

Aus der

Universitätsklinik für Urologie Tübingen

**Evaluation potenzieller Auswirkungen einer chronischen  
Parodontitis auf den Spiegel des prostataspezifischen  
Antigens im Blut und potenzieller Veränderungen  
nach erfolgter Therapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Filipova, Elitsa Evgenieva**

**2025**

**Dekan:** Professor Dr. B. Pichler

**1. Berichterstatter:** Professor Dr. J. Bedke

**2. Berichterstatter:** Professorin Dr. M. Esteves Oliveira

**Tag der Disputation:** 13.11.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Prostata</b> .....	<b>7</b>
1.1.1	Anatomie und Funktion .....	8
1.1.2	Prostatakarzinom.....	8
1.1.2.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i> .....	8
1.1.2.2	<i>Risikofaktoren</i> .....	9
1.1.2.3	<i>Pathologie</i> .....	9
1.1.2.4	<i>Klinik</i> .....	10
1.1.2.5	<i>Diagnostik</i> .....	10
1.1.3	Prostatitis.....	11
<b>1.2</b>	<b>PSA</b> .....	<b>12</b>
1.2.1	Entdeckung .....	12
1.2.2	PSA in der Krebsdiagnostik.....	12
1.2.3	PSA-Wert.....	13
1.2.4	Quotient.....	14
1.2.5	PSA-Velocity .....	14
<b>1.3</b>	<b>Die Parodontitis</b> .....	<b>15</b>
1.3.1	Die Anatomie des Zahnhalteapparats .....	15
1.3.1.1	<i>Die Gingiva</i> .....	15
1.3.1.2	<i>Desmodont</i> .....	15
1.3.1.3	<i>Alveolarfortsatz</i> .....	16
1.3.2	Ätiologie .....	16
1.3.2.1	<i>Primäre Ursachen</i> .....	16
1.3.2.2	<i>Sekundärer Ursachenkomplex</i> .....	18
1.3.3	Epidemiologie .....	19
1.3.4	Diagnose .....	21
1.3.4.1	<i>Parodontaler Screening-Index</i> .....	21
1.3.4.2	<i>Klassifikation der Parodontitis</i> .....	23
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>25</b>

2.1	<b>Datenschutz und Ethik .....</b>	<b>25</b>
2.2	<b>Rekrutierung des Kollektivs – Erhebung der PA-Status .....</b>	<b>26</b>
2.3	<b>Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv .....</b>	<b>27</b>
2.4	<b>Patientenkollektiv an zwei Zentren .....</b>	<b>28</b>
2.4.1	Erfassung der Daten .....	28
2.4.2	Erste Blutentnahme .....	29
2.4.3	Messung der PSA-Werte.....	30
2.4.4	Therapie der Parodontitis .....	31
2.4.4.1	<i>Risikoeinschätzung.....</i>	<i>31</i>
2.4.4.2	<i>Erste Phase der Therapie mit professioneller Zahnreinigung und dem Antrag bei der Krankenkasse.....</i>	<i>35</i>
2.4.4.3	<i>Zweite Phase der Therapie .....</i>	<i>38</i>
2.4.4.4	<i>Zweite Blutentnahme.....</i>	<i>38</i>
2.5	<b>Erhebung der Daten .....</b>	<b>39</b>
2.6	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
3.1	<b>Charakteristika des Kollektivs .....</b>	<b>43</b>
3.2	<b>Parodontalbezogene Charakteristika.....</b>	<b>44</b>
3.3	<b>Rauchen als sehr beeinflussender Faktor .....</b>	<b>45</b>
3.3.1	bezogen auf Zahnersatz.....	45
3.3.2	bezogen auf Schwere der Parodontitis und Bifurkationsbeteiligung.....	46
3.3.3	bezogen auf BOP .....	46
3.3.4	bezogen auf vertikale Knocheneinbrüche und Zahnwanderung.....	46
3.3.5	bezogen auf die Mitarbeit .....	46
3.3.6	bezogen auf das Risikoprofil .....	47
3.4	<b>PSA-Werte des Patientenkollektivs.....</b>	<b>48</b>
3.4.1	Werteverteilungen.....	48
3.4.2	Werte vor der Behandlung .....	48
3.4.3	Werte vor und nach der Behandlung .....	51
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
4.1	<b>Wesen der Arbeit .....</b>	<b>57</b>
4.2	<b>PSA und seine Bedeutung als Tumormarker zur Früherkennung.....</b>	<b>57</b>
4.3	<b>Verfeinerung des PSA-Screenings.....</b>	<b>58</b>

<b>4.4</b>	<b>Parodontitis als entzündliches Geschehen .....</b>	<b>61</b>
4.4.1	Therapie und Auswirkungen einer Parodontitis .....	62
4.4.2	Wechselwirkungen PA und Krebs .....	65
4.4.3	Entzündungsmechanismen als plausible Erklärung für den Zusammenhang zwischen CP und Krebsentstehung.....	66
4.4.4	Prostatitis und Parodontitis – der Zusammenhang zwischen zwei Entzündungen .....	67
<b>4.5</b>	<b>Auswirkung von Rauchen auf Parodontitis und PSA-Wert.....</b>	<b>68</b>
<b>4.6</b>	<b>PSA und chronische Parodontitis – Literaturreport und eigene Daten .....</b>	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....</b>	<b>88</b>
<b>10</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>89</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>90</b>

# Abkürzungen

<b>BPH</b>	benigne Prostatahyperplasie
<b>BOP</b>	bleeding on probing
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CP</b>	Chronische Parodontitis
<b>cPSA</b>	Gebundenes (komplexiertes) PSA (cPSA)
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DRU</b>	Digital-rektale Untersuchung
<b>dt.</b>	deutsch
<b>ebd.</b>	ebenda
<b>EFP</b>	European Federation of Periodontology
<b>ERSPC</b>	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
<b>et al.</b>	und andere
<b>etc.</b>	et cetera
<b>fPSA</b>	freies PSA
<b>hk2</b>	human Kallikrein 2
<b>ml</b>	Milliliter
<b>ng</b>	Nanogramm
<b>OPG</b>	Orthopantomogramm
<b>PA</b>	Parodontitis
<b>PCa</b>	Prostatakrebs
<b>PLCO</b>	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>PSI</b>	Parodontaler Screening-Index
<b>PZR</b>	Professionelle Zahnreinigung
<b>tPSA</b>	Gesamt-PSA (totales PSA oder tPSA)
<b>u. ä.</b>	und Ähnliches
<b>UPT</b>	Unterstützende Parodontistherapie
<b>uvm.</b>	und vieles mehr
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZE</b>	Zahnersatz

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht mögliche Auswirkungen einer chronischen Parodontitis (CP) auf den Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie seine Veränderung nach einer Parodontitistherapie. Bevor die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit formuliert wird, müssen zunächst die Grundbegriffe des Themenkomplexes adressiert werden, um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündung im Mundraum mit veränderten PSA-Werten herzustellen.

Dahingehend werden im ersten Teil die Prostata und die für die vorliegende Arbeit relevante Erkrankungsform, das Prostatakarzinom, beschrieben.

Der darauffolgende Abschnitt widmet sich dem prostataspezifischen Antigen, seiner Messung, Faktoren der Beeinflussbarkeit seiner Messergebnisse und den für diese Studie bedeutsamen Werten.

Der letzte Teil der Einleitung befasst sich mit dem Themenkomplex der Parodontitis, ihren Ursachen und Risikofaktoren.

Aus diesen drei Bereichen wird die Fragestellung dieser Arbeit abgeleitet, bevor im Weiteren die Vorgehensweise der durchgeführten Studie näher beschrieben wird.

Die Rückschlüsse, die sich aus der Studie und dem Kapitel „Ergebnisse“ ziehen lassen, werden im Anschluss in einer Diskussion weitergeführt. An dieser Stelle wird zusammengefasst, welche weiteren Ansätze sich aus der bisher zu diesem Thema durchgeführten Forschungsarbeit ableiten lassen.

## 1.1 Die Prostata

Die Prostata (dt. Vorstehdrüse) ist ein Organ, das ausschließlich bei männlichen Säugetieren zu finden ist. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, die Samenflüssigkeit zu produzieren, in der die Spermien zur Befruchtung transportiert werden. Darüber hinaus trägt sie zum Hormonstoffwechsel von Männern bei, denn in ihr wird das in den Hoden gebildete Testosteron in die biologisch aktive Form Dihydrotestosteron umgewandelt. Mit ihrer Muskulatur sorgt die Prostata zum einen für den Transport der Samenzellen und unterstützt zum anderen die Muskeln der Harnblase beim Verschließen der Harnwege (1).

In diesem Kapitel werden die Prostata sowie die Erkrankung „Prostatakarzinom“ genauer beschrieben, um die Begründung der Fragestellung einzuleiten.

### **1.1.1 Anatomie und Funktion**

Die Prostata ist eine etwa 4 Zentimeter große exokrine Drüse, die direkt unter der Harnblase sitzt und mit dieser über die *Basis Prostatae* verwachsen ist. Sie umschließt ringförmig die Harnröhre vom Blasenausgang bis hin zum äußeren Harnröhrenschließmuskel. Ihre Rückseite ist zur Vorderfläche des Rektums gerichtet und dadurch vom Enddarm aus leicht ertastbar. Eine durchschnittliche Prostata wird als ähnlich groß wie eine Kastanie beschrieben und wiegt bei einem erwachsenen Mann circa 20 Gramm. Die Prostata ist ein fibromuskuläres und drüsiges Organ – sie besteht aus etwa 40 Einzeldrüsen – das von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt wird.

Klinisch wird die Prostata in drei Zonen eingeteilt: die zentrale, die periphere und die Transitionalzone. Die zentrale Zone hat kaum Drüsen und besteht ausschließlich aus Bindegewebe und Muskulatur. Die periphere Zone ist der größte Teil der Prostata, hier liegt die höchste Entstehungswahrscheinlichkeit für Prostatakrebs vor. Die Transitionalzone ist ein kleiner Bereich in direkter Nähe zur Harnröhre (2).

### **1.1.2 Prostatakarzinom**

In diesem Abschnitt werden das Auftreten, das Erkennen und ein grober Umriss des Verlaufs einer Tumorerkrankung der Prostata beschrieben.

#### *1.1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie*

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Männern in westlichen Ländern. Laut Bundesgesundheitsministerium (Stand Oktober 2021) ist Prostatakrebs die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Eine Erklärung dafür ist die zunehmende Anzahl von Älteren in der Bevölkerungsstruktur: Im höheren Alter steigt auch das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken (3). In Theoriemodellen wird davon ausgegangen, dass Prostatakrebs bei Erreichen des entsprechenden Alters als nahezu unvermeidlich gilt. Die größte Häufung der Erkrankung findet sich bei Männern in der Altersgruppe von 50 bis 70 Jahren. Aktuell ist ein leichter Rückgang der erkannten Neuerkrankungen feststellbar, der aber auf die abnehmende Nutzung der PSA-Tests, die der Frühuntersuchung dienen, zurückführbar ist (4).

### 1.1.2.2 Risikofaktoren

Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken. Bei Personen, die einen betroffenen Verwandten ersten Grades haben, ist die Wahrscheinlichkeit, ebenfalls daran zu erkranken, mehr als doppelt so hoch wie bei Männern ohne Fälle in der direkten Verwandtschaft. Bei Personen mit mehreren erkrankten Verwandten ersten Grades steigt die Wahrscheinlichkeit sogar auf das Fünf- bis Elffache (5). Allerdings sind nicht nur genetische, sondern ebenfalls weitere exogene Faktoren wie bspw. die Ernährung wichtig. Prostatakarzinome (sowie auch Brustkrebs) gelten als typische Erkrankungen der westlichen Welt. Asiaten und andere weiße Emigranten, die in die USA auswandern, zeigen eine deutlich höhere Inzidenz, an Prostatakrebs zu erkranken, als solche, die weiterhin in ihrer Heimat leben (6).

Auch die Ernährung kann eine Rolle als begünstigender Faktor zur Entstehung von Prostatakrebs spielen. Matsushita, Fujita und Nonomura schreiben: „*Die Inzidenz von Prostatakrebs (PCa) zeigt weit verbreitete regionale Unterschiede, wahrscheinlich aufgrund von Unterschieden in den Ernährungsgewohnheiten. Nährstoffe, einschließlich Fett, Protein, Kohlenhydrate, Vitamine (Vitamin A, D und E) und Polyphenole, beeinflussen möglicherweise die PCa-Pathogenese und das Fortschreiten ...*“ (7).

Die genauen Ursachen für die Entstehung dieser Art von Krebs und die begünstigenden Faktoren, welche den Verlauf beeinflussen, sind im Wesentlichen immer noch unbekannt. Das zunehmende Alter und die familiäre Häufung sind anerkannte Risikofaktoren. Zum Zusammenhang zwischen lebensstil- oder umweltbezogenen Risikofaktoren existieren kaum gesicherte Erkenntnisse. Testosteron z. B. hat eine fördernde Wirkung auf das Karzinomwachstum (8). Es wird vermutet, dass chronische Entzündungen der Prostata sowie sexuell übertragbare Erkrankungen das Prostatakrebsrisiko ebenfalls erhöhen (9).

Sowohl Wagenlehner et al. (10) als auch L. Zucker (11) haben den Zusammenhang zwischen Entzündungen der Prostata und der Karzinogenese überprüft und sind zu der Schlussfolgerung gelangt, dass weitere Forschungen notwendig sind, um aufzuklären, ob und wie sich eine Entzündung bzw. ein Entzündungsmechanismus auf die Krebsentstehung auswirkt.

### 1.1.2.3 Pathologie

Fast alle Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, sie entstehen somit aus entarteten Drüsenzellen. Am häufigsten bilden sich Prostatakarzinome in den *dorsalen* Bereichen der peripheren Zone, was dazu führt, dass Symptome wie Miktionsbeschwerden erst in den fortgeschrittenen

Stadien auftreten. Wegen der Nähe der peripheren Zone zum Rektum können Tumore allerdings bei der digital-rektalen Untersuchung (DRU) leicht ertastet werden. Der Tumor breitet sich zunächst entlang von Blutgefäßen und Nervenbahnen innerhalb der Prostata aus, um später die benachbarten Organe wie Samenblase, Harnblase und Rektum zu infiltrieren. Das Karzinom durchbricht die Kapsel meistens durch die Perineuralspalten des Nervenplexus (12).

Bei einer Progression der Tumorerkrankung sind Metastasen bevorzugt in den benachbarten Lymphknoten in der *Fossa obturatoria* und im Skelett zu finden. Die Metastasen entstehen meistens erst lymphogen und später hämatogen. Die Lymphknoten, die am häufigsten befallen werden, sind die regionären Lymphknoten, die auch als Wächterlymphknoten oder Sentinel-Lymphknoten bezeichnet werden. Metastasiert das Karzinom hämatogen, verläuft es zumeist über den prävertebralen Venenplexus in das Skelett (Wirbelsäule, Beckenknochen, Oberschenkelknochen) (1).

#### 1.1.2.4 Klinik

Klinische Symptome werden bei dieser Art von Krebserkrankung eher spät erkannt, meistens im Stadium T3 oder T4. Die häufigsten Beschwerden sind Miktionsbeschwerden und Hämaturie. Metastasen können Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Tumoranämie sowie Lymphödeme verursachen. Dank der Einführung der Vorsorgeuntersuchungen (Screening) und durch eine zunehmende Aufklärung der Bevölkerung werden immer häufiger organbegrenzte Prostatakarzinome in einem frühen Stadium wie z. B. T1 und T2 diagnostiziert. Dadurch ist die Rate der heilbaren Fälle deutlich gestiegen. Derzeit finden sich im Durchschnitt bei aufgetretenen Beschwerden in etwa 50 % der Fälle bereits Metastasen (13).

