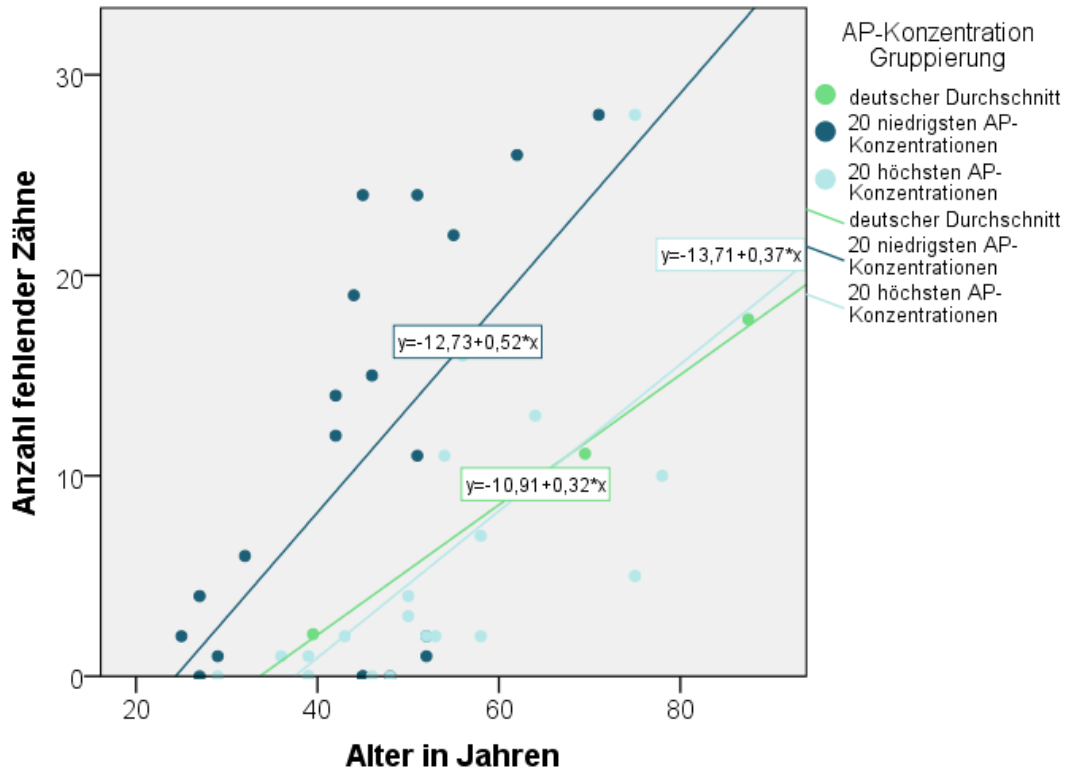


Abbildung 13: Streu-Punkt-Diagramm Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter und der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase

### 4.4 Blutung auf Sondierung (Bleeding on Probing = BOP)

Da die Variable BOP ein Indikator für eine momentane lokale Entzündung der Gingiva darstellt und somit einen reversiblen Ist-Zustand dokumentiert, soll diese altersunabhängig ausgewertet werden.

Von 74 der 80 untersuchten Patienten konnte die Variable BOP gemessen und aufgezeichnet werden. Der prozentuale Anteil positiver Messstellen, also ein lokaler Blutungspunkt infolge einer Sondierung des gingivalen Sulkus bzw. der parodontalen Tasche, war im Mittel 9,3%. Der Median lag etwas niedriger bei 6,4%. Dabei gab es HPP-Patienten mit keiner einzigen Blutung auf Sondierung bis hin zu solchen mit einem Prozentsatz von 80,6% auf Sondierung blutender Messstellen.

## Ergebnisse

Tabelle 2: Blutung auf Sondierung (BOP), altersunabhängig

Patientenkollektiv	n	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Standard- abweichung	p-Wert Unterschied in den Subgruppen
		%	%	%	%		
HPP Gesamt	74	9,33	6,39	0	80,56	11,29	
1 Mutation	53	7,1	5,77	0	38,51	7,03	0,001
2 Mutationen	14	18,72	12,72	4,44	80,56	19,67	
20 höchsten AP- Konzentrationen	19	8,3	6,4	0,6	38,51	8,43	0,202
20 niedrigsten AP- Konzentrationen	18	12,84	10,02	0	80,56	17,76	

### 4.4.1 BOP im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen

Von den insgesamt 74 Patienten, deren BOP-Werte erhoben wurden, hatten 53 (71,6%) eine Mutation und 14 (18,9%) zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt. Der Mittelwert der HPP-Patienten mit einer Mutation lag bei 7,1% positiven BOP-Messstellen, der Median bei 5,8%. Die Werte der Patienten mit zwei Mutationen sind deutlich höher. In dieser Gruppe betrug der beobachtete Mittelwert 18,7 % und der Medianwert 12,7%. Auch Minimum und Maximum beider Untersuchungsgruppen unterschieden sich merklich (siehe Tabelle 2). Der beobachtete Unterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich in der statistischen Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test als signifikant ( $U = -3,18$ ;  $p = 0,001$ ).

### 4.4.2 BOP in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase

Von 19 (95%) der 20 HPP-Patienten mit den höchsten AP-Konzentrationen konnte die Variable BOP ermittelt werden; unter den 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Werten waren es 18 Patienten (90%). Mittelwert und Median der ersten Gruppe (hohe AP-Konzentration) lagen bei 8,35% und 6,4% positiver BOP-Messstellen. Im Vergleich zur HPP-Gruppe mit den niedrigsten AP-Serumkonzentrationen, deren beobachteter Mittelwert bei 12,8% und der Medianwert bei 10% lagen, sind die prozentualen Anteile positiver Messstellen geringer. Die Minimalwerte beider Gruppen unterscheiden sich kaum, dafür liegt

## Ergebnisse

aber eine große Spanne zwischen den Maxima der zwei Patientenkategorien (siehe Tabelle 2). Der beobachtete Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte in der statistischen Analyse jedoch nicht verifiziert werden ( $U=-1,28$ ;  $p=0,202$ ).

Da die beiden Variablen Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase und prozentualer Anteil positiver BOP-Messstellen metrischer Natur sind, wurde ebenfalls eine mögliche Korrelation der Daten überprüft. Der Korrelationskoeffizient  $r(72) = -0,195$  zeigt jedoch keine Korrelation zwischen den Variablen an ( $p=0,095$ ). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase und dem Ausmaß der Blutung auf Sondierung (BOP) nachgewiesen werden.

### 4.4.3 Bleeding on Probing (BOP): Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung mittels DMS V

Um einen Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung mittels DMS V aufstellen zu können, wurden die BOP-Daten nochmals gesondert nur für die Alterskategorie der 35-44-Jährigen betrachtet.

Tabelle 3: Mittlerer prozentualer Anteil positiver BOP-Messstellen

	HPP-Patienten gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentration		DMS V
		1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten	
Gesamtkollektiv altersunabhängig	n=74	n=53	n=14	n=19	n=18	
	9,33%	7,10%	18,72%	8,30%	12,84%	
35-44-Jährige	n=21	n=19	n=2	n=5	n=3	n=959
	6,51%	6,03%	11,07%	5,71%	10,58%	20%

Bei der Untersuchung der 35-44-jährigen HPP-Patienten lässt sich hinsichtlich der Unterteilung nach Anzahl der Mutationen und Höhe der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase eine ähnliche Tendenz erkennen wie im Gesamtkollektiv. Patienten mit 2 Mutationen zeigen im Durchschnitt eine höhere

## Ergebnisse

Blutungsrate nach Sondierung auf als solche mit nur einer Mutation. Auch die 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Konzentrationen haben im Mittel ca. doppelt so viele positive BOP-Messstellen wie die 20 Patienten mit den höchsten Serumwerten an alkalischer Phosphatase. Insgesamt liegen alle Mittelwerte der Variable BOP der verschiedenen Untergruppen sowie des Gesamtkollektivs unter dem Durchschnittswert der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die Gesamtkohorte der HPP-Patienten im Alter von 35-44 Jahren hat im Mittel 6,5% positive BOP-Messstellen, ein deutscher Durchschnittsbürger laut DMS V dagegen 20%.

### **4.5 Taschensondierungstiefen (ST) und Attachmentniveau/ -level (AL), (Clinical Attachment Level; CAL)**

Tabelle 4 zeigt, dass im Mittel die Zähne junger untersuchter HPP-Patienten (20-40 Jahre) ganz überwiegend Sondierungstiefen  $\leq 3\text{mm}$  (94,3%) aufwiesen. Nur eine geringe Anzahl von Zähnen war mit Sondierungstiefen von 4-5mm (5,3%) oder  $\geq 6\text{mm}$  (0,5%) moderat bis schwer parodontal geschädigt. Mit zunehmendem Alter stieg die Anzahl der Zähne mit erfassten Sondierungstiefen  $\geq 4\text{mm}$  und  $\geq 6\text{mm}$  an. Beispielsweise zeigten in der Alterskategorie der 61-80-Jährigen im Mittel nur noch 60,6% der Zähne Sondierungstiefen  $\leq 3\text{mm}$ . 21,9% der untersuchten Zähne wiesen ST von 4-5mm auf. 17,5 % der Zähne lagen mit  $\geq 6\text{mm}$  Sondierungstiefe noch darüber.

Das Attachmentniveau der Hypophosphatasie-Patienten in den beiden ersten Alterskategorien beträgt größtenteils 3-4mm. In der Gruppe der 20-40-Jährigen wiesen durchschnittlich 68,7% aller erfassten Zähne ein klinisches Attachmentniveau (AL) im Bereich von 3-4mm auf. 26,1% der Zähne zeigten ein Attachmentniveau  $\leq 2\text{mm}$ . Lediglich 5,3% der Zähne wiesen ein AL  $\geq 5\text{mm}$  auf. In der Altersklasse der 41-60-jährigen HPP-Patienten war die Zahl der Zähne ohne klinischen Attachmentverlust ( $\leq 2\text{mm}$ ) mit durchschnittlich 9,7% deutlich geringer. Ein AL von 3-4mm zeigten 59,7 %; von  $\geq 5\text{mm}$  30,6 % der Zähne. Mit zunehmendem Lebensalter erhöhte sich der Anteil der Zähne mit ausgeprägterem Attachmentverlust. Untersuchte HPP-Patienten, die sich in der sechsten bis achten Lebensdekade befanden, wiesen mehr Zähne mit einem AL

## Ergebnisse

≥5mm (58,6%) auf als mit einem AL ≤2mm (0,6%) oder AL ≥3mm und <5mm (40,8%) (siehe Tabelle 4).

*Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Zähne bestimmter Sondierungstiefen und Attachmentniveaus in Bezug auf die Gesamtzahnzahl*

Alters- gruppie- rungen	Zähne mit ST und AL in %	HPP- Patienten gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentration		DMS V
			1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten	
			n=74	n=53	n=14	n=19	
20-40 Jahre n=24	ST ≤ 3mm	94,3%	94,7%	88,8%	95,6%	96,9%	
	ST 4-5mm	5,3%	5,1%	7,5%	2,9%	3,2%	
	ST ≥ 6mm	0,5%	0,2%	3,7%	1,5%	0,0%	
	AL ≤ 2mm	26,1%	28,9%	7,6%	36,7%	11,1%	
	AL 3-4mm	68,7%	67,5%	70,1%	55,2%	86,5%	
	AL ≥ 5mm	5,3%	3,6%	22,3%	8,2%	2,4%	
41-60 Jahre n=47	ST ≤ 3mm	76,3%	83,1%	61,0%	84,6%	69,8%	
	ST 4-5mm	17,1%	13,9%	28,7%	14,7%	14,1%	
	ST ≥ 6mm	6,6%	3,0%	10,2%	0,7%	16,1%	
	AL ≤ 2mm	9,7%	10,7%	3,3%	11,2%	9,1%	
	AL 3-4mm	59,7%	68,9%	39,3%	59,3%	46,2%	
	AL ≥ 5mm	30,6%	20,4%	57,4%	29,4%	44,7%	
61-80 Jahre n=9	ST ≤ 3mm	60,6%	56,1%	75,0%	74,8%	50,0%	
	ST 4-5mm	21,9%	25,8%	25,0%	17,8%	0,0%	
	ST ≥ 6mm	17,5%	18,1%	0,0%	7,4%	50,0%	
	AL ≤ 2mm	0,6%	1,1%	0,0%	1,5%	0,0%	
	AL 3-4mm	40,8%	45,1%	52,4%	60,2%	0,0%	
	AL ≥ 5mm	58,6%	53,8%	47,6%	38,4%	100,0%	
35-44 Jahre n=22	ST ≤ 3mm	85,4%	87,2%	68,9%	95,5%	60,8%	
	ST 4-5mm	10,3%	9,5%	18,1%	2,2%	15,7%	23,2%
	ST ≥ 6mm	4,3%	3,4%	13,1%	2,3%	23,5%	2,5%
	AL ≤ 2mm	22,4%	23,5%	11,2%	33,7%	11,0%	
	AL 3-4mm	60,0%	61,1%	49,7%	57,4%	38,3%	51,8%
	AL ≥ 5mm	17,7%	15,4%	39,1%	8,9%	50,6%	13,6%

### **4.5.1 Sondierungstiefen und Attachmentniveaus in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen sowie der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase**

Wird das Vorkommen und die Ausprägung einer parodontalen Erkrankung bei HPP-Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen des für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitts betrachtet, zeigt sich, dass untersuchte HPP-Patienten mit zwei Mutationen im Durchschnitt schwerer parodontal erkrankt waren als diejenigen mit nur einem Gendefekt (siehe Tabelle 4).

Da die Alterskategorie der 41-60-Jährigen die größte Patientenzahl beinhaltete, wird nachfolgend für diese Gruppe exemplarisch die Verteilung der Sondierungstiefen und des Attachmentniveaus dargestellt. Eine vollständige Gegenüberstellung aller Altersklassen und Untergruppierungen findet sich in Tabelle 4.

Das Patientenkollektiv der 41-60-Jährigen mit nur einer Mutation zeigte hinsichtlich der Sondierungstiefen mehrheitlich physiologische Werte. An 83,1% der Zähne wurden  $ST \leq 3\text{mm}$  gemessen. 13,9% zeigten  $ST \geq 4\text{mm}$  und  $< 6\text{mm}$  und 3,0%  $ST \geq 6\text{mm}$ . Bei HPP-Patienten mit zwei Mutationen derselben Altersklasse hingegen wiesen durchschnittlich nur 61% physiologische  $ST \leq 3\text{mm}$  auf. 28,7% der Zähne zeigten  $ST$  von 4-5mm und weitere 10,2%  $ST \geq 6\text{mm}$  (siehe Abbildung 14.).

Ähnlich verhielt es sich mit dem klinischen Attachmentniveau in dieser Alterskategorie. Patienten mit einer Mutation hatten im Mittel 10,7% Zähne mit einem physiologischen AL von  $\leq 2\text{mm}$ . 68,9% der Zähne zeigten ein  $AL \geq 3\text{mm} < 5\text{mm}$  und die restlichen 20,4% einen  $AL \geq 5\text{mm}$ . Im Vergleich dazu fand sich bei HPP-Patienten mit zwei Mutationen ein sehr ausgeprägter Anstieg des prozentualen Anteils von Zähnen mit Attachmentverlusten. Nur noch durchschnittlich 3,3% der Zähne wiesen ein physiologisches AL von  $\leq 2\text{mm}$  auf, während 39,3% ein AL von 3-4mm und weitere 57,4% ein  $AL \geq 5\text{mm}$  besaßen (siehe Abbildung 15).

## Ergebnisse

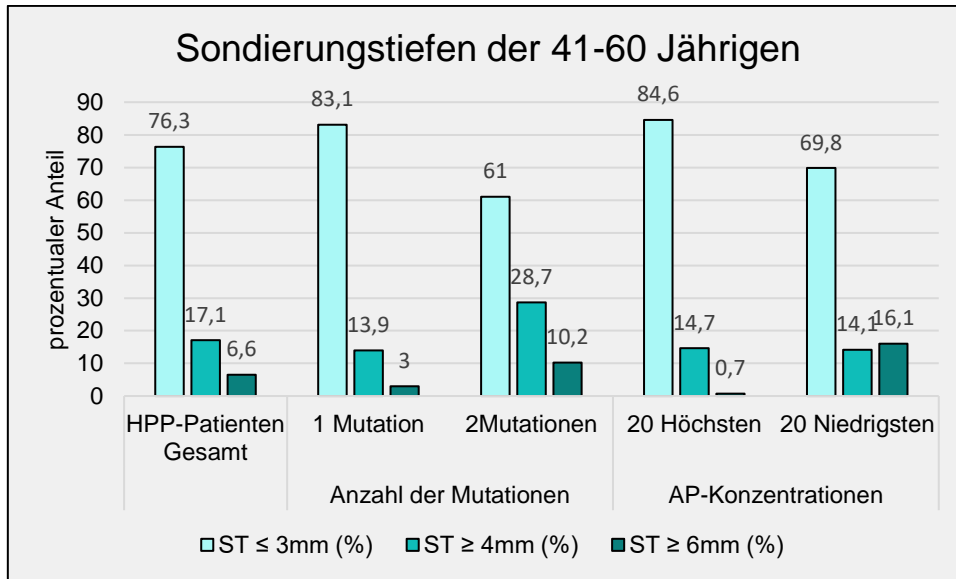


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Sondierungstiefen 41-60-jähriger HPP-Patienten in Abhängigkeit der Parameter Anzahl der Mutationen sowie AP-Serumkonzentration

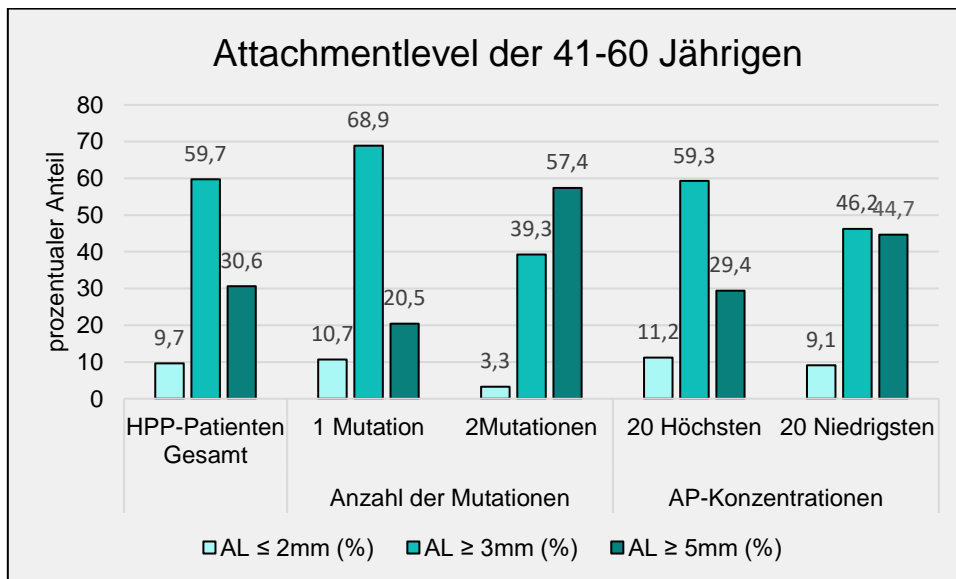


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der gemessenen klinischen Attachmentniveaus 41-60-jähriger HPP-Patienten in Abhängigkeit der Parameter Anzahl der Mutationen sowie AP-Serumkonzentration

Bezüglich der gemessenen Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase fielen die beobachteten Unterschiede deutlich geringer aus. Dennoch zeigten auch hier HPP-Patienten mit niedrigen AP-Konzentrationen tendenziell einen



## Ergebnisse

höheren Anteil von Zähnen mit erhöhten Sondierungstiefen und Attachmentverlusten (siehe Tabelle 4).

### **4.5.2 Sondierungstiefen und klinisches Attachmentniveau: Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung anhand der Daten der DMS V**

Der Vergleich von HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung mittels der Daten der DMS V in der Alterskategorie der 35-44-Jährigen (siehe Tabelle 4) zeigte, dass mittlere Sondierungstiefen von  $\geq 4\text{mm} < 6\text{mm}$  prozentual einen geringeren Anteil bei der HPP-Gesamtkohorte (10,3%) ausmachen als bei der deutschen Allgemeinbevölkerung (23,2%). Hinsichtlich der Sondierungstiefen  $\geq 6\text{mm}$  ist es umgekehrt. Bei den untersuchten HPP-Patienten wiesen im Mittel 4,3% der Zähne eine  $ST \geq 6\text{mm}$  auf, während im Mittel lediglich 2,5% der Zähne der alterskorrelierten DMS V-Kohorte einen solchen Befund zeigten.

Bezüglich des klinischen Attachmentniveau waren für die HPP-Kohorte insgesamt höhere Verlustwerte zu verzeichnen. Hypophosphatasie-Patienten wiesen im Mittel 60% Zähne mit einem  $AL \geq 3\text{mm} < 5\text{mm}$  und 17,7% mit einem  $AL \geq 5\text{mm}$  auf. Bei der alterskorrelierten DMS V-Kohorte zeigten 51,8% der Zähne ein  $AL$  von 3-4,5mm und 13,6% ein  $AL \geq 5\text{mm}$ .

### **4.6 Lockerungsgrade (LG)**

Im Gesamtkollektiv der HPP-Patienten ( $n=77$ ) war mit zunehmendem Lebensalter jeweils in den einzelnen Alterskategorien ein Anstieg aller drei Lockerungsgrade zu beobachten. So wiesen im Schnitt 15,4% der Zähne eines HPP-Patienten in der Altersklasse von 20-40 Jahren ( $n=24$ ) einen Lockerungsgrad I, 0,5% einen Lockerungsgrad II und 0% einen Lockerungsgrad III auf. In der Altersgruppe der 41-60-Jährigen ( $n=46$ ) lauteten die entsprechenden Zahlen 20,7% (LG I), 5,6% (LG II) und 5,2% (LG III). Vor allem die Prävalenz des Lockerungsgrads III stieg in der obersten Alterskategorie nochmals deutlich an. Bei HPP-Patienten im Alter von 61-80 ( $n=7$ ) zeigten im Mittel 23,9% der Zähne einen Lockerungsgrad I, 6,2% der Zähne einen Lockerungsgrad II und 15,7% der Zähne einen Lockerungsgrad III (siehe

## Ergebnisse

Tabelle 5). Ein Vergleich der an den HPP-Patienten erfassten Lockerungsgrade mit Werten aus der deutschen Allgemeinbevölkerung war nicht möglich, da in der DMS V-Studie der Parameter Zahnlockerung nicht erfasst wurde.

*Tabelle 5: Mittlerer prozentualer Anteil der verschiedenen Lockerungsgrade in Bezug auf die Gesamtzahnzahl*

Altersgruppierungen	Lockerungsgrad	HPP-Patienten Gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentration	
			1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten
			n=77	n=55	n=15	n=19
20-40 Jahre		n=24	n=21	n=2	n=5	n=5
		%	%	%	%	%
	LG I	15,4	15,4	13,0	20,4	11,6
	LG II	0,5	0,0	3,7	1,5	0,7
	LG III	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
41-60 Jahre		n=46	n=30	n=11	n=11	n=13
		%	%	%	%	%
	LG I	20,7	17,7	33,3	25,5	13,0
	LG II	5,6	3,2	8,7	4,2	9,1
	LG III	5,2	1,9	11,6	0,0	15,5
61-80 Jahre		n=7	n=4	n=2	n=3	n=1
		%	%	%	%	%
	LG I	23,9	30,6	22,6	19,9	0,0
	LG II	6,2	7,3	7,2	1,5	0,0
	LG III	15,7	2,5	0,0	3,3	100,0

Da die Altersgruppe der 41-60-jährigen HPP-Patienten die größte Studienteilnehmeranzahl (n=46) aufwies, deren Zahnlockerungen ermittelt werden konnte, soll über diese exemplarisch eine Betrachtung der verschiedenen Untergruppen erfolgen. Eine Übersicht aller Altersklassen und Untergruppierungen hinsichtlich der Anzahl der Mutationen und der Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase in Bezug auf die Lockerungsgrade der Zähne zeigt Tabelle 5.