#### 1.1.2.5 Diagnostik

Wie bereits angemerkt, wurden in den letzten Jahren dank der Mittel zur Frühdiagnostik immer häufiger Prostatakarzinome in einem frühen Stadium entdeckt. Das führt dazu, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms einen leichten Anstieg hat, dafür sinkt aber die Mortalität.

Zu den Methoden der Früherkennung zählen die digital-rektale Untersuchung, der transrektale Ultraschall und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Für die Zwecke der vorliegenden Dissertation werden nur der PSA-Wert und seine Bedeutung konkretisiert.

### 1.1.3 Prostatitis

Die Prostatitis ist eine Entzündung der Prostata. Sie kann mit Symptomen oder ohne Symptome auftreten und wird anhand von Erregernachweisen sowie klinischen Symptomen in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Prostatitis kann Menschen in allen Altersgruppen betreffen und ist die häufigste urologische Erkrankung des Mannes unter 50 Jahren. In einigen Fällen folgt der akuten eine chronische Prostatitis. Die chronische Prostatitis kann ebenfalls mit Infektionen der Harnwege zusammenhängen. Eine Prostatitis gilt als chronisch, wenn sie länger als 3 Monate dauert (14).

Das National Institutes of Health (15) unterteilt Prostatitis in vier verschiedenen Kategorien:

**Kategorie I:** akut bakterielle Prostatitis mit Erregernachweis im Urin

**Kategorie II:** chronisch bakterielle Prostatitis (bestehend länger als 3 Monate) mit Erregernachweis

**Kategorie III:** chronisch abakterielle Prostatitis oder auch Beckenschmerzsyndrom ohne Erregernachweis. Diese Kategorie wird in noch zwei weitere unterteilt: entzündlich und nicht entzündlich

**Kategorie IV:** asymptomatische entzündliche Prostatitis – Entzündung ohne Klinik

Die Prostatitis der Kategorie IV wird oft mittels einer Biopsie festgestellt, die aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie oder eines erhöhten PSA-Werts im Serum durchgeführt wird.

Mehrere Studien (16, 17, 18) zeigen, dass der PSA-Wert bei Entzündungen der Prostata oft erhöht ist. Die Autoren betonen die Notwendigkeit, die Prostatitis der Kategorie IV in Betracht zu ziehen, um unnötige Therapien und Überbehandlung zu vermeiden. Terrone et al. (16) schlagen eine Antibiotika-Therapie vor und eine wiederholte Messung des PSA-Werts nach einer 2- bis 4-wöchigen Behandlung.

Die voranstehend genannten Studien zeigen den Bedarf zur Erhöhung der PSA-Spezifität.

## **1.2 PSA**

Das prostataspezifische Antigen ist ein Protein, das in den Zellen der Prostata gebildet wird und dem Ejakulat beigemischt wird, um eine Koagulation dessen zu verhindern. PSA wurde ebenfalls in anderen Geweben wie z. B. in den Brustdrüsen, der Schilddrüse, den Speicheldrüsen, Lungen, Hoden und in der Gebärmutter isoliert. Allerdings ist die gemessene Menge so gering, dass sie insignifikant ist, weswegen PSA als ein organspezifischer Marker für die Prostata gilt.

### **1.2.1 Entdeckung**

Das prostataspezifische Antigen wurde um 1970 von Dr. Richard Ablin entdeckt. Er war auf der Suche nach einem für Prostatakrebs spezifischen Antigen. Nach der Entdeckung des PSA stellte Dr. Ablin fest, dass dieser Biomarker sowohl in erkrankten als auch in gesunden Prostatas zu finden ist (19). Allerdings stimmte er zu, dass erhöhte PSA-Werte zu einer Früherkennung bei Männern dienen können, die bereits eine Tumorthherapie hatten. Jahre später, in den 90er-Jahren, wurde PSA auch als Mittel der Frühdiagnostik eines Prostatakarzinoms eingeführt (20; 21).

### **1.2.2 PSA in der Krebsdiagnostik**

Das PSA wird oft in der Prostatakrebsdiagnostik verwendet. Es ist spezifisch für das Organ, impliziert aber nicht per se ein Tumorleiden. Ein erhöhter Wert von PSA kann ein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen sein oder aber auch eine mechanische Reizung, hervorgerufen durch Sport, DRU oder sexuelle Aktivität. Die Screening-Studien zeigten bis jetzt keine adäquate Ratio zwischen Screening, Übertherapie und Verhinderung von Todesfällen. Darum ist ein PSA-Test kein Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Seine Bedeutung als Mittel für die Früherkennung von Prostatakarzinomen ist immer noch umstritten. Bisher wurde kein Beweis gefunden, dass ein PSA-Test ohne Weiteres als Zeichen für eine Tumorerkrankung aufzufassen ist. Ein solcher Test zur möglichen Früherkennung wird von den Fachgesellschaften nicht generell, sondern nur nach besonderer Abwägung für den Einzelfall empfohlen, um damit verbundene Nachteile wie Überbehandlung und Übertherapie zu vermeiden.

Unbestritten ist demgegenüber die Signifikanz des PSA-Werts im Anschluss an die Behandlung eines Karzinoms, da er dann als Tumormarker fungiert.

### 1.2.3 PSA-Wert

Der PSA-Wert wird im Blut gemessen. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf eine abklärungsbedürftige gut- oder bösartige Veränderung der Prostata hinweisen. Da sich mit steigendem Alter ebenfalls der PSA-Wert erhöht, existiert bis dato immer noch keine absolute Grenze für diesen Wert. Seitdem eine altersspezifische Differenzierung eingeführt worden ist, sind die Ergebnisse besser zu deuten.

*„Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.*

*Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre*

- *PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre*
- *PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre*
- *PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr*

*Für Männer über 70 Jahre und einen PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.“* So lautet die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der deutschen Fachgesellschaft für Urologie (Version 6.2, Kap. 4.1, Tab. 4.5) (13).

Bevor die PSA-Tests eingeführt wurden, konnten bereits in einem Drittel der Fälle Fernmetastasen diagnostiziert werden. Diese Zahlen sind in den letzten Jahren dank PSA-Bestimmung stark rückläufig. Durch Zunahme der Untersuchungen und Screenings steigt der Anteil an nachgewiesenen Prostatakarzinomen allerdings im Gegenzug stark an. In Deutschland wird eine Früherkennung ab dem 50. Lebensjahr angeboten, bei Männern mit positiver Familienanamnese ab dem 45. Lebensjahr.

Der PSA-Wert kann aufgrund Medikation, entzündlichen Geschehens oder auch mechanischer Reize erhöht ausfallen. *„Bei der Präanalytik, Analytik und Interpretation des PSA gilt es, Fallstricke zu umgehen. So kann der PSA-Wert durch Entzündung der Prostata und des umgebenden Gewebes (z.B. Hämorrhoiden, Analfisteln) erhöht sein“* (22). Die Ergebnisse einer anderen Studie belegen, dass Prostatavolumen und Entzündung die wichtigsten Faktoren sind, die zur Erhöhung des Serum-PSA bei Männern ohne klinisch nachweisbaren Prostatakrebs beitragen (23).

Die Bestimmung des PSA-Werts ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik im Rahmen der Nachsorge von behandelten Patienten. Die PSA-Dynamik nach Therapie ist ein wichtiger Faktor zur Beurteilung eines Rezidivs (24). Je nach Behandlung sind in der voranstehend genannten Leitlinie S3 Tabellen mit genauen Werten von PSA aufgeführt – spezifisch für jede Behandlung und wie sie als Basis für spezifische Maßnahmen dienen können (13). Hier spielt ebenfalls die PSA-Verdoppelungszeit (PSA doubling time) eine wichtige Rolle (25; 26).

Darüber hinaus ist der PSA-Wert bei einer aktiven Überwachung bedeutsam, wenn zuerst auf eine interventionelle Therapie verzichtet wird.

Das prostataspezifische Antigen ist im Blut in verschiedenen Unterfraktionen zu finden: das komplexierte PSA (cPSA) und das freie PSA (fPSA). Etwa 60 bis 95 % des PSA im Serum bilden einen stabilen Komplex mit Alpha-1-Antichymotrypsin und liegen in gebundener Form vor. Das restliche PSA zirkuliert als fPSA.

#### **1.2.4 Quotient**

Für die Differenzialdiagnostik ist das Verhältnis des freien PSA zum Gesamt-PSA (tPSA) von Bedeutung. Liegt ein Prostatakarzinom vor, ist der Anteil von fPSA kleiner als bei gesunden Männern. Mithilfe dieses Quotienten kann errechnet werden, ob eine maligne oder benigne Veränderung vorliegt. Patienten mit einem Prozentanteil von freiem PSA  $< 25$  haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen schlecht differenzierten Tumor zu haben, als Patienten, bei denen das %fPSA  $\geq 25$  liegt (27).

#### **1.2.5 PSA-Velocity**

Ähnlich wie der Quotient, der aus tPSA und fPSA errechnet wird und somit zuverlässigere Informationen gibt, ist die PSA-Velocity eine Methode, um das Risiko für ein Prostatakarzinom abschätzen zu können und eine bessere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Geschehen zu ermöglichen. Die PSA-Velocity ist die Anstiegsgeschwindigkeit der PSA-Werte. Sie weist hohe Sensitivität auf und eine sehr hohe Spezifität bei einem Grenzwert von 0,75 ng/ml/Jahr. Dank dieser Methode können Prostatakarzinome im Durchschnitt 5 Jahre vor der klinischen Manifestation identifiziert werden. Bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie kann die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Werts Hinweise geben, ob es sich um ein lokales Rezidiv oder um Fernmetastasen handelt (28). Die Beachtung der PSA-Velocity erbringt ein besseres Verständnis für die Sensitivität und die Spezifität der PSA-Messung (29).

Wichtig sowohl für die Messung der PSA-Velocity sowie des %fPSA-Quotienten ist, dass sie immer mit demselben System erfolgt, um vergleichbare Daten erhalten zu können.

## **1.3 Die Parodontitis**

Parodontitis ist ein entzündliches Geschehen in der Mundhöhle, das den Zahnhalteapparat betrifft. Da PSA-Werte von Entzündungen beeinflusst werden könnten, wird in der vorliegenden Doktorarbeit ein möglicher Zusammenhang zwischen den beiden erörtert. Laut Naif Alwithanani et al. (30) hat Parodontitis Auswirkungen auf den PSA-Wert. In ihrer Studie stellen Alwithanani et al. fest, dass sich bei Männern mit erhöhten PSA-Werten und einer chronischen Parodontitis eine Verbesserung der Symptome und eine Senkung des PSA-Werts nach einer Parodontitisbehandlung ergeben.

### **1.3.1 Die Anatomie des Zahnhalteapparats**

Der Zahnhalteapparat (*Parodontium*) ist ein komplexes System, das viele Aufgaben wahrnimmt. Er besteht aus dem Zahnfleisch (*Gingiva*), dem Wurzelzement, der Wurzelhaut (*Desmodont*) und dem Zahnfach (Alveolarfortsatz). Das Parodontium dient der Verankerung der Zähne im Knochen, der Dämpfung der Kaukräfte und der Abwehr (31).

Für die Zwecke der vorliegenden Dissertation werden lediglich jene Einzelteile des Parodonts näher beschrieben, die eine große Bedeutung für die Parodontitis und ihre Entstehung haben.

#### *1.3.1.1 Die Gingiva*

Das Zahnfleisch lässt sich als Wächter des Parodontiums bezeichnen. Es stellt die Grenze zwischen Mundhöhlenmilieu und Zahnwurzel sowie Knochen dar. Ist diese Grenze beschädigt, können äußere Reize und Noxen die Zahnwurzel oder den Knochen erreichen. Das Zahnfleisch umschließt den Zahn im Bereich des Zahnhalses und dichtet somit die Eintrittsstelle des Zahns in den Kieferknochen gegenüber der Mundhöhle ab. Es wird in freie, interdentale und befestigte Gingiva unterteilt (31).

#### *1.3.1.2 Desmodont*

Das Desmodont, auch Wurzelhaupt genannt, gilt als das Bindegewebe des Parodontiums und ist gut vaskularisiert.

Es füllt den Spalt zwischen Wurzelzement und Alveolarknochen. Es endet etwa 1-2 mm unterhalb der Schmelz-Zement-Grenze. Der Desmodontalspalt ist wenige Zehntel Millimeter breit. Eine der wichtigsten Eigenschaften der Wurzelhaut sind Kollagen-Faserbündel (die Sharpey-Fasern), die eine besondere Verbindung zwischen Zahn und Alveolarknochen bilden. Diese Verbindung ist eine Sonderform der Syndesmose, was bedeutet, dass es einer Form eines unechten Gelenks ähnelt.

Die Sharpey-Fasern sind nicht dehnbar und liegen in gewellter Form vor. An den Sharpey-Fasern ist der Zahn quasi federnd in der Alveole aufgehängt. Es wird vermutet, dass es erst bei einer Belastung der Zähne zu einer Streckung kommt. Somit werden die Druckkräfte auf den Zähnen in Zugkräfte im Knochen umgewandelt. Der Knochen reagiert mit Wachstum auf Zug und mit Abbau bzw. Schwund auf Druck.

Bei einer Parodontitis werden die Sharpey-Fasern und damit auch die Verankerung des Zahns im Zahnfach zerstört, wobei ein Spalt entsteht, in den in der Folge Bakterien eindringen können (31).

#### *1.3.1.3 Alveolarfortsatz*

Der Alveolarfortsatz ist der Teil vom Unter- und Oberkiefer, in dem die Zähne verankert sind. Jeder Zahn hat eine Alveole. Der Alveolarfortsatz ist mit der Knochenhaut (Periost) bedeckt. Auch im Periost spielen die Sharpey-Fasern eine wichtige Rolle – sie verankern die Knochenhaut am Knochen und vermitteln die Kraftübertragung (31).

### **1.3.2 Ätiologie**

Die Parodontopathien sind zumeist entzündlich bedingte Veränderungen der Gingiva und des Zahnhalteapparats. Dabei sind sämtliche Bestandteile des Parodontiums betroffen – Alveolarknochen, Gingiva und Wurzelzement. Bei der Ätiologie solcher Veränderungen wird zwischen primären und sekundären Ursachen unterschieden.

#### *1.3.2.1 Primäre Ursachen*

Die primären Ursachen beschreiben die Pathogene im Biofilm der Zahnplaque und die darauffolgenden entzündlichen Reaktionen des Parodonts.

Für die Entstehung einer entzündlichen Parodontalerkrankung ist das Vorhandensein von Mikroorganismen eine notwendige Bedingung. Ist diese Voraussetzung erfüllt, führt das trotzdem nicht zwangsläufig und bei jedem Menschen zu einer Parodontopathie.

- **supragingivale Plaque**

In der Mundhöhle befinden sich etwa 1 000 Bakterienspezies. Die Mikroorganismen sind teilweise in einer platonischen Phase (freischwimmend) oder in einem ortständigen Biofilm (Plaque) vorhanden.