## Ergebnisse

### 4.6.1 Lockerungsgrade im Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen

Die Anzahl der Mutationen konnte in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen von 89% (n=41) der untersuchten HPP-Patienten ermittelt werden. Davon wiederum hatten 73% (n=30) eine Mutation und 27% (n=11) zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt. Patienten mit einer Mutation wiesen für jeden Lockerungsgrad (LG) >0 niedrigere Mittelwerte auf als Patienten mit zwei Mutationen. Diese Differenz steigerte sich mit zunehmendem Lockerungsgrad. So zeigten Patienten mit einer Mutation im Vergleich zu solchen mit zwei Mutationen folgende mittlere prozentuale Anteile in Bezug auf die Gesamtzahl: Lockerungsgrad I=17,7% vs. 33,3%, Lockerungsgrad II=3,2% vs. 8,7% und Lockerungsgrad III=1,9% vs. 11,6% (siehe Abbildung 16). Die Annahme, dass HPP-Patienten mit zwei Mutationen mehr gelockerte Zähne aufweisen als Patienten mit nur einer Mutation war nur für Lockerungsgrad I mittels Welch-Test statistisch verifizierbar (p=0,041). Hinsichtlich der Lockerungsgrade II und III war der Unterschied nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: LG II p-Wert = 0,100; LG III p-Wert = 0,138).

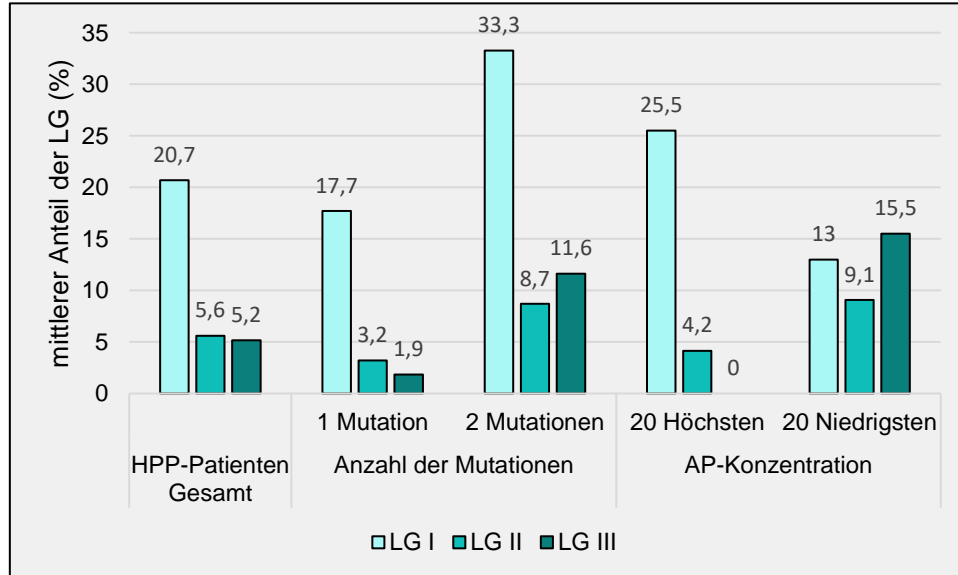


Abbildung 16: Verteilung der Lockerungsgrade in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen

### **4.6.2 Lockerungsgrade in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase**

Von den 46 HPP-Patienten, deren Lockerungsgrade in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen ermittelt werden konnten, fallen insgesamt 24 (52,1%) in den Bereich der 40 Patienten mit den (20) höchsten oder (20) niedrigsten Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase. Davon wiederum zählen 11 (45,8%) zu den HPP-Patienten mit den höchsten und 13 (54,2%) zu den Patienten mit den niedrigsten AP-Serumkonzentrationen. Wie in

Abbildung 16 zu erkennen ist, lässt sich in diesen Untergruppierungen eine unregelmäßige Zunahme der Lockerungsgrade in Richtung der Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase beobachten. Betrachtet man Lockerungsgrad I weisen HPP-Patienten mit hohen AP-Werten im Mittel einen höheren prozentualen Anteil an gelockerten Zähnen auf, als Patienten mit niedrigen AP-Konzentrationen. Hinsichtlich der Lockerungsgrade II und III verhält es sich wie erwartet umgekehrt. Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase wiesen mehr Lockerungen auf. Lockerungsgrad II betrug im Mittel 9,1% und LG III durchschnittlich 15,5%. Im Vergleich dazu hatten die Patienten mit hohen AP-Konzentrationen durchschnittlich keine Zähne mit Lockerungsgrad III und lediglich 4,2% der Dentition zeigte Lockerungsgrad II. Die Unterschiede zwischen Patienten mit hohen und niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase hinsichtlich der Lockerungsgrade I und II ihrer Zähne konnten statistisch nicht verifiziert werden (Mann-Whitney-U-Test: LG I  $p=0,070$  und LG II  $p=0,801$ ). Lockerungsgrad III allerdings zeigte einen p-Wert von genau 0,050 an. Somit weisen die Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase signifikant mehr Zähne mit Lockerungsgrad III auf als Patienten mit hohen AP-Konzentrationen.

### **4.7 Kombiniertes CDC/AAP Parodontal-Index (PA-Index)**

Von 74 HPP-Patienten konnten das klinische Attachmentniveau und die Sondierungstiefen aller Zähne ermittelt und im kombinierten CDC/AAP

## Ergebnisse

Parodontal-Index zusammengefasst werden (siehe Tabelle 6). Mit zunehmendem Alter verschiebt sich aufgrund der alterskorrelierten Progredienz parodontaler Erkrankungen das Verhältnis von milder, moderater und schwerer Parodontitis zu Gunsten Letzterer. Der Anteil milder parodontaler Erkrankungen wird geringer, derjenige schwerer Krankheitsausprägungen nimmt zu. In der Alterskategorie der 20-40-Jährigen (n=23) zeigten nach CDC/AAP-Kriterien im Mittel 47,8% der Patienten ein mildes bzw. gar kein parodontales Krankheitsbild. Parodontal moderat waren weitere 47,8% der Patienten, parodontal schwer 4,4% betroffen. In der Altersgruppe von 41-60 Jahren (n=44) sank der prozentuale Anteil Gesunder oder nur mild Erkrankter auf 6,8%. Ein moderates Krankheitsbild wiesen 65,9% und ein schweres 27,3% der HPP-Patienten auf. In der dritten Alterskategorie (61-80-Jährige) nahm der Anteil nicht bzw. mild Betroffener mit 14,3% wieder etwas zu, der Anteil der schwer parodontal erkrankten Patienten allerdings ebenso. Durchschnittlich wiesen in dieser Gruppe jeweils 42,9% der HPP-Patienten eine moderate bzw. schwere Parodontitis vor.

Die untersuchten Hypophosphatasie-Patienten zeigten eine ausgeprägte altersabhängige Zunahme moderater und schwerer parodontaler Schäden. Diese schreitet im Vergleich zu der deutschen Allgemeinbevölkerung (DMS V) schneller voran, sodass in der gleichen Alterskategorie der untersuchten HPP-Patienten im Mittel mehr moderate und schwere Parodontalerkrankungen zu finden waren als eine geringe oder fehlende Beeinträchtigung der parodontalen Gesundheit. So hatten beispielsweise im Alter von 35-44 Jahren durchschnittlich 28,6% der HPP-Patienten keine bzw. eine nur milde ausgeprägte Parodontitis. Der aus den DMS V-Daten entnommene, entsprechende Anteil parodontal gesunder oder nur gering erkrankter Personen in der deutschen Allgemeinbevölkerung liegt wesentlich höher bei 48,4%. Eine moderate Parodontitis zeigten im Mittel 47,6% der HPP-Patienten sowie 43,4% der alterskorrelierten DMS V- Probanden. Beim relativen Anteil schwerer parodontalen Erkrankungen werden die Unterschiede wesentlich größer. Diese machen bei HPP-Patienten durchschnittlich einen Anteil von 23,8% aus. Laut

## Ergebnisse

DMS V sind hingegen in der deutschen Allgemeinbevölkerung im Mittel nur 8,2% der Untersuchten von einer schweren Parodontitis betroffen.

*Tabelle 6: kombinierter Parodontal-Index*

Alters- gruppe rungen	CDC/AAP- Klassifikation	HPP- Patienten Gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentrationen		DMS V
			1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten	
			n=74	n=53	n=14	n=19	
20-40 Jahre		n=23	n=20	n=2	n=5	n=5	
		%	%	%	%	%	
	keine/milde PA	47,8	55,0	0,0	60,0	20,0	
	moderate PA	47,8	45,0	50,0	20,0	80,0	
	schwere PA	4,4	0,0	50,0	20,0	0,0	
41-60 Jahre		n=44	n=29	n=10	n=11	n=12	
		%	%	%	%	%	
	keine/milde PA	6,8	10,3	0,0	9,1	0,0	
	moderate PA	65,9	69,0	50,0	81,8	66,7	
	schwere PA	27,3	20,7	50,0	9,1	33,3	
61-80 Jahre		n=7	n=4	n=2	n=3	n=1	
		%	%	%	%	%	
	keine/milde PA	14,3	0,0	0,0	0,0	100,0	
	moderate PA	42,9	50,0	50,0	66,7	0,0	
	schwere PA	42,9	50,0	50,0	33,3	0,0	
35-44 Jahre		n=21	n=19	n=2	n=5	n=3	n=959
		%	%	%	%	%	%
	keine/milde PA	28,6	31,6	0,0	60,0	0,0	48,4
	moderate PA	47,6	52,6	0,0	20,0	33,3	43,4
	schwere PA	23,8	15,8	100,0	20,0	66,7	8,2

Im Folgenden wurden die verschiedenen HPP-Untergruppen für die Alterskategorie der 41-60-Jährigen untersucht und ausgewertet, da diese die größte Patientenzahl aufwies.

## Ergebnisse

### 4.7.1 CDC/AAP Parodontal-Index in Zusammenhang mit der Anzahl manifester Mutationen

Von 39 HPP-Patienten im Alter zwischen 41 und 60 Jahren konnte sowohl die Anzahl der Mutationen als auch der CDC/AAP PA-Index ermittelt werden. Davon wiederum hatten 29 Patienten (74,4%) eine Mutation und weitere 10 (25,6%) zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich, dass die Gruppe der HPP-Patienten mit zwei Mutationen einen höheren prozentualen Anteil an schweren Parodontitis-Fällen aufwies als diejenigen mit nur einer Mutation. Bei heterozygot betroffenen Menschen zeigten im Mittel 10,3% keine bzw. eine milde Parodontitis, 69% eine moderate und 20,7% eine schwere parodontale Erkrankung. Im Gegensatz dazu zeigten in der Gruppe der von zwei Mutationen betroffenen HPP-Patienten alle entweder eine moderat (50%) oder eine schwer (50%) ausgeprägte Parodontitis (siehe Abbildung 17).

Aufgrund der geringen, ungleichmäßig verteilten Fallzahlen in den Untergruppen konnten die bestehenden Unterschiede zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test statistisch nicht verifiziert werden ( $\chi^2(2, N=39)=3,72$ ;  $p=0,156$ ).

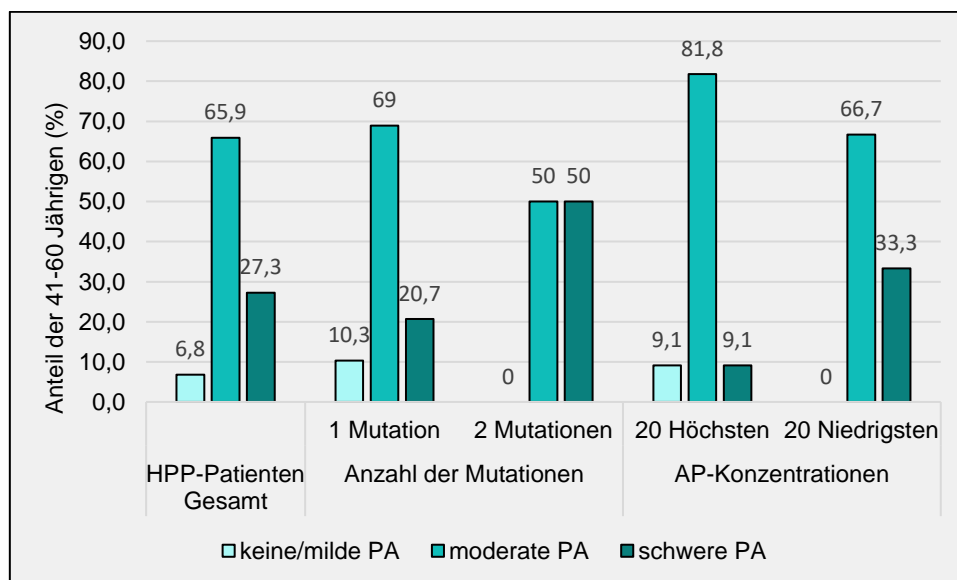


Abbildung 17: CDC/AAP-Fallklassifikationen der 41-60-jährigen HPP-Patienten

### **4.7.2 CDC/AAP Parodontal-Index in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase**

Von den 41-60 jährigen HPP-Patienten, deren CDC/AAP PA-Index ermittelt werden konnte, fielen 11 Patienten (47,8%) unter die 20 Patienten mit den höchsten und 12 (52,2%) unter die 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Konzentrationen. Im Vergleich beider Gruppen war zu beobachten, dass Patienten mit niedrigen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase im Mittel prozentual mehr schwere parodontale Erkrankungen aufwiesen als HPP-Patienten mit höheren AP-Konzentrationen im Blut. Bei Letzteren zeigten 9,1% der Betroffenen keine bzw. eine milde Form der Parodontitis. 81,8% waren moderat und 9,1% schwer parodontal erkrankt. In der Gruppe der HPP-Patienten mit den niedrigsten Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase hatten im Mittel 66,7% eine moderate und 33,3% eine schwere Parodontitis. Parodontal gesunde bzw. milde Formen waren in dieser Untergruppe nicht vertreten (0%) (siehe Abbildung 17). Ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration an alkalischen Phosphatase und der Häufigkeit milder, moderater und schwerer Parodontitis-Ausprägungen konnte statistisch nicht verifiziert werden ( $X^2(2, N=23)=2,82; p=0,244$ ).

### **4.8 DMFT- Index**

Der DMFT-Index konnte von allen 80 Studienteilnehmern (100%) ermittelt werden (Tabelle 7). Zwei von ihnen (2,5%) waren gänzlich ohne Karieserfahrung. Dabei handelte es sich um zwei Frauen im Alter von 26 und 27 Jahren.

Insgesamt stieg mit zunehmendem Alter der DMFT-Wert an. In der Altersklasse der 20-40-Jährigen (n=24) lag er durchschnittlich bei 12,3 Zähnen. Den überwiegenden Anteil am Gesamtscore machten die gefüllten Zähne aus (FT=9,8). Im Alter von 41-60 Jahren hatten die HPP-Patienten im Mittel einen DMFT-Indexwert von 18,0. In dieser Altersklasse glichen sich die Einzelkomponenten etwas mehr aus. Der größte Anteil des Indexscores beruhte auf der Anzahl gefüllter (FT=10,0) bzw. bereits fehlender Zähne (MT=7,5). In der Alterskategorie der 61-80-jährigen HPP-Patienten wiesen fast



## Ergebnisse

alle Zähne eine vorangegangene Karieserfahrung auf. Der DMFT-Wert betrug durchschnittlich 24,4. Das Verhältnis der Einzelkomponenten hatte sich dabei zu Gunsten der fehlenden Zähne (MT), mit einem Mittelwert von  $M=16,1$ , verschoben. Gefüllt (FT) waren im Schnitt 8,2 Zähne. Der Anteil kariöser Zähne war in allen untersuchten HPP-Altersklassen sehr gering (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7: Mittelwerte des DMFT-Indexes und seiner Einzelkomponenten*

Alters- gruppie- rungen	DMFT- Index	HPP- Patienten Gesamt	Anzahl der Mutationen		AP-Konzentrationen		DMS V
			1 Mutation	2 Mutationen	20 Höchsten	20 Niedrigsten	
			n=80	n=55	n=18	n=20	
20-40 Jahre		n=24	n=21	n=2	n=5	n=5	
	DT	1,0	0,9	2,0	0,4	2,0	
	MT	1,5	1,6	1,5	0,4	2,6	
	FT	9,8	9,8	14,5	9,4	10,4	
	DMFT	12,3	12,3	18,0	10,2	15,0	
41-60 Jahre		n=47	n=30	n=12	n=11	n=13	
	DT	0,5	0,7	0,2	0,4	0,7	
	MT	7,5	4,8	14,8	4,5	11,2	
	FT	10,0	11,0	7,2	9,4	9,3	
	DMFT	18,0	16,5	22,2	14,2	21,2	
61-80 Jahre		n=9	n=4	n=4	n=4	n=2	
	DT	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	
	MT	16,1	12,0	17,8	14,0	27,0	
	FT	8,2	10,3	7,8	9,8	1,0	
	DMFT	24,4	22,5	25,5	23,8	28,0	
35-44 Jahre		n=22	n=20	n=2	n=5	n=3	n=966
	DT	0,9	1,0	0,5	0,6	2,7	0,5
	MT	4,5	4,3	6,5	0,8	15,0	2,1
	FT	11,1	11,1	11,5	10,8	5,7	8,6
	DMFT	16,5	16,3	18,5	12,2	23,3	11,2

## Ergebnisse

### 4.8.1 DMFT-Index in Zusammenhang mit der Anzahl der Mutationen

Beim Vergleich der Karieserfahrung der einzelnen Untergruppen hinsichtlich der Anzahl der manifesten Mutationen zeigte sich, dass HPP-Patienten aller Altersklassen mit zwei Mutationen im Mittel stets höhere DMFT-Mittelwerte aufwiesen als diejenigen mit nur einer Mutation (siehe Tabelle 7). Exemplarisch wurde die Teilkohorte der 41-60-jährigen HPP-Patienten analysiert. Betroffene mit einer Mutation in dieser Altersklasse zeigten einen DMFT-Mittelwert von 16,50 Zähnen; bei Patienten mit zwei Mutationen lag dieser bei 22,17 Zähnen. Der Unterschied erwies sich in der statistischen Analyse als signifikant (U-Test:  $p=0,020$ ). Weiterhin war zu beobachten, dass HPP-Patienten mit zwei manifesten Mutationen einen hohen Anteil fehlender Zähne (MT=14,8) im Vergleich zum Anteil kariöser (DT=0,2) oder gefüllter (FT=7,2) Zähne aufwiesen. Bei Patienten mit nur einer manifesten Mutation des ALP Gens waren hingegen die meisten Zähne hinsichtlich der Einzelkomponenten des DMFT-Indexes gefüllt (FT=11,0). 4,8 Zähne fehlten im Mittel und 0,7 waren durchschnittlich kariös. Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht noch einmal graphisch die Verteilung der Einzelkomponenten.

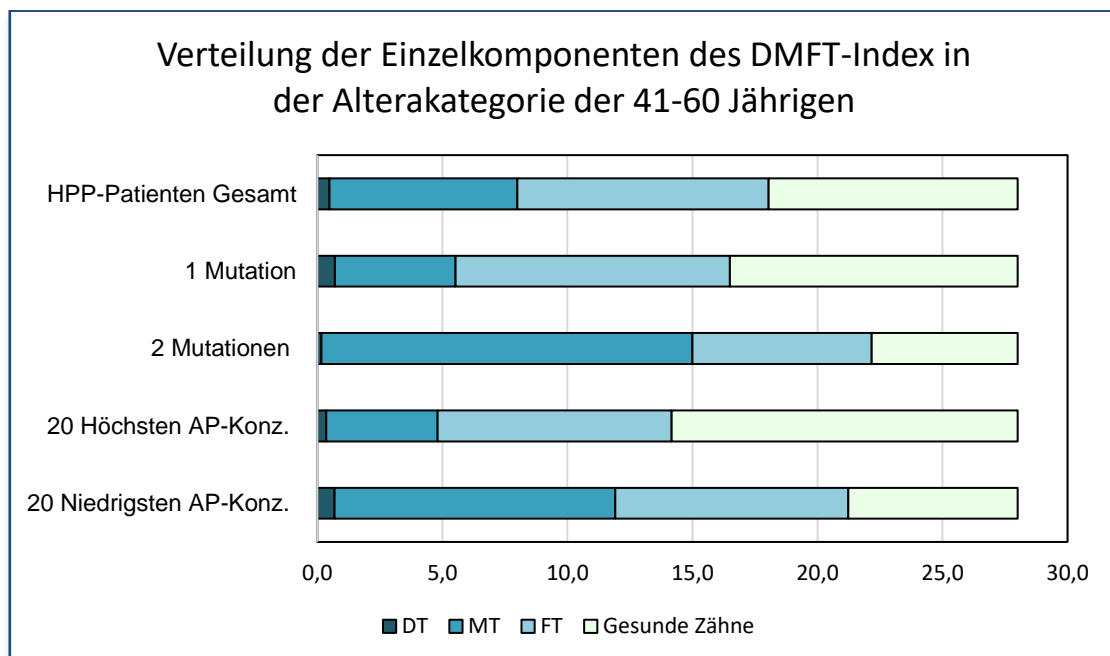


Abbildung 18: Verteilung der Einzelkomponenten des DMFT-Indexes in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen

### **4.8.2 DMFT-Index in Abhängigkeit von der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase**

In allen drei Alterskategorien zeigten die 20 HPP-Patienten mit den höchsten Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase einen niedrigeren DMFT-Indexwert als die 20 Patienten mit den niedrigsten AP-Serumkonzentrationen (siehe Tabelle 7). In Der Altersklasse der 41-60-Jährigen hatten Patienten mit hohen AP-Werten im Mittel eine Karieserfahrung mit draus resultierenden Folgen an 14,2 Zähnen, solche mit niedrigen AP-Konzentrationen an durchschnittlich 21,2 Zähnen. Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Überprüfung als signifikant (U-Test:  $p=0,025$ ). Eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase und der Höhe des DMFT-Wertes besteht jedoch nicht ( $r(78)=0,35$ ;  $p=0,001$ ).

Abbildung 18 zeigt die Einzelkomponenten des DMFT-Indexes 41-60-jähriger HPP-Patienten. Hierbei fällt auf, dass der mittlere Anteil kariöser ( $DT(AP\uparrow)=0,26$ ;  $DT(AP\downarrow)=0,69$ ) und gefüllter ( $FT(AP\uparrow)=9,36$ ;  $FT(AP\downarrow)=9,31$ ) Zähne sich in den beiden Untergruppen kaum unterschieden. Eine Differenz ergab sich jedoch bezüglich der Anzahl fehlender Zähne. Patienten mit hohen AP-Serumkonzentrationen zeigten im Schnitt einen Verlust von 4,45 Zähnen; bei Patienten mit hohen Serumkonzentrationen an alkalischer Phosphatase waren es 11,23 Zähne.

### **4.8.3 DMFT-Index im Vergleich mit der DMS V**

Um einen Vergleich zwischen Hypophosphatasie-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung ziehen zu können, erfolgt die Betrachtung der Daten in der Alterskategorie der 35-44-Jährigen.

Laut DMS V zeigten nicht von Hypophosphatasie betroffene Personen ( $n=966$ ) in dieser Altersklasse im Mittel eine Karieserfahrung an 11,2 Zähnen. Der DMFT-Wert der HPP-Patienten ( $n=22$ ) lag mit durchschnittlich 16,5 Zähnen höher. Die Einzelkomponenten des DMFT-Indexes 35-44-jähriger Teilnehmer der DMSV-Studie waren wie folgt verteilt:  $DT=0,5$ ;  $MT=2,1$  und  $FT=8,6$ . In der Gruppe der HPP-Patienten zeigten die Einzelkomponenten des DMFT-Indexes

## Ergebnisse

eine ähnliche prozentuale Aufteilung, waren allerdings im Totalwert höher: DT=0,61; MT=4,45 und FT=11,14.

Auch hinsichtlich der Anzahl der Mutationen und der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase lagen die DMT-Werte der HPP-Patienten in allen Untergruppierungen über denen der Allgemeinbevölkerung. Sehr hoch fielen die DMFT-Durchschnittswerte bei den Patienten mit zwei Mutationen bzw. niedrigen AP-Serumkonzentrationen aus. Letztere wiesen einen mehr als doppelt so hohen DMFT-Mittelwert auf als der deutsche Durchschnitt gemäß der DMSV-Studie. Tabelle 7 zeigt den DMFT-Index sowie seine Einzelkomponenten für die Gesamtkohorte der HPP-Patienten, die HPP-Untergruppen und die deutsche Allgemeinbevölkerung.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methodik**

#### **5.1.1 Studiendesign**

Im Rahmen der übergeordneten Studie „HPP-burden of disease“ wurde als Teilstudie die Mundgesundheit von Hypophosphatasie-Patienten und Gen-Defekträgern untersucht. Hierbei handelt es sich um eine Querschnittsstudie, deren Ergebnisse in der hier vorliegenden Arbeit zusammengefasst sind.