Die Zahnplaque ist ein weicher, zäher Zahnbelag aus Mikroorganismen, der sich mit Wasserspray nicht entfernen lässt. Die Mikroorganismen, welche den Biofilm bilden, sind unterschiedliche Spezies – bis zu 75 % gramnegative, fakultativ anaerobe Kokken und Stäbchen. Ihre Organisation in einem hochkomplexen Biofilm schützt die Bakterien vor äußeren Einflüssen, gewährleistet ihr Wachstum und Überleben, kann indes auch zu einer Steigerung der Pathogenität beitragen (31). Diese Steigerung erfolgt durch den Informationsaustausch zwischen den Bakterien, das quorum sensing (32; 33). Die Kommunikation hängt von der Bakteriendichte ab, allerdings ist der genaue Mechanismus immer noch unklar. Laut Wang und Kuramitsu funktioniert die Weitergabe von Informationen über traditionelle molekularmedizinische Wege (34).

Bleibt die Plaque an der Zahnoberfläche über einen längeren Zeitraum bestehen, entsteht meistens Gingivitis – eine Entzündung des Zahnfleisches.

- **subgingivale Plaque**

Entsteht eine reversible Zahnfleiscentzündung aufgrund der supragingivalen Plaque, kann sich diese in den Sulcus gingivae ausbreiten und somit entsteht die subgingivale Plaque. Bei einem gesunden Parodont besteht die subgingivale Plaque überwiegend aus nicht beweglichen Mikroorganismen. Bei einem entzündeten Parodont setzt sie sich zusammen aus einem an der Zahnoberfläche haftenden, strukturierten Biofilm und einem locker vorliegenden Bakterienanteil. Die Nahrungszufuhr dieser Keime erfolgt durch die Sulkusflüssigkeit (31). Die Bakterien bilden verschiedene Komplexe. Dr. Socransky (35) unterteilt Bakterien, die bevorzugt gemeinsam auftreten und mit verschiedenen Stadien einer Parodontitis in Verbindung stehen, in verschiedene Komplexe. Diejenigen, die häufiger in parodontalen Läsionen gefunden werden, als an parodontal gesunden Stellen, bilden das sogenannte rote Komplex: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* und *Treponema denticola*

(35). Diese Gruppe von Parodontopathogenen wird mit dem aggressiven und chronischen Verlauf der Parodontitis assoziiert.

Ebenso wie die supragingivale Plaque kann auch die subgingivale verkalken und sich zu subgingivalem Zahnstein umwandeln. Dieser wird nicht als Zahnstein, sondern als Konkreme bezeichnet. Die Konkreme weisen aufgrund der eingeschlossenen Blutbestandteile eine dunkle Farbe auf. Konkreme sind härter und noch schwieriger zu entfernen als supragingivaler Zahnstein. Zahnstein an sich verursacht keine Entzündungsprozesse, dient indes als Retentionsstelle für Bakterien (31).

### *1.3.2.2 Sekundärer Ursachenkomplex*

Die Faktoren, welche dem sekundären Ursachenkomplex zuzuordnen sind, können allein keine Parodontopathien auslösen, die Entwicklung solcher aber z. B. durch vermehrte Retentionsstellen für die Plaque begünstigen. Bezüglich der Faktoren des sekundären Ursachenkomplexes werden lokale und systemische Faktoren unterschieden (31).

- Die **lokalen Faktoren** sind Zahnstein, kariöse Läsionen, Zahnfehlstellungen, Mundatmung, überstehende Kronen- und Füllungsrän der. Die Speichelzusammensetzung, Ernährung und eventuell unphysiologische okklusale Kräfte sind weitere begünstigende Faktoren.
- **Rauchen** ist ein verhaltensbedingter Risikofaktor für eine Parodontalerkrankung und wird als der wichtigste bei der Entstehung und Entwicklung einer solchen betrachtet.
- Diabetes ist ein **allgemeinmedizinischer Risikofaktor**. Diabetiker haben ein bis zu dreimal höheres Risiko, an Parodontitis zu erkranken, als Nichtdiabetiker (36). Dieses Risiko erhöht sich weiter bei einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus. Umgekehrt aber beeinflusst eine nicht behandelte Parodontitis die Einstellung des Diabetes (37).
- **Systemische Faktoren**, die Parodontitis beeinflussen können, sind entweder Bluterkrankungen wie z. B. Leukämie oder genetische Erkrankungen wie Trisomie 21 u. ä.

Die Wundfläche in einem Gebiss bei vorliegender Parodontalerkrankung wird auf 5-15 Quadratzentimeter geschätzt (31). Deswegen sind systematische Implikationen möglich wie z. B.

kardiovaskuläre Erkrankungen (38). Die Parodontitis dient in diesen Fällen als zusätzlicher Risikofaktor.

### 1.3.3 Epidemiologie

Es existieren mehrere Studien zur epidemiologischen Darstellung von Parodontalerkrankungen. Dabei werden gleichwohl unterschiedliche Indexsysteme verwendet, weswegen die Ergebnisse nur schwer vergleichbar sind. Seit Sommer 2018 wurde eine neue Klassifikation der parodontalen Erkrankungen von der EFP (European Federation of Periodontology) eingeführt. In der neuen Klassifikation entfällt die bisherige Einteilung in chronische und aggressive Parodontitis, es wird eine Staging- und Grading-Matrix mit 4 Stadien und Graden etabliert.

**Tabelle 1: Parodontitis Staging (99)**

Parodontitis-Stadium STAGING		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Schweregrad	interdentaler CAL an Stellen mit höchstem Verlust	1–2 mm	3–4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	KA	< 15 %	15–33 %	33–100 %	
	Zahnverlust aufgrund von Parodontitis	kein Zahnverlust		≤ 4 Zähne	≥ 5 Zähne
Komplexität	lokal ST	ST ≤ 4 mm KA vorwiegend horizontal	ST 4–5 mm KA vorwiegend horizontal	zusätzlich zu Stadium II: ST ≥ 6 mm, KA vertikal ≥ 3 mm, moderate Kammdefekte FB Grad II oder III	zusätzlich zu Stadium III: · komplexe Rehabilitation erforderlich · sekundäres okklusales Trauma (Zahnbeweglichkeit ≥ Grad 2) · Zahnwanderung · ausgeprägter Kammdefekt · Bisshöhenverlust · < 20 Restzähne · < 10 okkludierende Paare
Ausmaß und Verteilung	wird zur genaueren Beschreibung des Staging verwendet	für jedes Stadium Ausmaß als lokalisiert (< 30 % der Zähne betroffen), generalisiert oder Molaren-Inzisiven-Muster beschreiben			

CAL: klinischer Attachmentverlust, KA: röntgenologischer Knochenabbau, ST: Sondierungstiefe, FB: Furkationsbeteiligung

**Tab. 1:** Übersicht zum neuen System der Parodontitisstadien (Staging). © EFP, DG PARO, nach Papanou, Sanz et al. 2018 Konsensus-Bericht, Tonetti et al. 2018 Fall-Definition<sup>1,2</sup>

**Tabelle 2: Parodontitis Grading (99)**

Parodontitis GRADING			GRAD A: langsame Progressionsrate	GRAD B: moderate Progressionsrate	GRAD C: rasche Progressionsrate
Primäre Kriterien	direkte Evidenz für Progression	longitudinale Daten KA mit Angabe des CAL	kein Verlust	< 2 mm über 5 Jahre	≥ 2 mm über 5 Jahre
	indirekte Evidenz für Progression	KA (%)/Alter	< 0,25	0,25–1,00	> 1,00
Phänotyp		erheblicher Biofilm	Zerstörung proportional zum Biofilm	· Zerstörung unproportional zum Biofilm · Episoden rapider Zerstörung · früher Erkrankungsbeginn (z. B. Molaren-Inzisiven- Muster oder behandlungs- resistente Erkrankung)	
Modifikatoren	Risikofaktoren	Rauchen	Nichtraucher	Raucher, < 10 Zig./Tag	Raucher, ≥ 10 Zig./Tag
		Diabetes	kein Diabetiker, normoglykämisch	HbA1c < 7,0 % bei Patienten mit Diabetes	HbA1c ≥ 7,0 % bei Patienten mit Diabetes

*CAL: klinischer Attachmentverlust, KA: röntgenologischer Knochenabbau, HbA1c = glykolisiertes Hämoglobin, Zig.: Zigaretten*

**Tab. 2:** Übersicht zur neuen Klassifikation der Parodontitisgrade (Grading). © EFP, DG PARO, nach Papapanou, Sanz et al. 2018 Konsensus-Bericht, Tonetti et al. 2018 Fall-Definition<sup>1,2</sup>

Ab dem 01.07.2021 wurde auch die Parodontitisbehandlung in Deutschland an den neuen Leitfaden angepasst.

Trotz Unterschieden in den Studien konnte eine Altersverteilung von Gingivitis (Zahnfleischentzündung) und Parodontitis dargestellt werden. Eine Zunahme der Gingivitis wurde bei Jugendlichen etwa bis zum 13. Lebensjahr beobachtet. Mit einem fortschreitenden Alter kommt es zu einer Abnahme der Gingivitis und einer Zunahme der Parodontitis.

Allerdings berichtete im September 2016 die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie über einen Rückgang der Parodontitis und eine Verschiebung des Krankheitsbildes ins höhere Alter (39). Die Erkrankungslast bleibt indes mit ca. 11,5 Millionen behandlungsbedürftiger schwerer Fälle hoch.

Parodontitis bezeichnet eine bakterielle Entzündung des Zahnbetts. Die Krankheit beginnt oft schleichend und bleibt häufig vom Patienten unbemerkt. Unbehandelt kann sie zu Zahn- und Knochenverlust führen.

Parodontitis ist eine infektiöse Krankheit und somit ansteckend. Sie kann vertikal und horizontal übertragen werden – vom Elternteil auf das Kind (genetisch) und zwischen Partnern. Knochenverlust und Lockerung der Bezahnung stellen später erhebliche Schwierigkeiten bei der prothetischen Versorgung eines betroffenen Gebisses dar.

### 1.3.4 Diagnose

Der Weg bis zur Diagnose umfasst verschiedene Untersuchungen und Befunde sowie die Anamnese des Patienten. Anamnese und Befund gehören zu jeder zahnärztlichen Untersuchung. Dabei werden eine möglicherweise bestehende Schwangerschaft oder Medikamenteneinnahme geklärt. Der Zustand der Gingiva kann beim Befund erste Indizien offenbaren, dass eine Gingivitis oder Parodontitis vorliegen.

Eines der wichtigsten Mittel zur Bestimmung des Vorhandenseins einer solchen Erkrankung ist der Parodontale Screening-Index (PSI). Der PSI wird alle 2 Jahre von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und dient der Früherkennung parodontaler Erkrankungen.






Es werden nur bestimmte Zähne kontrolliert, das Gebiss wird für diese Untersuchung in Sextanten unterteilt.

Besteht der Verdacht, dass der Patient bzw. die Patientin an Parodontitis leidet, wird eine Röntgenaufnahme zur Abklärung gemacht. Darüber hinaus werden die Zahnbeweglichkeit, die Furkationsbeteiligung, das Vorliegen parodontaler Rezessionen sowie die BOP (bleeding on probing) und die Vitalität der Zähne überprüft.

Alle diese Befunde – bis auf das Röntgenbild – werden erst dann erhoben, wenn der Verdacht einer Parodontitis besteht. Dabei bleibt der PSI das wichtigste Indiz für die Erkennung.

#### *1.3.4.1 Parodontaler Screening-Index*

Der PSI wird mit Code 0-4 bewertet. Es existieren sowohl eine Definition dieser Codes als auch eine spezielle Sonde, mit der das Screening durchgeführt wird. Anhand dieser Sonde werden die Sondierungstiefen abgelesen und dann der entsprechende Code bestimmt. Daraus ergibt sich der Befund.

PSI – Der Parodontale Screening Index				
Code 0	Code 1	Code 2	Code 3	Code 4
				
schwarzes Band bleibt vollständig sichtbar			schwarzes Band bleibt teilweise sichtbar	schwarzes Band verschwindet ganz
keine Blutung	Blutung auf Sondieren	Blutung auf Sondieren	Blutung auf Sondieren möglich	Blutung auf Sondieren möglich
kein Zahnstein/Plaque	kein Zahnstein/Plaque	Zahnstein/Plaque und/oder	Zahnstein/Plaque möglich	Zahnstein/Plaque möglich
keine defekten Restaurationsränder	keine defekten Restaurationsränder	defekte Restaurationsränder	defekte Restaurationsränder möglich	defekte Restaurationsränder möglich
klinische Abnormitäten (z. B. Furkationsbeteiligung, mukoging. Probleme, Rezessionen, Zahnbeweglichkeit etc.) werden mit einem Stern * gekennzeichnet				

**Abbildung 1: PSI-Kodierung (99)**

**Tabelle 3: Die Codes des parodontalen Screenings (99)**

PSI-Code	Diagnose	Empfehlungen, möglicher Untersuchungs- und Behandlungsbedarf
0	parodontal gesund	keine Therapie notwendig, regelmäßige Kontrolluntersuchung
1	Zahnfleischentzündung (Gingivitis)	Verbesserung der Mundhygiene
2	Zahnfleischentzündung (Gingivitis), Zahnstein oder überstehende Füllungs- oder Kronenränder	Verbesserung der Mundhygiene, Zahnsteinentfernung oder Glättung überstehender Füllungs- und Kronenränder
3	Verdacht auf Parodontitis	Verbesserung der Mundhygiene, parodontale Befunderhebung einschließlich der Anfertigung von Röntgenbildern als Basis der Diagnosestellung und der weiteren Therapieplanung
4		

Obwohl eine Definition der Messung und des Befundes vorliegt, bleibt das Ergebnis einer solchen Untersuchung subjektiv. Es liegt im Ermessen des Behandlers, wie die Werte einzuschätzen sind.

Der höchste innerhalb eines Sextanten gemessene PSI-Code wird als Wert für den gesamten Sextanten eingetragen. Zusätzlich wird dem entsprechenden Sextanten ein Sternchen hinzugefügt, falls weitere Auffälligkeiten wie Rezessionen über 3,5 mm, Zahnbeweglichkeit oder Furkationsbeteiligung festgestellt werden.

Der PSI ist das wichtigste Indiz, ob eine parodontale Erkrankung vorliegt. Er alleine reicht jedoch nicht aus, um eine Diagnose zu stellen. Ein OPG (Orthopantomogramm), auch Panoramaröntgenaufnahme genannt, gibt Auskunft, ob schon weitere Teile des Zahnhalteapparats außer der Gingiva betroffen sind, also bspw. Knochenverlust, erweiterte Parodontalspalte, Bifurkationen etc.

Es ist durchaus möglich, dass die Untersuchung mittels PSI Werte von 3 oder 4 ergibt, auf dem OPG aber kein Knochenverlust oder Ähnliches zu sehen ist. In diesem Fall liegt es wieder an dem Behandler zu entscheiden, ob tatsächlich eine Parodontitis vorliegt oder eher eine sehr stark ausgeprägte Gingivitis.

Die Rolle des PSI ist ähnlich wie die des PSA. Beide dienen der Frühdiagnostik, reichen alleine jedoch nicht aus, um eine Diagnose zu stellen und verlangen weitere Untersuchungen. Anders als bei PSA ist die unumstrittene Wichtigkeit des PSI als Mittel der Früherkennung von den gesetzlichen Krankenkassen anerkannt und wird alle zwei Jahre im Rahmen der Routineuntersuchung in jedem Alter, in dem bleibende Zähne vorhanden sind, von den Kassen übernommen.