Die Patienten wurden in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit des Universitätsklinikums Würzburg einmalig zahnmedizinisch untersucht. Für jeden von ihnen wurde ein dentaler, so genannter 01-Befund erstellt, sowie die parodontalen Kenngrößen Lockerungsgrad, Sondierungstiefe, Attachmentlevel und Bleeding on Probing (BOP) in Form eines FMPs (Full Mouth Protocol) aufgenommen. Dieses gibt einen genaueren Überblick über das Ausmaß und die Schwere parodontaler Erkrankungen als ein PMP (Partial Mouth Protocol). Je nachdem wie stark ein Indexzahn parodontal betroffen ist, kann es durch ein PMP eher zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Erkrankung kommen. Insbesondere bei älteren Patienten, deren Seitenzahnbestand (vor allem Molaren) bereits minimiert sein kann, ist eine Einschätzung des parodontalen Zustandes schwierig (Jordan, Micheelis et al. 2016). Somit gilt das FMP, welches in dieser Arbeit angewandt wurde, als Goldstandard für klinische Untersuchungen (Kingman, Susin et al. 2008).

Die Auswertungen der Zahnbefunde der HPP-Patienten erfolgte in drei Alterskategorien. Zusätzlich wurde gesondert eine vierte Altersgruppe, die sich teilweise mit den drei anderen überschneidet, ausgewertet, um einen Vergleich mit den Ergebnissen der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) aus dem Jahre 2015 anstellen zu können, welche die aktuellen Daten zur Zahngesundheit der deutschen Allgemeinbevölkerung repräsentiert.

### **5.1.2 Patientenanzahl**

Insgesamt wurden 83 Patienten zahnmedizinisch untersucht. Aufgrund eines negativen genetischen Befundes bezüglich der Erkrankung an Hypophosphatasie wurden im Nachgang drei Patienten aus den Auswertungen der Daten ausgeschlossen. Somit verblieben 80 von HPP betroffene Personen in der Datenanalyse. Dies ist für eine in der Bevölkerung sehr seltene Erkrankung wie Hypophosphatasie eine vergleichsweise sehr hohe Patientenanzahl, welche in diesem Umfang bislang noch in keiner vorangegangenen klinischen Studie analysiert werden konnte. Bei den Unterteilungen nach Mutationenanzahl oder Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase, sowie der Kategorisierung altersabhängiger Variablen nach den verschiedenen Lebensabschnitten, ergaben sich teilweise sehr kleine Untergruppen, sodass die Aussagekraft der durchgeführten statistischen Vergleiche zu hinterfragen ist. Ihre Mittelwerte stellen eher eine zu beobachtende Tendenz dar. Diese Problematik trat überwiegend in der Altersklasse der 61-80-Jährigen auf, da diese Gruppierung lediglich 9 Patienten umfasste.

### **5.1.3 Anamnestische Befragung**

Die Patienten wurden zum Lebensalter, in dem sie ihren ersten Milchzahn verloren, befragt. Lediglich 60% der Personen konnten ein Alter benennen, wobei viele der Patienten nur eine ungefähre Zeitangabe machen konnten. HPP-Patienten, die auffallend früh ihren ersten Milchinzisivus verloren hatten, konnten sich sehr genau an dieses Lebensalter erinnern und es benennen. Dies wiederum war ein eher geringer Anteil der Kohorte, wodurch die Variable Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes etwas subjektiver zu betrachten ist (siehe 5.2.2).

### **5.1.4 Klinische Befundung**

Die Anzahl der Zähne konnte mittels visueller Sichtung genau bestimmt werden. Im Gegensatz dazu bestand bei den Variablen Sondierungstiefe und Attachmentlevel, welches sich aus der Sondierungstiefe und einer eventuell bestehenden Rezession zusammensetzt, die Möglichkeit leichter Messunge-

## Diskussion

nauigkeiten. Da die zahnmedizinische Befundung nahezu aller HPP-Patienten von ein und derselben Person durchgeführt wurde (Ausnahme: Vertretung in Krankheitsfall), wirkt sich dies positiv auf die Minimierung der Fehlerquote und somit auf die Reproduzierbarkeit der Daten aus (Hassell, Germann et al. 1973). Die Messung der Sondierungstiefe ist ferner von verschiedenen Faktoren abhängig, allem voran von der Präzision des Behandlers, der idealerweise mit einem Druck von 0,2-0,25N sondieren sollte. Wird zu viel Kraft angewandt, reißt das Saumepithel ein und kann so zu Fehlmessungen von bis zu 0,5-2,0mm führen (Hellwege 2018). Den zu erzielenden Sondierungsdruck eignete sich die frisch examinierte Zahnärztin, welche die HPP-Patienten zahnmedizinisch untersuchte, durch Training im klinischen Studentenkurs Parodontologie an.

Des Weiteren haben der Durchmesser der Sondenspitze, der Entzündungsgrad des Zahnfleischgewebes, der Turgor des Saumepithels sowie die Dichte der bindegewebigen Faserzüge des Zahnhalteapparates einen signifikanten Einfluss auf die Sondierungswerte. Die benannten Parameter waren bei den HPP-Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass der Sondendruck bei der Messung individuell minimal angepasst werden musste, um die Compliance des Patienten nicht zu gefährden. Insbesondere bei Personen mit einem entzündeten Parodontium war dies zu beachten, da es hier bereits bei geringem Druck zu einer Sondenpenetration in das Gewebe kommen kann. Auch Konkrementanhaftungen auf der Wurzeloberfläche können ein vermindertes Vordringen der Sonde bis auf den Taschenboden zur Folge haben. Weiterhin musste auf einen korrekten Sondierungswinkel geachtet werden, welcher andernfalls an schwer erreichbaren Stellen durch Fehlstellung der Sonde falsche Messwerte hervorrufen könnte (Hellwege 2018).

Ein weiterer Parameter, der bei der Sondierung des Sulkus/der Tasche erhoben wurde, war der BOP-Wert (Bleeding on Probing). Eine nach dem Zurückziehen der Sonde auftretende Blutung ist ein Hinweis auf eine momentan ablaufende Entzündung des Parodontiums. Dementsprechend werden auch die BOP-Werte von den oben genannten Faktoren beeinflusst. Diese Variable ist zusätzlich abhängig von der Dauer der Beobachtung. Die Blutung auf Sondierung kann Sekunden verzögert auftreten, sodass bei zu kurzer Betrachtung eine etwas

verzögerte Blutung fälschlicherweise als negativer Wert dokumentiert werden könnte (siehe 5.2.4).

Die Lockerungsgrade der Zähne sind ebenfalls leicht von der subjektiven Einschätzung des Behandlers abhängig. Des Weiteren könnte es durch Zahnsteinanhaftungen fälschlicherweise zu minimal positiveren Ergebnissen hinsichtlich der Beurteilung der Festigkeit der Zähne gekommen sein. Starker Zahnsteinbefall war allerdings nur sehr vereinzelt der Fall, da die überwiegende Mehrheit der Patienten vorab bei ihrem Hauszahnarzt zur Kontrolle war und den Zahnstein entfernen ließ.

Die Beurteilung der Zähne mittels DMFT-Index ist recht objektiv. Die Einzelkomponenten MT und FT, das heißt fehlende und gefüllte bzw. restaurierte Zähne, waren genau bestimmbar. Die Anzahl der kariösen Zähne (DT) könnte jedoch minimal höher liegen als klinisch festzustellen war, da bei der zahnmedizinischen Untersuchung nur eine Diagnose mittels Sichtung und Sondierung möglich war. Auf eine röntgenologische Kariesdiagnostik wurde aus ethischen Gründen verzichtet. Im Rahmen der Studie lag keine medizinische Indikation zum Röntgen vor. Allerdings brachten manche Patienten bereits vorhandene, aktuelle Röntgenaufnahmen mit, welche vorab von ihrem Hauszahnarzt erstellt worden waren. Diese konnten bei der Befundung unterstützend mit eingebracht werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Alter des Patientenkollektives**

Hinsichtlich des Alters der untersuchten HPP-Patienten und Gendefekträgern fällt auf, dass der Mittelwert und der Median recht nah beieinander liegen. Dies deutet auf eine geringe Streuung der Daten hin. Ein Grund dafür ist unter anderem die Volljährigkeit der Patienten als Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie, aber auch die unwillkürlich nicht auszuschließende Altersgrenze nach oben, da die Patienten aus ganz Deutschland oft einen weiten Anreiseweg auf sich nehmen mussten. Die Patienten waren zwischen 24 und 78 Jahre alt.



### 5.2.2 Alter des ersten Milchzahnverlustes

Regulär beginnt der Zahnwechsel durchschnittlich im Alter von 5-6 Jahren mit dem Durchbruch der ersten Molaren. Im Anschluss kommt es mit ca. 6-8 Jahren zum Verlust der ersten Milchinzisivi und dem Durchbruch der bleibenden Frontzähne (Hinz 2013). Hypophosphatasie-Patienten erfahren als äußerst markantes Symptom ihrer Erkrankung oft einen verfrühten Milchzahnverlust. Der Mittelwert der Gesamtkohorte lag bei 5,1 Jahren. Patienten mit zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt verloren ihren ersten Milchinzisivus signifikant früher (3,6 Jahre) als Patienten mit nur einer Mutation (5,6 Jahre). Da dentale Auffälligkeiten, darunter auch der verfrühte Milchzahnverlust, bei den moderaten Subtypen von HPP (kindliche, adulte und Odonto-HPP) eine recht häufige klinische Manifestation darstellt (Reibel, Maniere et al. 2009), war dieses Ergebnis zu erwarten. Patienten mit nur einer Mutation, welche vor allem Gendefektträger bzw. nur sehr milde betroffen sind, weisen eher unspezifische Beschwerden auf. Eine aktuelle Studie von Högler et al., in welcher globale Daten von HPP-Patienten in einem Register zusammengefasst wurden, zeigt, dass der verfrühte Milchzahnverlust bei Kindern (48,2%) mit einer diagnostizierten HPP ein häufigeres Symptom darstellt, als bei erwachsenen HPP-Patienten (24,8%) (Hogler, Langman et al. 2019).

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie gab es hinsichtlich der Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase keine auffälligen Altersunterschiede zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes (siehe 5.2.10).

### 5.2.3 Anzahl fehlender Zähne

Die Hauptursachen für Zahnverlust in Deutschland (aber auch im internationalen Vergleich) sind Extraktionen aufgrund von Karies und Parodontitis. Ab dem 40. Lebensjahr überwiegt die Parodontitis als Ursache für Extraktionen (Micheelis 2011). Die dentale Problematik aufgrund einer HPP-Erkrankung spiegelt sich auch in der Anzahl der verloren gegangenen Zähne wieder. Hypophosphatasie-Patienten erleiden tendenziell früher eine bestimmte Zahnverlustrate als die nichterkrankte Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Auch hier sind vor allem die Patienten mit zwei Mutationen und/oder einer sehr niedrigen alkalischen Phosphatase-Serumkonzentration betroffen. Dies kann wiederum auf die erhöhten parodontalen Kenngrößen (siehe 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7) und DMFT-Werte (siehe 5.2.8) dieser beiden Patientengruppen zurückgeführt werden. Die Patienten verlieren bereits in sehr jungen Jahren die ersten Zähne, was bei gesunden jungen Menschen, vor allem zu Zeiten von vermehrter Gruppen- und Individualprophylaxe (Deinzer, Cordes et al. 2019), immer seltener der Fall ist. Grund dafür könnte neben der genetischen Disposition durch die HPP-Erkrankung eine eventuell beeinträchtigte Mundhygiene sein, die aufgrund einer eingeschränkten Grob- und Feinmotorik durch multiple schwere körperliche Leiden, wie beispielsweise Knochenfehlbildungen, Muskelschwäche oder chronische Schmerzen, bedingt sein kann (Phillips and Leiro 2018).

HPP-Patienten mit einer Mutation und/oder einer hohen Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase sind im Vergleich mit dem deutschen Durchschnitt hinsichtlich ihrer Zahnzahl tendenziell gleichgestellt, bzw. weisen nur minimal erhöhte Werte auf (siehe auch 5.2.9 und 5.2.10).

Angelehnt an die DMS V wurde im Rahmen dieser Studie bei der Befundaufnahme keine Unterscheidung bezüglich der Ursache fehlender Zähne gemacht. Dadurch kann es zu leichten Verfälschungen mit etwas erhöhten Werten gekommen sein, die sich allerdings im Vergleich mit der DMS V relativieren, da hier dieselbe Methodik angewandt wurde.

### **5.2.4 Blutung auf Sondierung (BOP)**

Bei der Untersuchung des Zahnhalteapparates zeigt eine Blutung auf Sondierung eine momentane Entzündung des gingivalen Sulkus an. Da eine verminderte Serumkonzentration und Aktivität der alkalischen Phosphatase bei HPP-Patienten Entzündungsreaktionen verstärken können (siehe 1.2.4), waren erhöhte BOP-Werte für an Hypophosphatasie erkrankte Menschen zu erwarten. Die Gesamtkohorte der HPP-Patienten im Alter von 35-44 Jahren hat im Rahmen dieser Studie im Mittel 6,5% positive BOP-Messstellen, ein deutscher Durchschnittsbürger laut DMS V dagegen 20%. Diese Feststellung irritierte, sollte es der Vermutung nach doch eher umgekehrt sein. Zu erklären wäre dies

mit einer eventuell differenzierenden Messmethodik und/oder Messungenauigkeiten, welche beispielsweise Behandler-abhängig sein kann (siehe 5.1.4). Selbst wenn die Gesamtkohorte der HPP-Patienten hinsichtlich der Blutung auf Sondierung unabhängig vom Alter betrachtet wird, liegt der Wert lediglich bei 9,3%. Dies ist neben der Messmethodik eventuell auch auf die ungleichmäßige Verteilung der Daten zurückzuführen. Der Median und der Mittelwert streben leicht auseinander. Bei der Einzelbetrachtung der Patienten fiel auf, dass recht viele Gendefekträger bzw. milde an HPP betroffene Personen kaum bzw. gar keine Blutung auf Sondierung zeigten. In einer 2006 veröffentlichten Studie von Valenza et al. lag von sieben an kindlicher HPP erkrankten Kindern und Jugendlichen (7-23 Jahre alt) der Mittelwert positiver BOP-Messstellen ebenfalls lediglich bei 4,3%. Auch hier waren zwei Patienten entzündungsfrei (BOP=0%) (Valenza, Burgemeister et al. 2006).

### **5.2.5 Taschensondierungstiefen (ST) und Attachmentlevel (AL)**

Bei den Parametern Sondierungstiefe und Attachmentniveau können zahlreiche Einflüsse zu Messungenauigkeiten führen (siehe 5.1.4). So sind auch hier unerwartet positive Messergebnisse hinsichtlich der Sondierungstiefen der jüngeren Erwachsenen bei den HPP-Patienten im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen. Die HPP-Kohorte wies in dieser Alterskategorie (35-44 Jahre) weniger als halb so viele moderate Sondierungstiefen auf als der deutsche Durchschnittsbürger. Allerdings zeigen HPP-Patienten mehr Zähne mit Sondierungstiefen im Bereich  $\geq 6$ mm. Da diese bei den moderaten Sondierungstiefen wegfallen, ist es für einen Vergleich von HPP-Patienten und deutscher Allgemeinbevölkerung entscheidend die Summe moderater und tiefer Sondierungstiefen zu betrachten. Zwar liegen die moderaten und tiefen Sondierungsmesswerte der an HPP erkrankten jüngeren Erwachsenen zusammen addiert unter denen der deutschen Allgemeinbevölkerung, jedoch steigt vor allem mit zunehmendem Alter wie erwartet die Anzahl der Zähne mit tiefen Sondierungstiefen und relativiert somit die Zahnzahl mit moderaten Messwerten.

Hinsichtlich des Attachmentlevels verhält es sich ähnlich. Allerdings liegt hier bereits im Alter von 35-44 Jahren die Anzahl der Zähne mit moderatem Attachmentverlust bei den HPP-Patienten über der des deutschen Durchschnitts. Diese Tendenz verstärkt sich mit zunehmendem Alter. Interessanterweise zeigen die HPP-Patienten bereits in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen in Summe (AL 3-4mm + AL  $\geq$ 5mm) mit 90,2% betroffenen Zähnen mehr Attachmentverlust als die deutsche Allgemeinbevölkerung in der Altersklasse der 65-74-Jährigen (86,0%).

### 5.2.6 Lockerungsgrade

Lockerungen von Zähnen können unterschiedlichste Ursachen haben, beispielsweise traumatische Einwirkungen, Überbelastungen, Entzündungen im Wurzelbereich sowie als häufigster Faktor Knochenrückgang als Folge parodontaler Erkrankungen. Da dieser sich im Laufe des Lebens aufsummiert, wurden die Zahnlockerungen altersabhängig betrachtet. Wie erwartet nahm die Anzahl gelockerter Zähne der Hypophosphatasie-Patienten mit dem Lebensalter zu. Auch bestätigte sich in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen, dass Patienten mit zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphates kodierenden Genabschnitt sowie Patienten mit einer niedrigen Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase mehr Zahnlockerungen aufwiesen als Patienten mit nur einer Mutation bzw. einer hohen Serumkonzentration. Werden die Zahnlockerungen der jüngeren Erwachsenen (20-40 Jahre) sowie die der Senioren (61-80 Jahre) betrachtet, fällt auf, dass die Werte sich unerwarteterweise umgekehrt verhalten. Dieses Ergebnis ist jedoch kaum aussagekräftig, da die Untergruppen (eine/zwei Mutationen und hohe/niedrige AP) teilweise aus geringen Patientenzahlen bis hin zu nur einer einzigen Person bestanden.

In der DMS V wurden keine Angaben zu Zahnlockerungen der deutschen Allgemeinbevölkerung veröffentlicht. Demzufolge ist ein Vergleich zwischen an Hypophosphatasie erkrankten und nicht erkrankten Menschen in Bezug auf deren Zahnlockerungen nicht möglich.

### **5.2.7 Kombierter CDC/AAP Parodontal-Index**

Es gibt viele unterschiedliche Falldefinitionen, um die Komplexität parodontaler Erkrankungen darzustellen. Die klinischen Kenngrößen Sondierungstiefe, Attachmentlevel und Blutung auf Sondierung werden hierbei als wichtige Indikatoren für eine Erkrankung in unterschiedlichen Zusammenstellungen als Vergleichswerte angestellt (Savage, Eaton et al. 2009). Allerdings gibt es keine übergeordnete einheitliche Falldefinition, wodurch Vergleiche unterschiedlicher epidemiologischer Studien erschwert werden. Der kombinierte CDC/AAP Parodontal-Index, welcher sowohl in der DMS V als auch in dieser Arbeit Anwendung gefunden hat, bietet eine neue Möglichkeit das umfassende Krankheitsbild der Parodontitis zu beschreiben, zusammenzufassen und zu klassifizieren.

Parodontale Erkrankungen schreiten mehr oder minder schnell mit zunehmendem Alter, beispielsweise durch eine abfallende immunologische Abwehr, fort. Bereits abgelaufene akute Entzündungsphasen mit daraus folgenden irreversiblen Schäden am Parodont summieren sich im Laufe des Lebens auf. Es handelt sich bei dem kombinierten PA-Index um eine altersabhängige Variable.

Trotz unerwarteter Schwankungen in den Untergruppierungen einzelner Variablen hinsichtlich der Ausprägung parodontaler Läsionen bestärkt das Ergebnis des kombinierten PA-Indexes die ursprünglich angenommene Hypothese: Hypophosphatasie Patienten sind stärker von parodontalen Erkrankungen betroffen als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Der relative Anteil parodontal schwer erkrankter Personen lag bei den HPP-Patienten höher als bei dem deutschen Durchschnitt; moderate parodontale Läsionen waren in beiden Gruppierungen gleichermaßen verteilt. Dementsprechend lag der Anteil milde bzw. gar nicht parodontal erkrankter Menschen in der deutschen Allgemeinbevölkerung höher als in der HPP-Kohorte.

### **5.2.8 DMFT-Index**

Kariöse Läsionen sind irreversible Schädigungen der Zahnhartsubstanzen und müssen je nach Ausmaß restaurativ versorgt bzw. entfernt werden. Diese

## Diskussion

Maßnahmen summieren sich mit zunehmenden Lebensjahren auf, sodass der DMFT-Wert, der die Karieserfahrung zusammenfasst, im Alter immer weiter ansteigt.

In Deutschland wird seit über 20 Jahren ein starker Kariesrückgang bei Kindern und Jugendlichen verzeichnet, wie Vergleiche zwischen der DMS III (1997), DMS IV (2005) und DMS V (2014) zeigen. Dies liegt vor allem an einem gesteigerten Bewusstsein für Zahngesundheit nicht zuletzt aufgrund flächendeckender Gruppenprophylaxe sowie einer verbesserten Individualprophylaxe. Aber auch bei den jüngeren Erwachsenen (35-44-Jährige) und den jüngeren Senioren (65-74-Jährige) wurde in den vergangenen Jahren ein geringer, aber dennoch signifikanter Rückgang der Karieserfahrung laut den Daten der DMS IV und DMS V festgestellt. Bei den jungen Erwachsenen spiegeln sich nun langsam die Auswirkungen der in ihrer Jugend erstmalig durchgeführten Prophylaxe-Konzepte in Zahlen wieder. Gleichzeitig ist auch bei den Senioren durch immer besser werdende zahnärztliche Versorgungen und zurückgehende Extraktionszahlen der DMFT-Wert gesunken (Jordan, Micheelis et al. 2016).

Im Vergleich zwischen HPP-Gesamtkohorte und der deutschen Allgemeinbevölkerung liegt der DMFT-Wert der Hypophosphatasie-Patienten höher. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des Indexes fällt jedoch auf, dass der DT-Wert zum einen in den verschiedenen Alterskategorien und zum anderen hinsichtlich der Erkrankung bzw. Nichterkrankung an Hypophosphatasie immer ähnlich stark ausfällt. So hat der deutsche Durchschnittsbürger mit 35-44 Jahren sowie mit 65-75 Jahren im Mittel 0,5 Zähne mit einem unversorgtem Kariesbefall. Auch die 41-60-Jährigen der HPP-Gesamtkohorte weisen einen DT-Mittelwert von 0,5 Zähnen auf. Für den direkten Vergleich mit der DMS V wurde im Rahmen dieser Arbeit die Altersklasse der 35-44-Jährigen gesondert berechnet. Hier liegt der DT-Wert aufgrund eines Ausreißers etwas höher bei 0,9 Zähnen. In dieser Patientenkohorte befand sich eine Angstpatientin. Sie verlor bereits mit Anfang 20 erste bleibende Zähne, weshalb sie bis zum Zeitpunkt der Studie viele Jahre keinen Zahnarzt aufsuchte. Ihr ermittelter DT-Wert betrug 8 Zähne.

In der Gesamtkohorte und den einzelnen Untergruppen zeigten sich vor allem hinsichtlich der Einzelkomponente MT (missing tooth) auffallende Unterschiede. An Hypophosphatasie erkrankte Menschen hatten zu jedem Lebensalter bereits eine höhere Anzahl Zähne verloren als nicht erkrankte Personen (siehe 4.3).

Somit liegt aufgrund des relativ konstanten, geringen Kariesbefalls, aber der sehr unterschiedlichen MT-Werte im Vergleich zwischen HPP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung die Vermutung nahe, dass vor allem eine parodontale Problematik ursächlich für den erhöhten Zahnverlust der Hypophosphatasie-Patienten ist.