#### *1.3.4.2 Klassifikation der Parodontitis*

Die neueste Klassifikation der parodontalen Erkrankungen teilt die Parodontitis in Grade und Stadien auf, zusätzlich wird bestimmt, ob die Ausbreitung lokalisiert oder generalisiert ist.

Das **Staging** ergibt sich aus den Taschensondierungstiefen, dem röntgenologischen Knochenverlust, dem Zahnverlust aufgrund der Erkrankung und der Angabe, ob die Verteilung lokalisiert oder generalisiert ist.

Das **Grading** resultiert eher aus der Anamnese des Patienten. Für das Grading sind gesundheitsbezogene Daten wie Rauchen und Diabetes wichtig. Diese zwei Komponenten haben eine sehr große Auswirkung auf den Verlauf der Krankheit.

Anhand des Stadiums und des Grades wird seit Juli 2021 bestimmt, wie viele unterstützende Parodontitistherapien der Patient bzw. die Patientin von der Krankenkasse bezahlt bekommt. Bis Juli 2021 haben die gesetzlichen Krankenkassen die Parodontitistherapie nur einmal alle

zwei Jahre übernommen. Voraussetzung für die Genehmigung dieser Therapie war ein zahnstein- und plaquefreies Gebiss, was bedeutet, dass der Patient bzw. die Patientin vor der Beantragung der Therapie eine professionelle Zahnreinigung (PZR) machen lassen sollte. Da die PZR eine Privatleistung ist, sehen viele Patienten von der Therapienotwendigkeit ab. In den neuen Richtlinien fällt diese Voraussetzung weg und unterstützende Therapien werden in einem Zeitrahmen von zwei Jahren übernommen.

## **1.4 Fragestellung der Arbeit**

In den vorhergehenden Abschnitten wurde dargelegt, dass der PSA-Wert ein organspezifischer Wert für die Prostata ist, sich indes von mechanischen Reizen, Medikamenten oder durch entzündliche Geschehen im Körper beeinflussen lässt. Daraus resultiert ein erhöhter Wert, der mit einer Krebserkrankung nicht unbedingt verbunden ist. Für die wissenschaftliche und therapeutische Arbeit wäre es von großer Bedeutung, eine präzise Aussage treffen zu können, ob ein erhöhter PSA-Wert seine Ursache in einer parodontalen Erkrankung haben kann. Eine Parodontitiserkrankung ist ein entzündliches Geschehen im Bereich der Mundhöhle und wird begleitet von Entzündungs- und Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus. Es wurde auch seit Jahren nachgewiesen, dass eine unbehandelte parodontale Erkrankung eine große Auswirkung auf andere Organe wie z. B. Herz oder gewisse Krankheiten wie Diabetes mellitus und Covid-19 haben kann (40). Immer mehr verdichten sich die Hinweise, dass dauerhafte entzündliche Belastungen eine der Ursachen für die Entstehung karzinogener Erkrankungen darstellen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit sich die PSA-Werte im Blut durch eine Parodontitiserkrankung beeinflussen lassen.

Schon in der Vergangenheit haben Ärzte bei einer chronischen Prostatitis unklaren Ursprungs ihre Patienten zum Zahnarzt überwiesen. Die Zähne und ihre Erkrankungen sowie die Erkrankungen der Mundhöhle und des Zahnhalteapparats hängen eng mit anderen Geschehen im Körper zusammen. Auch in anderen Körperregionen nach einem entzündlichen Geschehen zu suchen, ist ein naheliegender Ansatz. Diese Arbeit, basierend auf einer prospektiven Studie, verbindet ähnlich wie die Studie von Alwithanani et al. zwei Disziplinen – Urologie und Zahnmedizin – mit der Fragestellung, ob eine chronische Parodontitis auch bei Patienten, die keinerlei urologische Beschwerden aufweisen, zu einer Erhöhung der PSA-Werte führt. Als Schwerpunkt hat die vorliegende Arbeit die Auswertung der PSA-Werte und ihre Beeinflussung durch eine Therapie eines entzündlichen Geschehens in der Mundhöhle – der chronischen Parodontitis.

## **2 Material und Methoden**

Es wird das Patientenkollektiv einschließlich der Rekrutierungsparameter – aus dessen Blut- und PSA-Werten vor und nach einer Behandlung einer chronischen Parodontitis – in der Klinik für Urologie Tübingen mittels Immulite 2000 PSA Assay and Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Erlangen, Deutschland) gemessen sowie analysiert und eine Datenbank erstellt.

Im Methodenteil werden das Patientenkollektiv einschließlich der Rekrutierungsparameter, die Blutentnahmen, die Messung der PSA-Werte, die durchgeführte Therapie, die Erstellung der Datenbank und ihre Auswertung thematisiert.

### **2.1 Datenschutz und Ethik**

Bei der Datenerhebung und -auswertung wurde große Aufmerksamkeit auf Vertraulichkeit gelegt. Die Auflagen des Datenschutzes und die ärztliche Schweigepflicht wurden beachtet. Sämtliche Patientendaten wurden für die Zwecke der Studie und der Aufteilung in zwei Praxen pseudonymisiert (Z001, Z002, ... für die Patienten von Frau Filipova und ZX001, ZX002, ... für die Patienten von Frau Geiger) und danach ausschließlich in ebensolcher Form bearbeitet. Keine persönlichen Daten wie bspw. Namen und Geburtsdaten werden in der pseudonymen Datenbank erfasst.

Jede Weitergabe der pseudonymisierten Daten erfolgt unter strengster Wahrung des Datenschutzes. Der übliche Text in der Einverständniserklärung „zur Weitergabe an andere Kliniken und Institute ... versandt“ wurde für die an der Studie teilnehmenden Patienten erweitert in „zur Weitergabe an andere Kliniken, Institute und Unternehmen ... versandt“. Es wurde das Einverständnis aller partizipierenden Patienten eingeholt.

Der Ethikantrag zu dieser Studie ist am 10.12.2015 von der Ethikkommission der Universität Tübingen mit der Nummer 657/2015 BO2 positiv beschieden worden. Alle Patienten wurden erst nach der Genehmigung seitens der Ethikkommission rekrutiert, ausführlich aufgeklärt, untersucht und behandelt.

Die Zustimmung der Patienten, an der Studie teilzunehmen, wurde schriftlich und mündlich eingeholt, bevor die Patienten in das Patientenkollektiv eingeschlossen wurden.

Alle Patienten erhielten die gleichen Informationen zur Teilnahme an der Studie und die gleiche Aufklärung, unabhängig davon, in welcher der beiden Zahnarztpraxen sie rekrutiert sind und von welcher der beiden Zahnärztinnen sie untersucht und behandelt worden sind.

## **2.2 Rekrutierung des Kollektivs – Erhebung der PA-Status**

Die Rekrutierung der Patienten fand in zwei Zahnarztpraxen statt. Es wurden Patienten gesucht, die bereits praxiseigene Patienten sind und bei denen schon in der Vergangenheit eine Parodontitis nachgewiesen wurde oder Indizien vorhanden waren, dass eventuell eine vorliegt.

Im Rahmen ihrer Routineuntersuchung wurden Patienten ausgewählt, die eine mäßige oder schwere Parodontitis aufwiesen, über 45 Jahre alt waren und keine bekannten Tumorerkrankungen oder andere chronische Leiden hatten. Anhand der Anamnese wurden allein Patienten ausgewählt, welche den folgenden Einschlusskriterien (s. 2.3) entsprechen.

In der alten Klassifikation der Parodontopathien wurde die chronische Parodontitis in lokalisiert oder generalisiert eingeteilt. Bei der generalisierten Form wurde die chronische Parodontitis in 3 Schweregrade eingeteilt: leicht, mäßig und schwer. Aufgrund dieser Einteilung und der Tatsache, dass die Studie zum damaligen Zeitpunkt stattgefunden hat, werden in diesem Teil der Arbeit die Begriffe „moderate“ und „schwere“ Parodontitis benutzt, ohne Angaben zu Staging und Grading.

Nach der Diagnose, die mittels PSI und Röntgenbild bestätigt worden ist, wurden die Patienten ausführlich über das Krankheitsbild und die begleitenden Risiken bei *Therapia nulla* aufgeklärt sowie über die Behandlung und die Voraussetzungen der gesetzlichen Krankenkassen, damit die Kosten übernommen werden. Zum Zeitpunkt dieser Studie war eine Voraussetzung für die Kostenübernahme eine vorherige Entfernung aller weichen und harten Beläge im Rahmen einer professionellen Zahnreinigung.

Da bei einer Zahnreinigung trotz Absaugung eine große Menge an Bakterien befreit wird, die später für eine Zeit lang im Körper zirkulieren, wurde nach Einwilligung der Patienten, an der Studie teilzunehmen, die erste Blutprobe vor der professionellen Zahnreinigung entnommen. Es wurden die Parameter tPSA, fPSA und %fPSA in den Proben bestimmt.

## 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv

In diese prospektive Studie wurde ein ausgewähltes Kollektiv von Probanden aufgenommen, das spezifische Kriterien erfüllen musste. Das Kollektiv wurde zwischen Oktober 2015 und September 2016 rekrutiert, behandelt und untersucht.

Die Einschlusskriterien definieren, dass lediglich männliche Patienten im Alter  $\geq 45$  Jahre (entsprechend der Empfehlung zur PSA-Früherkennung) und mit einer generalisierten moderaten oder schweren chronischen Parodontitis an der Studie teilnehmen durften. Die Definition für mittelschwere Parodontitis ist „ $\geq 2$  interproximale Stellen mit AL  $\geq 4$  mm (nicht am selben Zahn) oder  $\geq 2$  interproximale Stellen mit PD  $\geq 5$  mm (nicht am selben Zahn)“ (41).

Die Definition für eine schwere Parodontitis ist „ $\geq 2$  interproximale Stellen mit AL  $\geq 6$  mm (nicht am selben Zahn) und  $\geq 1$  interproximale Stelle mit PD  $\geq 5$  mm“ (41).

Die Patienten sollten eine Lebenserwartung von über 10 Jahren haben und geistig fähig sein, aufgeklärt zu werden (13).

Alle Probanden wurden dazu angehalten, sexuelle Aktivitäten 48 Stunden vor der Blutentnahme zu vermeiden.

Die Patienten mussten zwingend eine schriftliche und unterschriebene Einverständniserklärung vorlegen, in der sie der Abnahme einer 9-ml-Blutprobe zustimmten und ein mündliches Einverständnis über den Ablauf der Behandlung abgeben.

Ins Patientenkollektiv wurden diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren. In das posttherapeutische Kollektiv wurden diejenigen eingeschlossen, die eine ausdrückliche Einverständniserklärung für eine weitere 9-ml-Blutentnahme im Rahmen eines routinemäßigen Kontrolltermins gegeben hatten.

Die Dauer der Studie samt Rekrutierung, prä- und posttherapeutischer Blutentnahme und der dazwischen stattgefundenen Therapie war auf ein Jahr begrenzt und fand von Dezember 2015 bis September 2016 statt.

Ausschlusskriterien waren Einwilligungsunfähigkeit, Medikamenteneinnahme von Immunsuppressiva, das Vorliegen einer aktiven Tumorerkrankung oder eine Vorbehandlung der Prostata

sowie ein chronisches oder systematisches infektiöses oder inflammatorisches Geschehen, das nicht mit der festgestellten parodontalen Erkrankung in Zusammenhang stand.

Weitere Ausschlusskriterien darüber hinaus waren eine fehlende Einverständniserklärung über das Vorgehen der Therapie und die begleitenden Blutentnahmen prä- und posttherapeutisch und wenn seitens des Patienten eine Einhaltung des Zeitplans zur Umsetzung der Maßnahmen nicht möglich gewesen wäre.

## **2.4 Patientenkollektiv an zwei Zentren**

Die in der Studie untersuchten Patienten wurden in den Zahnarztpraxen von Dr. Stefan Klaas in Herrenberg und Dr. Peter Braunert in Kirchentellinsfurt von Frau Maya Geiger und Frau Elitsa Evgenieva Filipova als Doktorandinnen der Klinik für Urologie im Rahmen der Routineuntersuchung rekrutiert. Als Fallzahl wurden insgesamt 50 Patienten von beiden Praxen vorgesehen.

Die Patienten wurden anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt. Für die posttherapeutische Blutabnahme zwecks Messung der Untersuchungsparameter (PSA) diente das rekrutierte Patientenkollektiv als Grundlage.

Trotz erteilter Einverständniserklärung auch für die posttherapeutische Bestimmung der Parameter ist eine kleine Anzahl der Patienten nicht erschienen oder nicht innerhalb der gesetzten Zeitrahmen, in dem die zweite Blutabnahme stattfinden sollte, erreicht worden. Die Auswertung wurde bei insgesamt 47 Patienten durchgeführt.

Die Patienten wurden ausführlich über die Ziele und die Schritte der Studie informiert, sie wurden über PSA-Bestimmung anhand einer Broschüre unterrichtet.

### **2.4.1 Erfassung der Daten**

Die Stammdaten und die parodontalen Daten der Patienten zu Beginn der Studie sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 4: Darstellung der Spalten A bis U der studienbedingten Datenbank**

Darstellung der Daten in Spalten a bis U	
Spalte A	PatientenID. (z. B. ZX001)
Spalte B	Initialen
Spalte C	Einverständniserklärung unterschrieben (EV OK)
Spalte D	Alter bei Einschluss
Spalte E	PA Grad
Spalte F	Zahnstatus
Spalte G	Compliance
Spalte H	BOP
Spalte I	Furkationsbeteiligung
Spalte J	vert. Knocheneinbrüche
Spalte K	ZE (Zahnersatz)
Spalte L	ZE fest/herausnehmbar
Spalte M	Impl (Implantate)
Spalte N	Taschensekretion
Spalte O	Rheuma
Spalte P	Ur. Vorgeschichte
Spalte Q	Raucher
Spalte R	Diabetes
Spalte S	vorherige PA-Behandlung
Spalte T	Risikoanalyse
Spalte U	Vergangene Tage bis 2. Blutentnahme

### 2.4.2 Erste Blutentnahme

Die Blutentnahmen fanden in den jeweiligen Zahnarztpraxen statt und wurden von Frau Filipova und Frau Geiger durchgeführt. Beide Doktorandinnen hatten vorher eine Schulung in der Klinik für Urologie an der Universität Tübingen bekommen.

Die Entnahme der Blutmenge für die beiden Untersuchungen war medizinisch als unbedenklich einzustufen. Es wurden Proben von jedem Patienten entnommen, damit die Messung der PSA-Werte in der Klinik für Urologie durchgeführt werden konnte. Die Proben wurden fachgerecht gelagert und pseudonymisiert verschickt.

Die Blutentnahmen für diese Studie wurden mit Serumröhrchen durchgeführt, die vom Hersteller für sein Testsystem Immulite 2000 zugelassen sind, z. B. die Serum-Monovette von Sarstedt (Serum, weißer Verschluss, Nümbrecht, Deutschland).

### **2.4.3 Messung der PSA-Werte**

Die PSA-Werte sind im Zentrallabor der Universität Tübingen mit dem Testsystem Immulite 2000 von dem Hersteller Siemens (Erlangen, Deutschland) gemessen worden. Die PSA-Testsysteme von Immulite sind Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassays. Jeder Arbeitsschritt wird in einem speziellen Immulite-Röhrchen bzw. Reaktionsgefäß durchgeführt, alle Schritte laufen in einem geschlossenen Analysensystem ab.