### **5.2.9 Zusammenhang zwischen Anzahl der Mutationen und der oralen Manifestation der HPP-Erkrankung**

Bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ist ein signifikanter Unterschied zwischen HPP-Patienten mit einer und HPP-Patienten mit zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt zu verzeichnen. Patienten mit zwei Mutationen erleiden eher einen atraumatischen Milchzahnverlust, weisen eine geringere Zahnzahl auf, sind parodontal schwerer erkrankt und zeigen höhere DMFT-Werte als Patienten mit nur einer Mutation. Allerdings wiesen auch diese leicht erhöhte Werte im Vergleich zu der deutschen Allgemeinbevölkerung auf. So war die Zahnverlustrate, der Anteil moderater und schwerer parodontaler Erkrankungen und der DMFT-Wert mit seinen Einzelkomponenten höher als bei dem deutschen Durchschnittsbürger. Dieses Ergebnis verdeutlicht, wie in Kapitel 1.1.4 bereits theoretisch erläutert wurde, dass viele Patienten mit einer Mutation auf nur einem Allel nicht nur Träger des Gendefektes sind, sondern auch milde Symptome der HPP-Erkrankung aufweisen. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei den Patienten mit nur einer Mutation um ein vorsortiertes Patientenkollektiv handelt. Die meisten von ihnen wurden aufgrund einer bereits bestehenden Symptomatik vorstellig, so dass eine Hypophosphatasie-Erkrankung diagnostiziert werden konnte. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Werte der HPP-Patienten mit einer Mutation dadurch minimal zu hoch ausgefallen sind.

### **5.2.10 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase und der oralen Manifestation der HPP-Erkrankung**

Bei Hypophosphatasie- Patienten ist tendenziell zu beobachten, dass mit abnehmender Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase die Schwere der parodontalen Erkrankungen und das Ausmaß der Karieserfahrungen zunimmt. Allerdings sind die Unterschiede der zahnmedizinischen Befunde zwischen den Patienten mit niedrigen AP-Konzentrationen und den Patienten mit hohen AP-Konzentrationen in fast allen Fällen nicht statistisch verifizierbar. Eine gravierende Ursache dafür sind die starken Schwankungen bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase aufgrund tagesabhängiger Konzentrationsunterschiede. Neben dem Alter und dem Geschlecht beeinflussen die Tageszeiten (morgens, mittags, abends), Mahlzeiten, sportliche Aktivitäten, Medikamente, Alkohol u.v.m. die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase maßgeblich (Craciun, Vermeer et al. 2000, Takahashi, Kawana et al. 2002). Je geringer die AP-Serumkonzentration ist, desto weniger kommt es zu Schwankungen durch innere und äußere Einflüsse. Umgekehrt unterliegen hohe AP-Serumkonzentrationen stärkeren Abweichungen. Aufgrund dieser Tatsache stellt in dieser Arbeit die Untergruppierung der HPP-Patienten mit den 20 höchsten AP-Serumkonzentrationen eine sehr heterogene Kohorte dar, deren zahnmedizinische Befunde relativ weit streuen. Dennoch bietet die Einteilung der Patienten in die Gruppen mit den 20 niedrigsten und die 20 höchsten AP-Serumkonzentrationen eine sinnvolle Variante, um zu verdeutlichen, dass die anfangs genannte Tendenz zu beobachten ist.

### **5.3 Ausblick**

Bei den Untersuchungen der Hypophosphatasie Patienten im Orthopädischen Zentrum für Muskuloskelettale Forschung fiel auf, dass viele heterozygot betroffene Patienten intestinale Beschwerden aufwiesen. Dies ist auf eine gestörte Aktivität der intestinalen alkalischen Phosphatase (IAP) zurückzuführen. Dieses Isoenzym wirkt vor allem in der Darmschleimhaut, wobei auch 1-2% der IAP in den Blutkreislauf übergehen. Somit beschränkt sich der Wirkungsbereich der IAP nicht nur lokal auf den Darm, sondern sie beteiligt sich



## Diskussion

ebenfalls an der Reduzierung systemischer Infektionen. Die intestinale alkalische Phosphatase kann neben den LPS der Bakterien( siehe 1.2.4) auch Teile der bakteriellen DNA, sowie das Protein Flagellin, welches ein Hauptbestandteil bakterieller Geißeln ist, dephosphorylieren (Estaki, DeCoffe et al. 2014). Anhand dessen lässt sich vermuten, dass aufgrund der antibakteriellen Wirkung der IAP ein Zusammenhang zwischen einer gestörten Aktivität der IAP sowie den daraus resultierenden intestinalen Beschwerden und der Entstehung von proinflammatorisch wirksamer Dysbiosen der oralen Mikroflora bestehen könnte. Diese Hypothese sollte in weiteren Studien hinterfragt und untersucht zu werden.

Weiterhin wurden im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchungen dieser Studie mikrobiologische Proben der HPP-Patienten aus der jeweils tiefsten Zahnfleischtasche pro Quadrant entnommen. Da die mikrobiologische Analyse einen sehr komplexen und weitreichenden Teilbereich der zahnmedizinischen Untersuchung darstellt, wurde diese in der hier vorliegenden Arbeit ausgespart. Die mikrobiologische Zusammensetzung der Mundflora von HPP-Patienten bietet somit eine spannende Grundlage für eine weiterführende, gesonderte Arbeit. Hierbei könnten beispielsweise folgende Sachverhalte hinterfragt werden: Besteht für HPP-Patienten ein Risiko für spezifische Bakterienarten? Liegt ein Unterschied zwischen der bakteriellen Zusammensetzung am Fundus-/Taschenboden von HPP-Patienten und der Allgemeinbevölkerung vor? Als Basis für einen Vergleich könnte die im Jahr 2006 veröffentlichte Studie „Analysis of the periodontal microbiota in childhood-type hypophosphatasia“ von Valenza und Burgemeister et al. dienen, welche die mikrobiologische Zusammensetzung der Zahnfleischtaschen/ -sulki von sieben an infantiler HPP erkrankter Kinder und Jugendlicher untersuchten (Valenza, Burgemeister et al. 2006).

### 6 Zusammenfassung

Hypophosphatasie ist eine erblich bedingte Stoffwechselerkrankung, welche durch eine verminderte Aktivität des Enzyms alkalische Phosphatase zu Mineralisationsstörungen von Knochen und Zähnen, Nephrokalzinosen, chronischen Muskel- und Gelenkschmerzen, einem frühzeitigem atraumatischen Milchzahnverlust sowie zu einem gesteigerten inflammatorischen Potential führen kann. Im Rahmen der Querschnittsstudie „HPP-burden of disease“ konnte erstmals eine große Kohorte von 80 an Hypophosphatasie erkrankten Menschen zahnmedizinisch untersucht werden.

Diese waren zwischen 24 und 78 Jahren alt und wurden hinsichtlich ihrer Zahnzahl, zahnmedizinischer Versorgungsleistungen, sowie der Manifestation kariöser und parodontaler Erkrankungen befundet. Anamnestisch wurde der Zeitpunkt ihres ersten Milchzahnverlustes dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte zum einen für die Gesamtkohorte, sowie kategorisiert nach Mutationenanzahl und Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase. Die ermittelten Daten der HPP-Patienten wurden mit denen der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) verglichen.

Die Gesamtkohorte der HPP-Patienten verlor leicht verfrüht im Mittel mit 5,1 Lebensjahren ihren ersten Milchzahn. Des Weiteren waren Hypophosphatasie-Patienten stärker parodontal erkrankt als die deutsche Allgemeinbevölkerung. Nach Kriterien des kombinierten CDC/AAP Parodontal-Indexes kategorisiert dominierten bei den HPP-Patienten prozentual die schweren parodontalen Erkrankungen. Der DMFT-Index der HPP-Patienten fiel im Vergleich zum deutschen Durchschnitt ebenfalls erhöht aus. Der Anteil einer aktiven Karies war in allen Untergruppierungen altersunabhängig, sowie verglichen mit den Daten der DMS V immer ähnlich niedrig und lag im Mittel bei 0,5 Zähnen. HPP-Patienten wiesen allerdings eine gesteigerte Zahnverlustrate, sowie mehr restaurativ versorgte Zähne auf als die alterskorrelierende Allgemeinbevölkerung.

## Zusammenfassung

Insgesamt konnte ein signifikanter Unterschied zwischen HPP-Patienten mit einer und zwei Mutationen auf dem für die alkalische Phosphatase kodierenden Genabschnitt festgestellt werden. Patienten mit zwei Mutationen verloren früher ihre ersten Milchinzisivi, waren stärker von Parodontitis betroffen und wiesen eine höhere Karieserfahrungen auf als Patienten mit nur einer Mutation. Diese wiederum zeigten jedoch ebenfalls im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung in Deutschland eine erhöhte Erkrankungsprävalenz für Karies und Parodontitis. Hinsichtlich der Serumkonzentration an alkalischer Phosphatase konnten solch signifikante Unterschiede oraler Manifestationen zwischen Patienten mit hohen und niedrigen Konzentrationen nicht eruiert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen Überblick über die Mundgesundheit von Hypophosphatasie-Patienten mit dem Ziel, Zahnärzte für diese seltene Erkrankung zu sensibilisieren, sodass sie zur Diagnosestellung einen unterstützenden Beitrag leisten können.

## 7 Literaturverzeichnis

- Ainamo, J. and I. Bay (1975). "Problems and proposals for recording gingivitis and plaque." Int Dent J **25**(4): 229-235.
- Bates, J. M., J. Akerlund, E. Mittge and K. Guillemin (2007). "Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota." Cell Host Microbe **2**(6): 371-382.
- Baujat, G., C. Michot, K. H. Le Quan Sang and V. Cormier-Daire (2017). "Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment." Arch Pediatr **24**(5S2): 5S61-65S65.
- Beck, C., H. Morbach, P. Richl, M. Stenzel and H. J. Girschick (2009). "How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases?" Rheumatol Int **29**(3): 229-238.
- Berkseth, K. E., P. J. Tebben, M. T. Drake, T. E. Hefferan, D. E. Jewison and R. A. Wermers (2013). "Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults." Bone **54**(1): 21-27.
- Beutler, B. and E. T. Rietschel (2003). "Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin." Nat Rev Immunol **3**(2): 169-176.
- Craciun, A. M., C. Vermeer, H. G. Eisenwiener, N. Drees and M. H. Knapen (2000). "Evaluation of a bead-based enzyme immunoassay for the rapid detection of osteocalcin in human serum." Clin Chem **46**(2): 252-257.
- Deinzer, R., O. Cordes, J. Weber, L. Hassebrauck, U. Weik, N. Kramer, K. Pieper and J. Margraf-Stiksrud (2019). "Toothbrushing behavior in children - an observational study of toothbrushing performance in 12 year olds." BMC Oral Health **19**(1): 68.
- Estaki, M., D. DeCoffe and D. L. Gibson (2014). "Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity." World J Gastroenterol **20**(42): 15650-15656.
- Fauvert, D., I. Brun-Heath, A. S. Lia-Baldini, L. Bellazi, A. Taillandier, J. L. Serre, P. de Mazancourt and E. Mornet (2009). "Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles." BMC Med Genet **10**: 51.
- Fedde, K. N., L. Blair, J. Silverstein, S. P. Coburn, L. M. Ryan, R. S. Weinstein, K. Waymire, S. Narisawa, J. L. Millan, G. R. MacGregor and M. P. Whyte (1999). "Alkaline phosphatase knockout mice recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia." J Bone Miner Res **14**(12): 2015-2026.
- Feeney, C., N. Stanford, S. Lee and S. Barry (2018). "Hypophosphatasia and the importance of the general dental practitioner - a case series and discussion of upcoming treatments." Br Dent J **224**(12): 937-943.
- Foster, B. L., K. J. Nagatomo, F. H. Nociti, Jr., H. Fong, D. Dunn, A. B. Tran, W. Wang, S. Narisawa, J. L. Millan and M. J. Somerman (2012). "Central role of pyrophosphate in acellular cementum formation." PLoS One **7**(6): e38393.
- Hassell, T. M., M. A. Germann and U. P. Saxer (1973). "Periodontal probing: interinvestigator discrepancies and correlations between probing force and recorded depth." Helv Odontol Acta **17**(1): 38-42.

## Literaturverzeichnis

- Hellwege, K.-D. (2018). Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe: Ein Leitfaden für die Individualprophylaxe für Zahnärzte und Mitarbeiter, Thieme.
- Hessle, L., K. A. Johnson, H. C. Anderson, S. Narisawa, A. Sali, J. W. Goding, R. Terkeltaub and J. L. Millan (2002). "Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(14): 9445-9449.
- Hinz, R. (2013). Kinderzähne: Vom 6. bis 12. Lebensjahr. Herne  
Zahnärztlicher Fach-Verlag.
- Hofmann, C., H. Girschick, E. Mornet, D. Schneider, F. Jakob and B. Mentrup (2014). "Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia." Eur J Hum Genet **22**(10): 1160-1164.
- Hogler, W., C. Langman, H. Gomes da Silva, S. Fang, A. Linglart, K. Ozono, A. Petryk, C. Rockman-Greenberg, L. Seefried and P. S. Kishnani (2019). "Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry." BMC Musculoskelet Disord **20**(1): 80.
- Holtfreter, B., J. M. Albandar, T. Dietrich, B. A. Dye, K. A. Eaton, P. I. Eke, P. N. Papapanou, T. Kocher and E. U. U. S. A. P. E. W. G. Joint (2015). "Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group." J Clin Periodontol **42**(5): 407-412.
- Jordan, A. R., W. Micheelis, C. Cholmakow-Bodechtel, E. Füßl-Grünig, S. Geyer, K. Hertrampf, T. Hoffmann, B. Holtfreter, T. Kocher, I. Nitschke, S. Noffz, L. Scharf, U. Schiffner, S. Schützhold, H. Stark and S. Zimmer (2016). Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Köln, Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.
- Kingman, A., C. Susin and J. M. Albandar (2008). "Effect of partial recording protocols on severity estimates of periodontal disease." J Clin Periodontol **35**(8): 659-667.
- McKee, M. D., Y. Nakano, D. L. Masica, J. J. Gray, I. Lemire, R. Heft, M. P. Whyte, P. Crine and J. L. Millan (2011). "Enzyme replacement therapy prevents dental defects in a model of hypophosphatasia." J Dent Res **90**(4): 470-476.
- Micheelis, W. (2011). "[Oral health in Germany: an oral epidemiological outline]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **54**(9): 1022-1026.
- Millan, J. L. and H. Plotkin (2012). "Hypophosphatasia - pathophysiology and treatment." Actual osteol **8**(3): 164-182.
- Mornet, E. (2007). "Hypophosphatasia." Orphanet J Rare Dis **2**: 40.
- Mornet, E. (2015). "Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations." Subcell Biochem **76**: 25-43.
- Mornet, E., A. Yvard, A. Taillandier, D. Fauvert and B. Simon-Bouy (2011). "A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population." Ann Hum Genet **75**(3): 439-445.
- Mumm, S., J. Jones, P. Finnegan and M. P. Whyte (2001). "Hypophosphatasia: molecular diagnosis of Rathbun's original case." J Bone Miner Res **16**(9): 1724-1727.

## Literaturverzeichnis

- Numa-Kinjoh, N., K. Komaru, Y. Ishida, M. Sohda and K. Oda (2015). "Molecular phenotype of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with a proline (108) to leucine substitution associated with dominant odontohypophosphatasia." Mol Genet Metab.
- Orimo, H. (2010). "The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease." J Nippon Med Sch **77**(1): 4-12.
- Page, R. C. and P. I. Eke (2007). "Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis." J Periodontol **78**(7 Suppl): 1387-1399.
- Petkovic Ramadza, D., F. Stipoljev, V. Sarnavka, D. Begovic, K. Potocki, K. Fumic, E. Mornet and I. Baric (2009). "Hypophosphatasia: phenotypic variability and possible Croatian origin of the c.1402g>a mutation of TNSALP gene." Coll Antropol **33**(4): 1255-1258.
- Phillips, D. and B. Leiro (2018). "Clinical Outcome Assessments: Use of Normative Data in a Pediatric Rare Disease." Value Health **21**(5): 508-514.
- Prasad, M., W. T. Butler and C. Qin (2010). "Dentin sialophosphoprotein in biomineralization." Connect Tissue Res **51**(5): 404-417.
- Reibel, A., M. C. Maniere, F. Clauss, D. Droz, Y. Alembik, E. Mornet and A. Bloch-Zupan (2009). "Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia." Orphanet J Rare Dis **4**: 6.
- Rockman-Greenberg, C. (2013). "Hypophosphatasia." Pediatr Endocrinol Rev **10 Suppl 2**: 380-388.
- Rodrigues, T. L., B. L. Foster, K. G. Silverio, L. Martins, M. Z. Casati, E. A. Sallum, M. J. Somerman and F. H. Nociti, Jr. (2012). "Hypophosphatasia-associated deficiencies in mineralization and gene expression in cultured dental pulp cells obtained from human teeth." J Endod **38**(7): 907-912.
- Rothenbuhler, A. and A. Linglart (2017). "Hypophosphatasia in children and adolescents: clinical features and treatment." Arch Pediatr **24**(5S2): 5S66-6S70.
- Savage, A., K. A. Eaton, D. R. Moles and I. Needleman (2009). "A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease." J Clin Periodontol **36**(6): 458-467.
- Schlagenhauf, U. (2008). Parodontologie, Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Universität Würzburg, Abteilung für Parodontologie: 99-103.
- Schlagenhauf, U. (2008). Parodontologie, Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Universität Würzburg, Abteilung für Parodontologie.
- Schromm, A. B., K. Brandenburg, H. Loppnow, U. Zahringer, E. T. Rietschel, S. F. Carroll, M. H. Koch, S. Kusumoto and U. Seydel (1998). "The charge of endotoxin molecules influences their conformation and IL-6-inducing capacity." J Immunol **161**(10): 5464-5471.
- Sharma, U., D. Pal and R. Prasad (2014). "Alkaline phosphatase: an overview." Indian J Clin Biochem **29**(3): 269-278.
- Suzuki, S., T. Sreenath, N. Haruyama, C. Honeycutt, A. Terse, A. Cho, T. Kohler, R. Muller, M. Goldberg and A. B. Kulkarni (2009). "Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization." Matrix Biol **28**(4): 221-229.
- Takahashi, M., K. Kawana and A. Nagano (2002). "Biological variability of biochemical markers of bone turnover in healthy women." Endocr Res **28**(3): 257-264.

## Literaturverzeichnis

- Tuin, A., A. Huizinga-Van der Vlag, A. M. van Loenen-Weemaes, D. K. Meijer and K. Poelstra (2006). "On the role and fate of LPS-dephosphorylating activity in the rat liver." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **290**(2): G377-385.
- Valenza, G., S. Burgemeister, H. Girschick, C. Schoen, S. Veihelmann, A. Moter, V. Haban, U. Vogel and U. Schlagenhauf (2006). "Analysis of the periodontal microbiota in childhood-type hypophosphatasia." Int J Med Microbiol **296**(7): 493-500.
- van den Bos, T., G. Handoko, A. Niehof, L. M. Ryan, S. P. Coburn, M. P. Whyte and W. Beertsen (2005). "Cementum and dentin in hypophosphatasia." J Dent Res **84**(11): 1021-1025.
- Van der Velden, U. (2017). "What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness?" Periodontol 2000 **75**(1): 24-44.
- Watanabe, A., S. Yamamasu, T. Shinagawa, Y. Suzuki, H. Miyake, T. Takeshita, H. Orimo and T. Shimada (2007). "Prenatal genetic diagnosis of severe perinatal (lethal) hypophosphatasia." J Nippon Med Sch **74**(1): 65-69.
- Whyte, M. P. (2009). "Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia." J Bone Miner Res **24**(6): 1132-1134.
- Whyte, M. P., C. R. Greenberg, N. J. Salman, M. B. Bober, W. H. McAlister, D. Wenkert, B. J. Van Sickle, J. H. Simmons, T. S. Edgar, M. L. Bauer, M. A. Hamdan, N. Bishop, R. E. Lutz, M. McGinn, S. Craig, J. N. Moore, J. W. Taylor, R. H. Cleveland, W. R. Cranley, R. Lim, T. D. Thacher, J. E. Mayhew, M. Downs, J. L. Millan, A. M. Skrinar, P. Crine and H. Landy (2012). "Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia." N Engl J Med **366**(10): 904-913.
- Whyte, M. P., E. Leung, W. R. Wilcox, J. Liese, J. Argente, G. A. Martos-Moreno, A. Reeves, K. P. Fujita, S. Moseley, C. Hofmann and I. Study (2019). "Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study." J Pediatr **209**: 116-124 e114.
- Whyte, M. P., F. Zhang, D. Wenkert, W. H. McAlister, K. E. Mack, M. C. Benigno, S. P. Coburn, S. Wagy, D. M. Griffin, K. L. Ericson and S. Mumm (2015). "Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients." Bone **75**: 229-239.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Geschlechterverteilung in der Studie .....	27
Abbildung 2:	Histogramm zur Altersverteilung .....	28
Abbildung 3:	Alterskategorisierung entsprechend der DMS V .....	29
Abbildung 4:	Alterskategorisierung zur Datenanalyse in dieser Arbeit.....	30
Abbildung 5:	Verteilung der genetischen Befunde der untersuchten HPP-Patienten .....	31
Abbildung 6:	Boxplot der alkalischen Phosphatase-Serumkonzentration aller 80 Patienten .....	32
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung des angegebenen Lebensalters zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes .....	33
Abbildung 8:	Boxplot: Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der Anzahl manifesten Mutationen.....	34
Abbildung 9:	Boxplot: Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Milchzahnverlustes in Abhängigkeit von der AP- Serumkonzentration .....	35
Abbildung 10:	Boxplot: Verteilung der Daten des Zahnverlustes der HPP-Patienten .....	36
Abbildung 11:	Streu- Punkt-Diagramm: Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter .....	38
Abbildung 12:	Streu- Punkt- Diagramm: Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter und der Anzahl der Mutationen .....	39
Abbildung 13:	Streu-Punkt-Diagramm Anzahl fehlender Zähne in Abhängigkeit vom Alter und der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase .....	41



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 14:	Häufigkeitsverteilung der gemessenen Sondierungstiefen 41-60-jähriger HPP-Patienten in Abhängigkeit der Parameter Anzahl der Mutationen sowie AP-Serumkonzentration .....	47
Abbildung 15:	Häufigkeitsverteilung der gemessenen klinischen Attachmentniveaus 41-60-jähriger HPP-Patienten in Abhängigkeit der Parameter Anzahl der Mutationen sowie AP-Serumkonzentration .....	47
Abbildung 16:	Verteilung der Lockerungsgrade in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen .....	50
Abbildung 17:	CDC/AAP-Fallklassifikationen der 41-60-jährigen HPP- Patienten .....	54
Abbildung 18:	Verteilung der Einzelkomponenten des DMFT-Indexes in der Alterskategorie der 41-60-Jährigen .....	57

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittlere Anzahl verloren gegangener Zähne .....	37
Tabelle 2: Blutung auf Sondierung (BOP), altersunabhängig.....	42
Tabelle 3: Mittlerer prozentualer Anteil positiver BOP-Messstellen.....	43
Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Zähne bestimmter Sondierungstiefen und Attachmentniveaus in Bezug auf die Gesamtzahanzahl .....	45
Tabelle 5: Mittlerer prozentualer Anteil der verschiedenen Lockerungsgrade in Bezug auf die Gesamtzahanzahl.....	49
Tabelle 6: kombinierter Parodontal-Index .....	53
Tabelle 7: Mittelwerte des DMFT-Indexes und seiner Einzelkomponenten....	56

## **Danksagung**

Großer Dank gilt Herr Dr. Lothar Seefried für die freundliche Überlassung und Betreuung des spannenden Promotionsthemas.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. Ulrich Schlagenhaut für seine sehr gute Betreuung. Er hat mir viel Geduld und Freiheit entgegengebracht, mich stets gefördert und gefordert, sodass ich mich im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens weiterentwickeln konnte.

Vielen Dank, dass ich die klinischen Untersuchungen der Patienten in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Würzburg durchführen konnte. An dieser Stelle auch ein Dankeschön an die Mitarbeiter der Abteilung für die freundliche Unterstützung.

Den Mitarbeitern des König-Ludwig-Hauses in der Abteilung für Muskuloskelettale Forschung bin ich sehr dankbar für die Organisation der Studie sowie das Patientenmanagement.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Franca Genest meinen Dank aussprechen, welche mir bei Fragen, insbesondere im Bereich der Statistik, immer freundlich und hilfsbereit zur Seite stand.

Dankeschön an alle Patienten für die Bereitschaft sich im Rahmen der Studie untersuchen zu lassen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie. Vielen lieben Dank meinen Eltern, dass sie mir das Zahnmedizinstudium ermöglicht haben, mich zu der Durchführung dieser Dissertation immer wieder ermutigten und zusammen mit meinen Schwestern mich auf diesem Lebensabschnitt begleitet und unterstützt haben. Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann und unseren gemeinsamen Töchtern, die mir immer liebevoll zur Seite gestanden und in jeder schwierigen Situation geholfen haben.