Als Festphase dient eine Polystyrolkugel, die für die Bestimmung von tPSA mit spezifischen polygonalen PSA-Antikörpern von der Ziege beschichtet wird. Während einer 30-minütigen Inkubation bei 37 °C bildet ein zweiter alkaliphosphatasemarkierter PSA-Antikörper der Maus mit dem tPSA aus der Probe einen Sandwich-Komplex an dieser Kugel. Die nichtgebundenen Komponenten, die übrigbleiben, werden durch Drehen des Reaktionsgefäßes mit hoher Drehzahl getrennt und in eine Abfallkammer geleitet, es folgen vier separate Waschungen innerhalb weniger Sekunden, damit die Kugel ohne restliche ungebundene Substanz im Reaktionsgefäß bleibt.

Danach wird der restlichen Menge an gebundener Substanz Dioxetansubstrat zugegeben, es folgt eine Hydrolyse über 10 min, wobei sich ein instabiles Anion bildet. Der Zerfall dieses Anions führt zu einer Lichtemission. Die ausgesandte Menge an erzeugtem Licht ist proportional zu der Menge der ursprünglich vorhandenen Analysesubstanz in der Probe. Die Lichtemission wird durch einen Photoverstärker erfasst und dann für jede Probe einzeln berechnet (42). Dieser Prozess ist im Vergleich zu der konventionellen Lumineszenz wesentlich langandauernder und erlaubt somit die Wiederholbarkeit der Messung.

Die Bestimmung von fPSA unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen für tPSA. Hier wird aber die Polystyrolkugel mit einem monoklonalen Antikörper (Maus) gegen fPSA beschichtet. Nach 30 Minuten Inkubation bindet sich das fPSA der Probe an dieser Festphase. In

einer weiteren Inkubation bindet sich ein zweiter alkaliphosphatasemarkierter polygonaler Antikörper (Ziege) an das bereits gebundene fPSA und bildet einen Sandwich-Komplex. Es folgt ein Waschvorgang und eine weitere Inkubation von 10 Minuten mit dem Chemilumineszenzsubstrat. Danach kann die Menge an fPSA gemessen werden.

#### **2.4.4 Therapie der Parodontitis**

Eine von den gesetzlichen Krankenkassen übernommene Parodontistherapie nach den damaligen Richtlinien beinhaltete zwei Phasen der Initialtherapie. Die erste Phase umfasst die Patientenmotivation und -instruktion, die Intensivierung der Mundhygiene, die Entfernung von supragingivalen weichen und harten Belägen, die Aufklärung über die Auswirkungen des Rauchens auf die Parodontitis und die Bedeutung des Rauchens für die Prognose der Erkrankung. Zugleich ergeht eine Empfehlung zur Reduktion dieses Habits. Zu der ersten Phase gehört auch die Antragstellung bei der gesetzlichen Krankenkasse.

Die zweite Phase der Initialtherapie umfasst die Entfernung von subgingivalem Zahnstein und Plaque, die Beseitigung von Okklusionsstörungen. Danach folgen eventuelle konservierende oder prothetische Behandlungen.

Nach der zweiten Phase soll der Patient in der Regel 6-12 Wochen später einbestellt werden, um eine Kontrolle der Therapie durchzuführen und mögliche weitere unterstützende Therapien (UPT) zu planen. Wie oft und in welchem zeitlichen Abstand der Patient eine UPT benötigt, lässt sich mit der Risikoabschätzung nach Lang und Tonetti (30) errechnen.

Damit eine Über- oder Unterversorgung vermieden werden kann, ist eine Beurteilung der individuellen Risikofaktoren wichtig. Bei der Bestimmung des eigenen Gesamtrisikos spielen patienten- und zahnbezogene sowie lokale Faktoren eine Rolle.

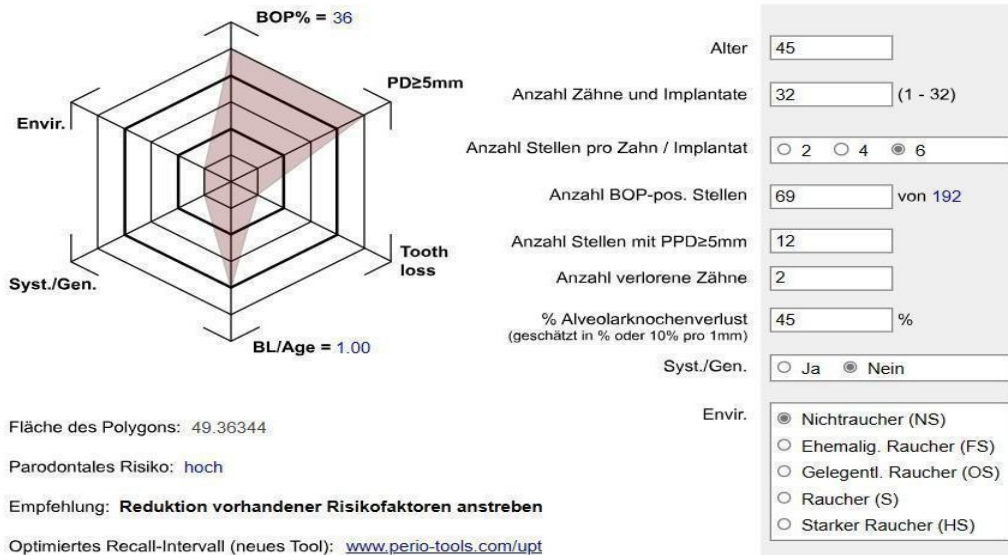
##### *2.4.4.1 Risikoeinschätzung*

Im Jahr 2003 haben Lang und Tonetti sechs patientenbezogene Risikofaktoren festgelegt (43). Diese sind im „Berner Spinnennetz“ (Abbildung 2) hinterlegt, das als Mittel zur Berechnung des Risikos dient. Entscheidende Faktoren für diese Risikoeinschätzung, welche die Intervalle der unterstützenden Therapien errechnet, sind BOP, Sondierungstiefe, Zahnverlust, Knochenabbau / Alter, systemische / genetische Faktoren und Umweltfaktoren wie das Rauchen.

- **BOP** wird entweder in der Zahnarztsoftware eingegeben und genau berechnet oder kann auch mit einer Formel berechnet werden. Es wird in Prozenten in dem Modell von Lang und Tonetti eingetragen. Zeigen mehr als 25 % der untersuchten Taschen ein positives Ergebnis, so besteht ein höheres Risiko für ein Rezidiv und weitere Attachmentverluste. Allerdings kann BOP durch eine marginale Entzündung oder durch einen zu hohen Druck beim Sondieren verfälscht positiv ausfallen. Ein negativer BOP ist jedoch ein sicheres Zeichen für eine gesunde Gingiva.
- Die Zahlen bei den **Sondierungstiefen** betreffen die Zahl der Zähne, die eine Sondierungstiefe  $\geq 5\text{mm}$  haben. Dieser Faktor ist erst im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie BOP oder Taschensekretion wichtig.
- **Zahnverlust** und die Zahlen im Spinnennetz zeigen, wie viele Zähne der Patient bis zum Zeitpunkt der Risikoanalyse verloren hat. Die Weisheitszähne sind ausgeschlossen.
- Beim **Knochenabbauindex** wird der am stärksten betroffene Zahn bewertet, indem röntgenologisch ein Knochenverlust in Prozent bestimmt/geschätzt wird – Knochenabbau in Relation zur Wurzellänge – und durch das Alter des Patienten dividiert wird.
- **Systemische und genetische Faktoren** sind z. B. Diabetes mellitus, HIV u. ä. Ein schlecht eingestellter Diabetes erhöht das Risiko von schweren Parodontitiserkrankungen und schneller fortschreitender Parodontitis (44; 45).
- **Umweltfaktoren** wie das **Rauchen** beeinflussen den Verlauf einer parodontalen Erkrankung. Raucher haben ein höheres Risiko als Nichtraucher.

## Parodontale Risikobeurteilung

Patient Nachname  Vorname  Datum



**Abbildung 2: Modell zur Erstellung eines Risikoprofils (99)**

Nach der Eintragung der Parameter ist das Risiko wie folgt einzuschätzen:

Ein niedriges Risiko bedeutet höchstens das Auftreten eines Parameters in einer mäßigen Risikokategorie, ein mittleres Risiko wird durch mindestens zwei Parameter in einer mäßigen Risikokategorie, aber höchstens einen Parameter in einer hohen Risikokategorie angezeigt. Ein hohes Risiko bedeutet, dass mindestens zwei Parameter in einer hohen Risikokategorie zu finden sind.

**Tabelle 5: Risikoeinschätzung nach Lang und Tonetti**

Risikofaktoren	Niedriges Risiko		Mittleres Risiko		Hohes Risiko	
	Bluten auf Sondieren (BOP) in %	<4	5-9	10-16	17-24	25-35
Zahl der Stellen mit ST > 5mm	<2	3-4	5-6	7-8	9	>10
Zahl der verlorenen Zähne (Ohne 8er)	<2	3-4	5-6	7-8	9	>10
Knochenabbau (Index)						
Stärkster Knochenabbau (SZ) in % Patiententalter	<0,25	0,26-0,5	0,5-0,75	0,76-1,0	1,1-1,24	>1,25
Zigarettenkonsum	Nichtraucher	Ehemaliger Raucher >5 Jahre	>10/Tag oder ehem. Raucher >5 Jahre	10-19/Tag	>20/Tag	
<b>Vorläufige Risikoeinschätzung</b>	<b>Niedriges Risiko</b>		<b>Mittleres Risiko</b>		<b>Hohes Risiko</b>	
Systemische/genetische Faktoren • Diabetis mellitus • HIV-Infektion • Gingivoparodontale • Manifestation systemischer Erkrankungen • Interleukin 1 $\beta$ -Polymorphus	Faktor nicht vorhanden		Faktor nicht verzeichnet		Faktor nicht vorhanden	
<b>Endgültige Risikoeinschätzung</b>	<b>Niedriges Risiko</b>		<b>Mittleres Risiko</b>		<b>Hohes Risiko</b>	
Frequenz /UPT	1/Jahr		2/Jahr		3-4/Jahr	
○ Niedriges Parodontitisrisiko	—————→				1 UPT/Jahr	
○ Mittleres Parodontitisrisiko	—————→				2 UPT/Jahr	
○ Hohes Parodontitisrisiko	—————→				3-4 UPT/Jahr	

Die Risikoanalyse ergibt, wie oft der Patient zum Recall bzw. UPT erscheinen soll. Nach der Risikoeinschätzung von Lang und Tonetti soll bei Patienten mit niedrigem Risiko 1 UPT/Jahr, bei mittlerem Risiko 2 UPT/ Jahr und bei hohem Risiko 3-4 UPT/ Jahr durchgeführt werden.

#### *2.4.4.2 Erste Phase der Therapie mit professioneller Zahnreinigung und dem Antrag bei der Krankenkasse*

Nach der Blutentnahme erfolgten die professionelle Zahnreinigung (PZR) und der Antrag bei der Kasse auf Kostenübernahme der Therapie. Der Antrag bestand zum Zeitpunkt der Durchführung aus der Messung der Taschentiefen, der Zahnlockerung, Furkationsbefall und der Angabe, ob die Therapie im offenen oder geschlossenen Vorgehen durchgeführt werden soll.

Alle Therapien der teilnehmenden Patienten wurden im geschlossenen Verfahren mittels Ultraschall- und Handinstrumenten durchgeführt.

Zum Antrag gehörten auch ein Befund und die Anamnese mit Vorgeschichte, Vorbehandlung und Fragen nach systemischen Erkrankungen und Tabakkonsum (s. Abb. 3).

Die BOP wurde nur als generell oder lokalisiert eingegeben, der Plaque-Index wurde nicht erhoben.

Die professionelle Zahnreinigung umfasste die Darstellung von den supragingivalen Belägen, ihre vollständige Entfernung sowie die Entfernung von erreichbaren subgingivalen Belägen. Danach folgten Politur und Fluoridierung.





#### *2.4.4.3 Zweite Phase der Therapie*

Die Genehmigung durch die Krankenkassen dauerte in der Regel bis zu vier Wochen. Somit erfolgten die Termine für die Therapie etwa 4 bis 5 Wochen nach der Blutentnahme, der PZR und dem Erstellen des Antrags. Ein übliches Verfahren bei einer Parodontitistherapie, auch unter den neuen Richtlinien, besteht darin, dass die Therapie in zwei Termine aufgeteilt wird. So wurde sie auch bei den Probanden durchgeführt. Diese Aufteilung begründet sich dadurch, dass sich die meisten Patienten eine Anästhesie wünschen. Eine Durchführung der Therapie an zwei Terminen erlaubt, dass nur eine Gesichtshälfte für mehrere Stunden betäubt ist. Ein anderer Aspekt ist die Verwundung des zu behandelnden Bereichs. Wird nur die Hälfte des Gebisses therapiert, hat der Patient die Möglichkeit bei Nahrungsaufnahme die nicht verwundete Hälfte zu nutzen.

Es ist geregelt, dass die beiden Termine an zwei aufeinanderfolgenden Tagen stattfinden. Auch heutzutage unter den mittlerweile angepassten Richtlinien wird weiterhin empfohlen, dass nicht mehr als 48 Stunden zwischen den Terminen liegen, um eine Kontamination des schon therapierten Feldes von einer Bakterienbesiedlung aus der unbehandelten Seite zu vermeiden. In dieser zweiten Phase werden die eventuell vorhandenen, schwer erreichbaren subgingivalen Beläge mittels subgingivalem Scaling und wenn nötig auch Weichgewebeskürettage entfernt. Die Konkremete werden mit Schall- bzw. Ultraschallgeräten und mit Handinstrumenten entfernt. Die Schallgeräte arbeiten mit einer Kühlung, um eine zusätzliche Traumatisierung des Gewebes durch die entstandene Hitze zu vermeiden. Als Kühlmittel wird in der Regel Wasser gemischt mit Chlorhexamed oder reine Chlorhexamedlösung verwendet. Allerdings zeigen Studien, dass die Zugabe eines Antiseptikums in das Kühlmittel keine Auswirkung auf den Erfolg der Therapie hat (46). Der Vorteil von Schall- oder Ultraschallinstrumenten findet sich vor allem bei einem Bifurkationsbefall – in diesem Bereich ist mit solchen Instrumenten eine effizientere Entfernung der Beläge und Konkremets im Vergleich zu Handinstrumenten möglich.

An einem dritten Termin, einen Tag nach der Behandlung, wurden beide Seiten mit Chlorhexamedlösung gespült, um den Therapieerfolg zu unterstützen (47). Den Probanden dieser Studie wurde keine zusätzliche antibiotische Behandlung vorgeschrieben.

#### *2.4.4.4 Zweite Blutentnahme*

Während der Behandlung wurden alle Patienten nochmals bezüglich des Zeitrahmens aufgeklärt, in welchem die zweite Blutprobe entnommen werden sollte. Nach Einverständnis der

Patienten wurde eine zweite Blutprobe etwa 4 bis 8 Wochen nach der Behandlung entnommen. Als Ziel wurde die 6. Woche zur Blutentnahme angepeilt, damit die Ergebnisse so wenig wie möglich vom Faktor Zeit und einer eventuell damit verbundenen neuen bakteriellen Besiedlung der Mundhöhle – aufgrund unzureichender Hygiene – beeinflusst wurden. Da für das PSA im peripheren Blut eine Halbwertszeit von etwa 2-3 Tage angegeben wird, aber die Konzentration sich – je nach verursachter Erhöhung – möglicherweise erst innerhalb von 3 bis 6 Wochen normalisiert, wurde dieser Zeitraum als sinnvoll für die Fragestellung erachtet (48).

Die neuen Blutproben wurden pseudonymisiert und zusätzlich als zweite Blutentnahme gekennzeichnet, z. B. Z001-2.

## 2.5 Erhebung der Daten

Mit Microsoft Excel wurde eine Datenbank erstellt, welche die gesammelten Daten von den an der Studie teilnehmenden Probanden erfasste.

Die Datenbank umfasst drei Bereiche: Im ersten Bereich finden sich die parodontalbezogenen Daten. Im zweiten Bereich sind die Daten für tPSA, fPSA und der Quotient fPSA/tPSA, gemessen im Zentrallabor der Klinik für Urologie an der Universität Tübingen, erfasst. Diese Daten sind entsprechend den Blutentnahmen 2 Mal, also nach jeder Blutentnahme, zu finden.

Die Daten des ersten Bereichs (parodontalbezogen) schließen ein:

- das Alter der Probanden bei Aufnahme in die Studie
- Daten, welche den parodontalen Zustand betreffen wie z. B. Grad der chronischen Parodontitis, Compliance, BOP, Furkationsbeteiligung, Zahnstatus im Sinne einer Teil- oder Vollbezahnung.
- weitere Daten, die als exogene Einflussfaktoren dienen wie z. B. Rauchen oder systemische Erkrankungen wie Diabetes oder Rheuma

Danach wurde in der Spalte Risikoanalyse seitens der beiden Doktorandinnen eine Einschätzung zur Prognose für den Verlauf der Parodontitis bei jedem einzelnen Patienten vorgenommen.

Für die parodontalbezogenen Daten wurde zusätzlich eine Legende hinzugefügt. In der Datenbank wurde nur mit den Zahlen 0, 1 und 2 (s. Tab. 6) gearbeitet, damit die statistische Auswertung erleichtert wird. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Tage zwischen den beiden Blutentnahmen dokumentiert.

**Tabelle 6: Parodontale Werte**

PA-Grad	Leicht = 0
	Mittelschwer = 1
	Schwer = 2
Zahnstatus	Teilbezahnt = 1
	Vollbezahnt = 2
Compliance	Gut = 0
	Mäßig = 1
BOP	Lokalisiert = 0
	Generalisiert = 1
Furkationsbeteiligung	Nein = 0
	Ja = 1
Vert. Knocheneinbrüche	Kein = 0
	Ja = 1
ZE	Nein = 0
	Ja = 1
ZE fest/herausnehmbar	Fest = 0
	Herausnehmbar = 1
Implantat	Nein = 0
	Ja = 1
Zahnwanderung	Nein = 0
	Ja = 1
Taschensekretion	Nein = 0
	Ja = 1
Rheuma	Nein = 0
	Ja = 1
Raucher	Nein = 0
	Ja = 1

Diabetes mellitus	Nein = 0
	Ja = 1
vorh. PA-Behandlung	Nein = 0
	Ja = 1
Risikoanalyse	Niedrig = 0
	Mittel = 1
	Hoch = 2

Im zweiten und dritten Bereich wurden die gemessenen Werte von fPSA, tPSA und dem Quotienten von fPSA/tPSA eingetragen. Zusätzlich wurden alle Werte erfasst, die üblich für ein Blutbild sind – Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, T-Zellen, Makrophagen uvm. Alle Daten wurden entsprechend der ersten bzw. der zweiten Blutentnahme zugeordnet.

Mithilfe dieser Datenbank erfolgte eine statistische Auswertung der Patienteneigenschaften.

## 2.6 Statistische Auswertung

In einem ersten Schritt wurden alle relevanten ordinal klassifizierten Parameter (Risikofaktoren) zum Zeitpunkt der ersten Behandlung den Werten von tPSA, fPSA und %PSA mittels Wilcoxon Kruskal Wallis Tests gegenübergestellt (Tab. 9 und Abb. 5, 6, 8). Die Analyse einer linearen Regression wurde zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den (stetigen) PSA-Ausgangswerten im Serum und dem (stetigen) Alter der Patienten durchgeführt (Abbildung 7).

Der Wilcoxon Test wurde angewendet, um zu überprüfen, ob sich die PSA-Ausgangswerte aufgrund individueller Risikofaktoren unterscheiden. Dieser nichtparametrische Test überprüft, ob sich die Mediane zweier unabhängiger Proben Gruppen statistisch unterscheiden, ob also ein statistischer Unterschied in Abhängigkeit des betrachteten Faktors besteht.

Mittels Chi-Quadrat-Tests wurden die Risikofaktoren dem Raucherstatus gegenübergestellt, das Alter der Patienten mittels linearer Regressionen in gleicher Weise (dargestellt in Tabelle 8).

Bei der Auswertung der Ausgangs- und Nachbehandlungswerte von tPSA, fPSA und %PSA wurden die Wertepaare mittels paired t-Test verglichen (Abb. 9 und Tab. 10). Zur Validierung der Ergebnisse wurden dieselben Wertepaare noch mittels des Wilcoxon-Signed-Rank-Test verglichen, um dem nicht normalverteilten Kollektiv Rechnung zu tragen. Dieser Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test, der anhand zweier gepaarter Stichproben die Übereinstimmung der zentralen Tendenz prüft. Er berücksichtigt nicht nur die Richtung der Differenzen, sondern ebenfalls die Höhe dieser Differenzen zwischen den gepaarten Stichproben (Abb. 10-12).

Mittels univariater Modelle wurden die potenziellen Einflüsse der verschiedenen Risikofaktoren bzw. parodontalen Parameter auf die individuelle Differenz tPSA vorher – tPSA nachher bestimmt.

In einer bivariaten Analyse wurden 'Raucherstatus und PA-Grad auf ihren unabhängigen Einfluss auf die Differenz tPSA vorher – tPSA geprüft.

Ein p-Wert von  $< 0.05$  wurde dabei als statistisch signifikant betrachtet.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Software JMP (JMP Version 11.2.0, SAS Institute Inc, Cary, USA) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika des Kollektivs

Innerhalb des Zeitrahmens der Studie wurden insgesamt 52 Männer von zwei Zahnarztpraxen ausgewählt und für die Studie rekrutiert. Davon wurden 5 Patienten aufgrund fehlender Kooperation ausgeschlossen. Die Grundvoraussetzung für alle Teilnehmenden an dieser Studie war das Vorliegen einer mäßigen oder schweren chronischen Parodontitis. In der folgenden Tabelle sind die grundlegenden Daten des Patientenkollektivs dargestellt.

**Tabelle 7: Patienteneigenschaften und Zahnstatus (98)**

Patienteneigenschaften und Zahnstatus	
Alter (in Jahre), SD	56.0 ( $\pm$ 7.7)
Raucher (%)	
Nichtraucher	25 (53.2)
Raucher	22 (46.8)
Diabetes Mellitus (%)	
Nein	44 (93.6)
Ja	3 ( 9.4)
Dental Status	
CP Grad (%)	
Moderat	27 (57.5)
Schwer	20 (42.5)
Zahnstatus (%)	
Vollbezahnt	8 (17.4)
Teilbezahnt	38 (82.6)
Bleeding on probing (%)	
Lokalisiert	17 (36.2)
Generalisiert	30 (63.8)
Furkationsbeteiligung (%)	
Nein	26 (55.3)
Ja	21 (44.7)
vert. Knocheneinbruch (%)	
Nein	22 (46.8)
Ja	25 (53.1)
Taschensekretion (%)	
Nein	32 (68.1)
Ja	15 (31.9)
SD: Standard Deviation, CP: Chronic Periodontitis	

Das Alter der Probanden reichte von 45 bis 79 Jahren. Der Durchschnitt des Patientenalters in der Studie lag bei 56 Jahren. Von den am Anfang rekrutierten Männern hatten 23 schwere chronische Parodontitis. Die später ausgeschlossenen Probanden, wurden in der statistischen Auswertung des Zusammenhangs von Parodontitis und PSA nicht berücksichtigt.

Bei jedem Probanden wurde ein aktueller Befund der Zähne gemacht und dabei darauf geachtet, ob eine Teil- oder Vollbezahnung vorliegt. Auch eine Versorgung mit Zahnersatz wurde in die Datenbank aufgenommen. Dabei wurde beachtet, ob der Zahnersatz herausnehmbar oder fest-sitzend ist, Implantate wurden auch in der Datenbank erfasst.

### **3.2 Parodontalbezogene Charakteristika**

Zahnbezogene Daten wie BOP, Compliance des Patienten, Furkationsbeteiligung und vertikale Knocheneinbrüche wurden eingetragen. Es wurden ebenfalls Zahnwanderung und Taschensekretion als Kriterien, die später für die Risikoanalyse wichtig sind, in die Datenbank aufgenommen.

Eine parodontalbezogene Risikoanalyse wurde für jeden Patienten auf Basis mehrerer Parameter einzeln erstellt – zahnbezogene und exogene Faktoren spielten dabei eine Rolle. Umweltfaktoren wie Rauchen sowie Erkrankungen wie Rheuma und Diabetes wurden anhand der Anamnese erfragt und aufgenommen.

Keiner der Patienten hatte eine urologische Vorgeschichte, urologische Beschwerden oder Therapien der Prostata während der Studienphase.

Von jedem Probanden wurden insgesamt 2 x 9 ml Blut entnommen und untersucht. Es wurden die Werte von tPSA, fPSA und dem Quotienten von fPSA/tPSA gemessen. Die Ergebnisse der Probanden sind auch in der Datenbank eingetragen und nach Datum der Blutentnahme zugeordnet.

Den Patienten wurden Kopien ihrer Ergebnisse zur Kenntnisnahme oder Weiterleitung an den Hausarzt bzw. die Hausärztin ausgehändigt.

Raucher und Nichtraucher mit chronischer Parodontitis nahmen im etwa gleichen (25 Raucher und 26 Nichtraucher) Verhältnis an der Studie teil.

Die meisten der Probanden hatten eine Teilbezahnung, 9 davon hatten einen herausnehmbaren Zahnersatz. Sowohl fester als auch herausnehmbarer Zahnersatz sind von Bedeutung für den

Patienten und die Prognose seiner parodontalen Erkrankung. Eine Teilbezahnung in Kombination mit einem herausnehmbaren Zahnersatz bedeutet, dass das Parodontium anders belastet und sehr wahrscheinlich mehr beansprucht wird als bei einem Patienten mit Vollbezahnung und/oder festem Zahnersatz. Das führt dazu, dass der Knochenabbau schneller fortschreiten kann und die Prognose über den Verlauf schlechter ist.

Insgesamt 40 Patienten hatten einen Zahnersatz und 11 keinen. Es nahmen 8 Patienten mit Vollbezahnung teil. Somit waren von den 11 Probanden, die keinen Zahnersatz hatten, 3 ohne Versorgung ihres Lückengebisses.

Von allen Patienten mit Zahnersatz hatten 30 einen festen und 10 einen herausnehmbaren Zahnersatz. Von den 10 Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz wurden in der Datenbank 8 mit einem hohen Risiko eingestuft. Davon waren 5 Patienten Raucher. Von den 8 Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie eine Vollbezahnung vorweisen konnten, waren 7 Nichtraucher.

In den folgenden Tabellen 8 und 9 werden die Ergebnisse dargestellt, die Patienten bezüglich ihrer Bezahnung betreffen. Da bei einigen der 52 rekrutierten Probanden die Daten nicht vollständig aufgenommen wurden, finden ihre Daten hier keine weitere Verwendung.

### **3.3 Rauchen als sehr beeinflussender Faktor**

Sowohl für die Entwicklung von Parodontopathien als auch für die Entstehung von Krebserkrankungen ist der Einfluss von Tabakkonsum unumstritten.

Weil Rauchen als der wichtigste einzelne Risikofaktor bei der Entstehung und der Progression parodontaler Erkrankungen angesehen wird, werden hier in den folgenden Tabellen die parodontalen Daten des Patientenkollektivs auch in Bezug auf das Rauchen verglichen.

#### **3.3.1 bezogen auf Zahnersatz**

Insgesamt 44 Probanden hatten eine Teilbezahnung, 40 davon hatten einen Zahnersatz. 4 Probanden hatten einen Lückengebiss.

Von den 10 Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz wurden bei der Risikoeinschätzung 8 mit einem hohen Risiko bezüglich des Verlaufs und der Prognose ihrer Erkrankung eingestuft. Von diesen 8 waren 5 Raucher.

### **3.3.2 bezogen auf Schwere der Parodontitis und Bifurkationsbeteiligung**

Von allen an der Studie teilnehmenden Patienten waren 25 Raucher. 12 davon haben eine schwere chronische Parodontitis. Die Taschensekretion wurde auch in der Datenbank eingegeben und die Daten zeigen, dass von 16 Probanden mit Taschensekretion 11 Raucher waren. Ein ähnliches Ergebnis offenbart sich bei der Furkationsbeteiligung – von den insgesamt 24 betroffenen Patienten, die eine Furkationsbeteiligung hatten, waren 16 Raucher und 8 Nichtraucher.

### **3.3.3 bezogen auf BOP**

Bei der BOP (Bleeding on probing) ist die Zahl der Raucher mit einer generalisierten BOP minimal höher als die Zahl der Nichtraucher mit einer solchen. Es wurde bei 32 Patienten eine generalisierte Blutung auf Sondierung dokumentiert, 17 davon waren Raucher, 15 Nichtraucher.

### **3.3.4 bezogen auf vertikale Knocheneinbrüche und Zahnwanderung**

Vertikale Knocheneinbrüche wurden röntgenologisch bei 28 Patienten gefunden, etwas mehr als die Hälfte davon, 15, waren Raucher. Ähnlich verhält es sich mit der Zahnwanderung: Bei 21 Probanden wurde Zahnwanderung registriert, 13 davon waren Raucher.

### **3.3.5 bezogen auf die Mitarbeit**

Ein wichtiger Faktor für die Risikoanalyse ist die Compliance des Patienten. In der Datenbank wird die Mitarbeit der Patienten mit „gut“ oder „mäßig“ bewertet. Für die Studie wurden nur praxiseigene Patienten rekrutiert, bei denen auch eine Vorgeschichte der Mitarbeit bekannt war. Patienten, die auch bei routinemäßigen zahnärztlichen Kontrollen als unzuverlässig auffielen, wurden für die Studie nicht rekrutiert. Aus diesem Grund wurde die Mitarbeit nur als „gut“ oder „mäßig gut“ eingeschätzt und auf andere Beschreibungen verzichtet.

Bei der Auswertung der Mitarbeit und des exogenen Faktors Rauchen wurden folgende Ergebnisse errechnet: bei 28 Probanden wurde die Mitarbeit als „gut“ eingestuft, davon waren 14 Raucher, von den restlichen 23 Probanden mit „mäßig guter“ Mitarbeit waren 11 Raucher.

### 3.3.6 bezogen auf das Risikoprofil

Eine Risikoanalyse wurde unter Berücksichtigung der bereits verlorenen Zähne, der Taschentiefen, der BOP, des Knochenverlusts/Alter-Indexes und/oder auch systemischer Erkrankungen errechnet. Dazu kommen weiterhin die Mitarbeit des Patienten, das Vorhandensein eines Zahnersatzes, der eventuell die Mundhygiene beeinträchtigt, und exogene Faktoren wie Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen und Rauchen.

Alle diese Faktoren zusammen ergeben das Risiko für jeden einzelnen Patienten individuell. Dieses Risiko kann niedrig, mittel oder hoch sein und bestimmt die Intervalle für eine erneute Einladung zur Kontrolle. Diese Risikoanalyse soll dabei helfen, den Verlauf der parodontalen Erkrankung einzuschätzen und dem Patienten klar zu machen, was die eventuellen Folgen bei einer Nichteinhaltung seinerseits an den Kontrollterminen sein können.

In der folgenden Tabelle werden alle zuvor genannten Ergebnisse dargestellt:

**Tabelle 8: Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern und potenzieller Einfluss der Risikofaktoren bei Rauchern**

Parameter (n=51)	Raucher (n=25)	Nichtraucher (n=26)	mögl. Einfluss bei Raucher (p)
schwere PA (n=22)	12	10	0,49
vert. Knocheneinbr. (n=28)	15	13	0,47
BOP (n=32)	17	15	0,4459
Taschensekr. (n=16)	11	5	0,0545
Zahnwanderung (n=21)	13	8	0,122
Compliance mäßig (n=23)	11	12	0,9029
Furkationsbet. (n=24)	16	8	0,0164
Risiko hoch (n=28)	16	12	0,1495
ZE (n=40)	23	17	0,85
Alter bei Einschluss (n=39 >50J)	16	23	0,0203

Bei einem Patienten fehlten die Angaben, ob er Raucher oder Nichtraucher ist.

## **3.4 PSA-Werte des Patientenkollektivs**

### **3.4.1 Werteverteilungen**

Die zuvor genannten Ergebnisse umfassen die Daten von 51 Patienten, die zu Beginn der Studie rekrutiert worden sind.

Die Daten für die PSA-Werte und den eventuellen Einfluss einer Parodontitis auf diese sind an eine zweite Vorstellung des Patienten in der Praxis gebunden. Außerdem sollte der Patient sich zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder vorstellen, damit die zweite Blutentnahme innerhalb des geplanten Rahmens der Studie durchgeführt werden konnte.

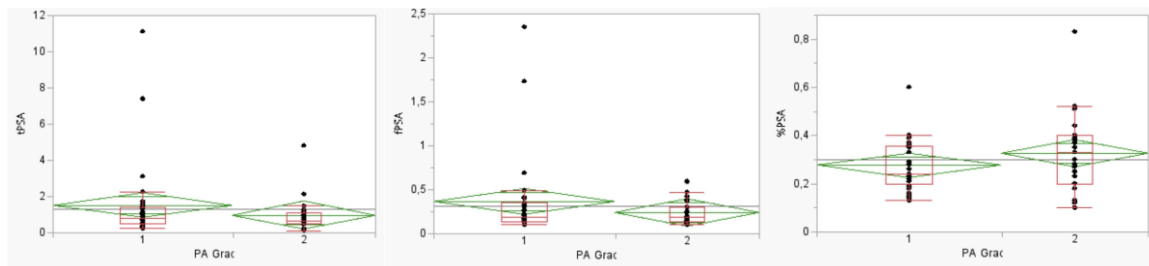
Die Ergebnisse, die PSA und Parodontitis betreffen, umfassen die Daten von 47 Patienten. Der Durchschnittswert von PSA bei allen untersuchten Probanden war 1.3 ng/ml. Nur 4 Patienten lagen oberhalb der niedrigsten Grenze, die von der ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) als Indikation für eine Biopsie bestimmt worden ist. Die ERSPC ist vor 12 Jahren gegründet worden und die größte randomisierte Studie zur Beobachtung von Prostatakrebs. Die Studie wurde in mehreren Ländern in Europa durchgeführt. Die ERSPC-Ergebnisse der Studie nennen einen Wert von 3.0 ng/ml oder mehr als eine Grenze, ab der eine Biopsie empfehlenswert ist. Den 4 Probanden, bei denen ein Wert oberhalb dieser Grenze gemessen worden ist, wurde die Empfehlung zu einer Biopsie gegeben.

### **3.4.2 Werte vor der Behandlung**

In Tabelle 9 werden alle Risikofaktoren, die vor Beginn der Behandlung bestanden, mit den zeitidentischen PSA-Werten verglichen.

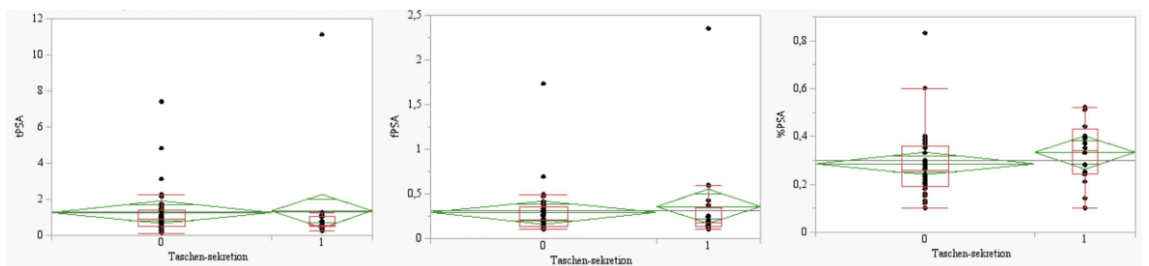
**Tabelle 9: Analyse von tPSA, fPSA und %PSA-Werten nach parodontalen Parametern**

Parameter	tPSA	fPSA	%PSA
PA-Grad mittel/schwer/Ergebnis(p)	1,508/ 0,95/ 0,28	0,36/ 0,235/ 0,238	0,276/ 0,33/ 0,196
Taschensekretion nein/ ja/ Ergebnis (p)	1,25/ 1,325/ 0,899	0,287/ 0,356/ 0,558	0,28/ 0,33/ 0,266
Raucher nein/ ja/ Ergebnis (p)	1,84/ 0,69/ <b>0,0245</b>	0,417/ 0,196/ <b>0,038</b>	0,29/ 0,31/ 0,525
Furkationsbeteiligung nein/ ja/ Ergebnis (p)	1,596/ 0,91/ 0,19	0,39/ 0,216/ 0,10	0,29/ 0,306/ 0,74
vert. Knocheneinbruch nein/ ja/ Ergebnis (p)	1,44/ 1,14/ 0,568	0,33/ 0,288/ 0,68	0,30/ 0,295/ 0,8
Diabetes nein/ ja/ Ergebnis (p)	1,32/ 0,717/ 0,53	0,31/ 0,25/ 0,75	0,295/ 0,35/ 0,47



**A B C**

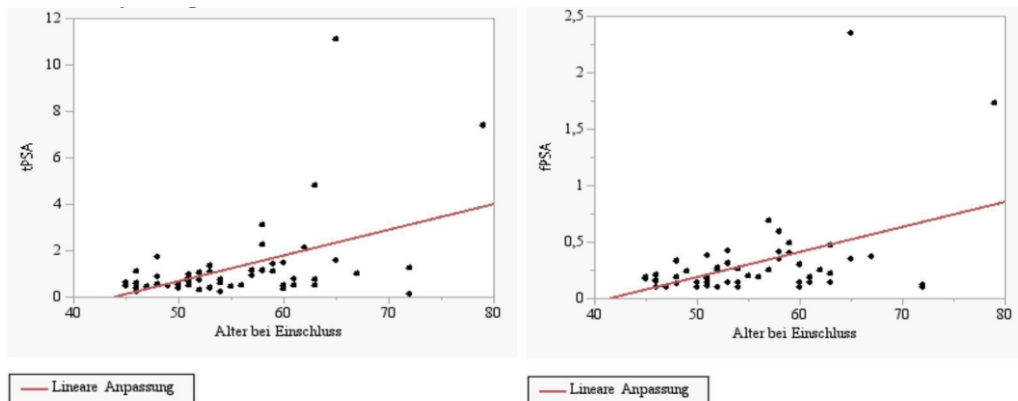
**Abbildung 5: Einfaktorielle Analyse von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach PA-Grad**



**A B C**

**Abbildung 6: Einfaktorielle Analyse von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Taschensekretion**

Abbildung 7 zeigt die tPSA-, fPSA- und %PSA-Werte nach Alter bei Einschluss der Patienten in der Studie.

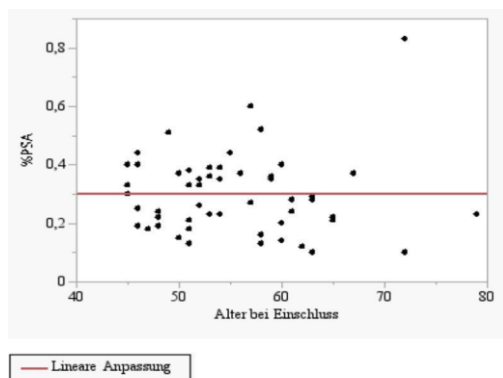


Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch. >  t
Achsenabschnitt	-4,855251	1,673997	-2,90	0,0055*
Alter bei Einschluss	0,1104384	0,029936	3,69	0,0006*

Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch. >  t
Achsenabschnitt	-0,916397	0,351126	-2,61	0,0119*
Alter bei Einschluss	0,0220627	0,006279	3,51	0,0009*

**A**

**B**

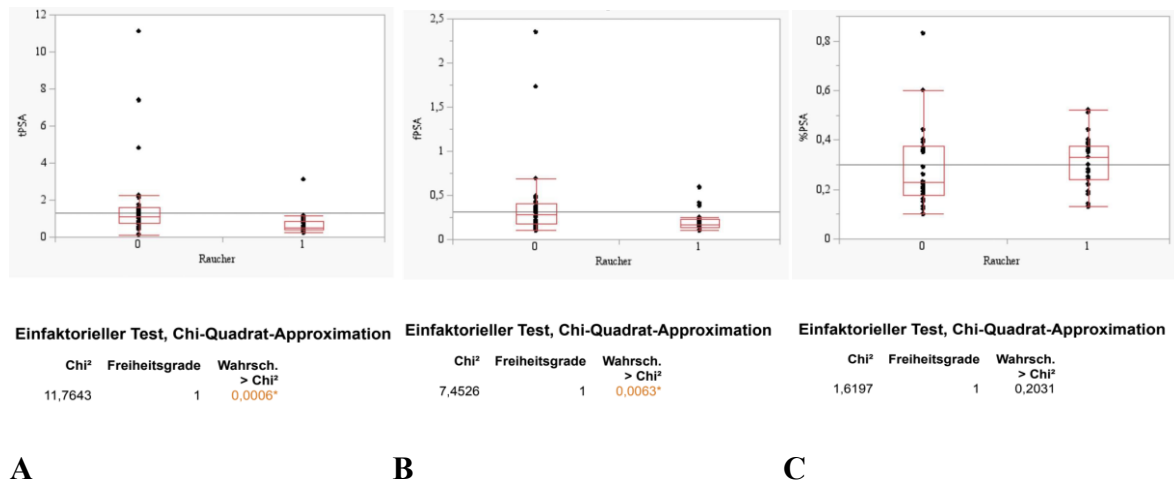


Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch. >  t
Achsenabschnitt	0,2967721	0,140613	2,11	0,0398*
Alter bei Einschluss	2,3552e-5	0,002515	0,01	0,9926

**C**

**Abbildung 7: Bivariate Anpassung von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Alter bei Einschluss**

Abbildung 8 zeigt den Einfluss des Raucherstatus auf die PSA-Werte der Patienten vor Behandlung.



**Abbildung 8: Einfaktorielle Analyse von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Rauchern**

Es zeigen sich Assoziationen mit PSA-Werten beim Alter und beim Raucherstatus. Die tPSA- sowie auch die fPSA-Werte in der Studie korrelierten mit dem Alter der Patienten.

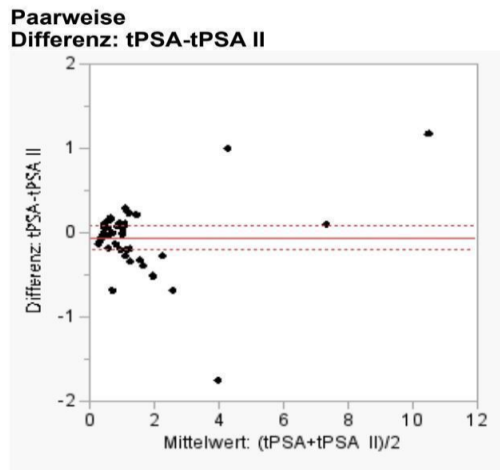
Die Ergebnisse zeigen, dass tPSA-Werte bei Rauchern niedriger lagen als bei Nichtrauchern ( $0.7 \text{ ng/ml} \pm 0.6$ . vs.  $1.9 \text{ ng/ml} \pm 2.4$ ,  $p = 0.001$ ). Das ist auch für die fPSA-Werte bestätigt worden ( $0.2 \text{ ng/ml} \pm 0.1$ . vs.  $0.4 \text{ ng/ml} \pm 0.5$ ,  $p = 0.007$ ). Es wurde keine Differenz zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei den %-PSA-Werten gefunden. Nach einer Alterseinteilung blieben die tPSA- und fPSA-Werte bei Rauchern weiterhin deutlich niedriger als bei Nichtrauchern ( $p < 0.05$ ).

In einer weiteren Analyse der Daten wurde ein früherer Beginn einer chronischen Parodontitis bei Rauchern gefunden (durchschnittliches Alter zum Beginn der Erkrankung von Rauchern gegenüber dem durchschnittlichen Alter zum Beginn von Nichtrauchern:  $53.2 \pm 5.8$  gegenüber  $58.6 \pm 8.3$  Jahre,  $p = 0.003$ ). Keiner der klinischen parodontalen Parameter „Schwere der Parodontitis“, „dentaler Befund“, „BOP“ usw. zeigte eine Assoziation oder Auswirkung auf den tPSA-Wert.

### 3.4.3 Werte vor und nach der Behandlung

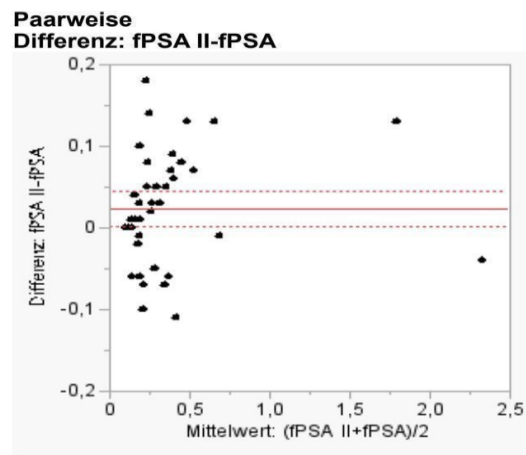
Die Werte von tPSA bei der ersten Messung vor der PA-Therapie reichen von 0,12 bis 11,1 ng/ml, die Werte von fPSA von  $< 0,10$  bis 2,35 ng/ml und die Werte von %PSA von 0,12 bis 0,6.

Die PSA-Werte wurden einander mittels gepaarter Students-T-Tests und nachfolgend Wilcoxon-Signed-Rank-Tests jeweils innerhalb des individuellen Patienten vor und nach Behandlung gegenübergestellt. Es ergaben sich die in Abbildung 9 A-C und 10-12 dargestellten Ergebnisse.



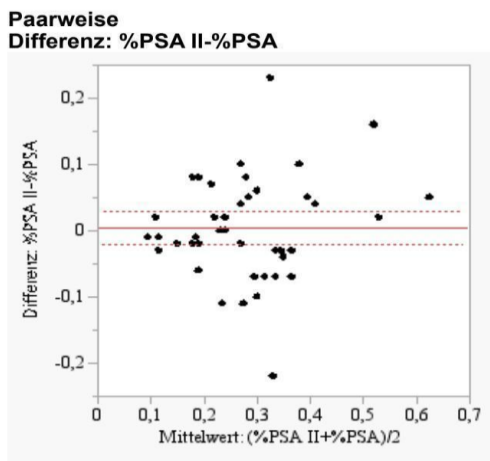
tPSA	1,4778	t-Wert	-0,92111
tPSA II	1,54049	Freiheitsgrade	40
Mittlere Differenz	-0,0627	Wahrsch. >  t	0,3625

**A**



fPSA II	0,37146	t-Wert	2,131044
fPSA	0,34878	Freiheitsgrade	40
Mittlere Differenz	0,02268	Wahrsch. >  t	0,0393*

**B**



%PSA II	0,28317	t-Wert	0,236559
%PSA	0,28024	Freiheitsgrade	40
Mittlere Differenz	0,00293	Wahrsch. >  t	0,8142

**C**

**Abbildung 9: Differenz tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) vor und nach der Behandlung gemäß Students-T-Test**

tPSA, fPSA, %PSA = Werte vom 1. Blut; tPSA II, fPSA II, %PSA II = Werte vom 2. Blut; mittlere Differenz = Veränderung der PSA-Werte zwischen dem 1. und 2. Blut als Differenz „Wert 1“ – „Wert 2“; Wahrsch. > |t| = *p*-Wert, Ergebnisse nach dem Students-T-Test.

In der untenstehenden Tabelle 10 und in den Abbildungen 10-12 werden die Ergebnisse vor und nach der Behandlung dargestellt.

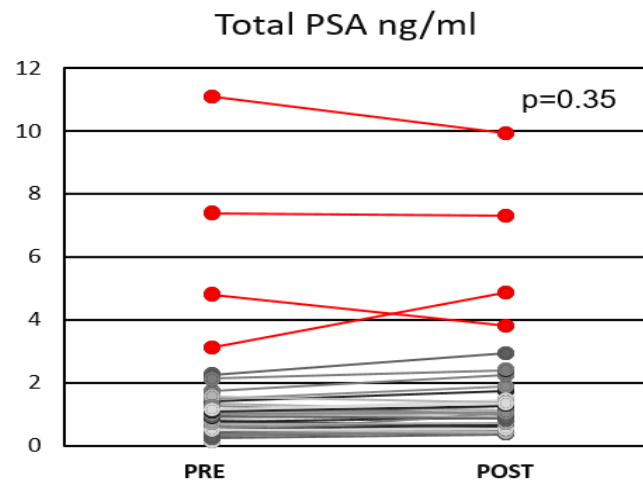
**Tabelle 10: PSA-Messungen vor und nach PA-Therapie (98)**

PSA-Messung vor und nach PA-Therapie				
	vorher	nachher	p (vor und nach Therapie), Students-T / Wilcoxon	Veränderung PSA gemäß Wilcoxon-signed-rank-Test
Gesamt PSA ng/ml (SD)	1.3	1.5	0.36 / 0.35	-0.06 (± 0.4)
Freie PSA, ng/ml (SD)	0.3	0.4	<b>0.04</b> , / 0.24	-0.02 (± 0.1)
% PSA (SD)	0.3	0.3	0.81, / 0.73	-0.01 (± 0.1)

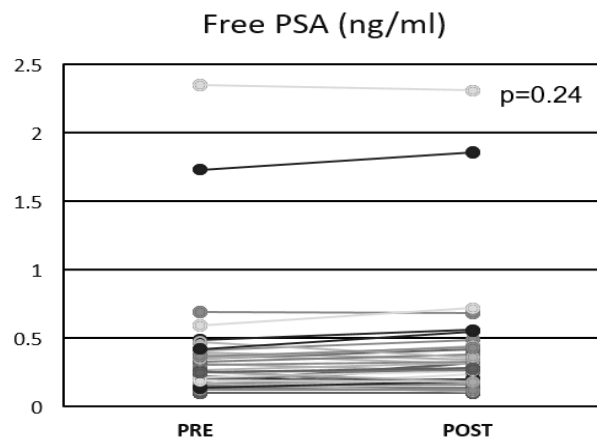
SD: Standard Deviation, PSA: Prostate Specific Antigen

Tabelle 10 zeigt die mittleren Werte der PSA-Fractionen bei der 1. und 2. Behandlung. „Veränderung PSA“ beschreibt den mittleren Unterschied der Wertepaare vorher-nachher als Differenz gemäß Wilcoxon-Signed-Rank-Test.

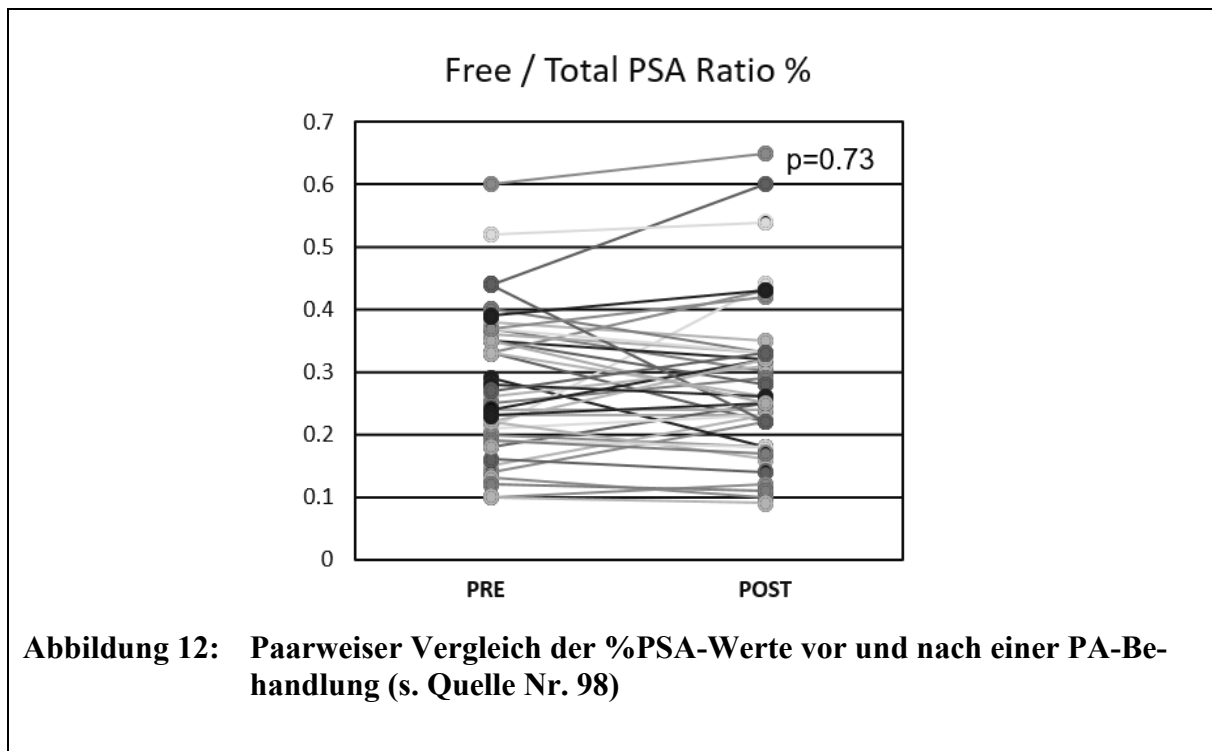
Die Messungen der PSA-Werte vor und nach der Behandlung einer chronischen Parodontitis zeigten dabei keinen signifikanten Abfall in tPSA, fPSA oder %PSA. Der signifikante Unterschied beim fPSA wird nach Betrachtung mit dem nichtparametrischen Test nicht bestätigt. Die Abbildungen 10-12 beschreiben diesen Sachverhalt mit grafischer Sichtbarmachung der Einzelpaarbeziehungen gemäß den Wilcoxon-Signed-Rank-Tests.



**Abbildung 10:** Paarweiser Vergleich der tPSA-Werte vor und nach einer PA-Behandlung (in Rot sind die Patienten markiert, die eine Indikation für Biopsie aufgrund tPSA  $\geq 3.0$  ng/ml haben) (s. Quelle Nr. 98)



**Abbildung 11:** Paarweiser Vergleich der fPSA-Werte vor und nach einer PA-Behandlung (s. Quelle Nr. 98)



**Abbildung 12: Paarweiser Vergleich der %PSA-Werte vor und nach einer PA-Behandlung (s. Quelle Nr. 98)**

### Potenzieller Einfluss von Risikofaktoren auf den PSA-Verlauf bei Behandlung

Um den potenziellen Einfluss von Risiko- und demografischen Parametern auf die Veränderungen der PSA-Werte unter Behandlung zu bestimmen, sind univariate Modelle erstellt worden, welche den Einfluss beschreiben. Tabelle 11 zeigt potenziell vorhandene Einflüsse der Parameter.

**Tabelle 11: Potenzielle Einflüsse der verschiedenen Risikofaktoren auf die individuelle Differenz tPSA vorher (1) – tPSA nachher (2)**

Risikofaktoren bzw. Parameter		potenzieller Einfluss auf die Differenz tPSA 1-2
Alter		$p = 0,1667$
BOP	ja/ nein	$p = 0,526$
Furkationsbeteiligung	ja/ nein	$p = 0,6356$
Implantate	vorh./ nicht vorh.	$p = 0,607$
PA-Grad	schwer/ mittel	$p = 0,4332$
Raucher	ja/ nein	$p = 0,1429$
Rheuma	ja/ nein	$p = 0,2459$

Risiko	hoch	$p = 0,2395$
Taschensekretion	ja/ nein	$p = 0,125$
vert. Knocheneinbruch	ja/ nein	$p = 0,2028$
Zahnstatus	teilbez./ vollbez.	$p = 0,5686$
Zahnwanderung	ja/ nein	$p = 0,8837$
ZE	herausn./ fest	$p = 0,5404$
ZE	ja/ nein	$p = 0,7440$

BOP = bleeding on probing

ZE = Zahnersatz

PA = Parodontitis

teilbez. = teilbezahnt

vollbez. = vollbezahnt

herausn. = herausnehmbar

vorh. = vorhanden

## **4 Diskussion**

### **4.1 Wesen der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wird das Ergebnis aus der Auswertung der in unserer prospektiven Studie gesammelten Daten dargestellt. Lediglich wenige Studien haben sich bisher mit dem genannten Feld der Parodontitis und ihrem Bezug zur beschwerdefreien Prostatitis beschäftigt (49; 50; 51). Die vorliegende Studie ist die bislang einzig bekannte, die komplett asymptomatische Männer einschließt und untersucht, ohne dass vorher der PSA-Wert bekannt gewesen ist. Das Ziel der Studie war, anhand der gesammelten Daten zu beantworten, ob chronische Parodontitis als entzündliches Geschehen im Körper die Werte von PSA auch in asymptomatischen Männern beeinflussen kann.

In einer Studie aus dem Jahr 2015 stellten Alwithanani, Bissada und Joshi fest, dass eine Parodontose-Behandlung bei Männern mit chronischer PA und erhöhten PSA-Werten ( $\geq 4$  ng/ml) zu einer signifikanten Senkung der PSA-Werte führt (30).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass eine Parodontitistherapie keine signifikante Auswirkung auf die Werte von tPSA und fPSA bei gesunden Männern ohne Symptomatik zu haben scheint. Diese Erkenntnis ist für die Praxis wichtig, sowohl aus urologischer als auch aus zahnärztlicher Sicht. Die Bedeutung für die Praxis ist, dass eine nicht behandelte Parodontitis keine Auswirkung auf die PSA-Werte bei einem Routine-Screening hat, wenn der Patient keine urologischen Beschwerden hat. Ein erhöhter PSA-Wert bei einem Patienten kann damit also nicht mit vorliegender Periodontitis erklärt werden.

### **4.2 PSA und seine Bedeutung als Tumormarker zur Früherkennung**

Das Ziel dieser Studie war primär, die Frage zu beantworten, ob PSA-Werte bei asymptomatischen Männern sich von einer unbehandelten Parodontitis beeinflussen lassen. Nichtsdestotrotz war ein weiteres Ziel dieser Studie, die Interpretation dieser Werte mit unseren Ergebnissen zu verfeinern. Dieses Streben nach Verbesserung wird in den folgenden Abschnitten erklärt.

Im Jahr 2012 hat „The United States Preventive Services Task Force“ (USPSTF) dem PSA-Screening für Männer jeden Alters ein Grad D (ergo: nicht empfohlen) ausgesprochen. Seit

dieser Empfehlung von 2012 sind die Quoten von PSA-Screenings mit 3-10 % zurückgegangen (52). Das Ziel dieser Empfehlung war die Vermeidung von Übertherapien und unnötigen weiteren Untersuchungen, die sogar mehr schaden können als helfen, wie im Falle einer Biopsie, die auch immer ein gewisses Risiko für den Patienten birgt.

Die großen Differenzen in den Empfehlungen über das PSA-Screening machen die Erarbeitung einer personalisierten Einschätzung über den einzelnen Fall unvermeidlich. Es liegt an dem jeweiligen Arzt, ob Hausarzt oder Urologe, zu entscheiden, ob der männliche Patient eine Untersuchung der PSA-Werte benötigt. In Deutschland lautet die Empfehlung für Männer ab 45 Jahren, einen PSA-Test zu machen. Wegen der widersprüchlichen Studien bezüglich der Genauigkeit und des Nutzwerts von PSA als Hilfe bei der Früherkennung eines Prostatakarzinoms wird diese Untersuchung von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen.

Ein Argument, das häufig gegen PSA als alleinige Methode zur Früherkennung von Prostatakrebs herangezogen wird, ist die Beeinflussbarkeit von „alltäglichen“ Faktoren, welche die Ergebnisse verändern können, zu denen auch Sport oder Geschlechtsverkehr vor der Untersuchung zählen. Auch diverse entzündliche Geschehen im Körper eines gesunden Mannes können die PSA-Werte erhöhen. Eine Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es bei gesunden Männern im mittleren Alter eine Korrelation zwischen PSA und Fibrinogen gibt, aber keine Korrelation zwischen PSA und CRP-Werten (53).

### **4.3 Verfeinerung des PSA-Screenings**

Die Einführung des PSA war enorm wichtig für die Medizin bzw. für die Urologie und die Entdeckung von Prostatakarzinomen. Die hohen Erwartungen vom Anfang wurden aber nicht erfüllt, weil PSA ein organspezifischer und kein Prostatakrebs-spezifischer Biomarker ist.

Laut Professor Lilja hat „*PSA [leider] eine Reihe von Leistungseinschränkungen, wenn es für das Prostatakrebs-Screening verwendet wird, einschließlich eines Mangels an Spezifität.*“ (54) Er schlägt eine Verfeinerung der PSA-Tests vor, indem auch andere Marker gemessen werden, wie z. B. humane Kallikreine. „*Während PSA in gutartigem Epithel stark exprimiert wird, wird hK2 interessanterweise stark in bösartigem Gewebe exprimiert, insbesondere in hochgradigen Fällen von Prostatakrebs.*“ (ebd.)

Die voranstehend genannten Leistungseinschränkungen von PSA werden auch weiterhin untersucht, ein möglicher Zusammenhang zwischen PSA und chronischer Parodontitis ist dabei sichtbar.

In der Studie von Alwithanani et al. haben explizit Probanden teilgenommen, die sowohl eine bestätigte Entzündung der Prostata oder erhöhte PSA-Werte hatten als auch eine moderate oder schwere Parodontitis. Es waren insgesamt 27 Probanden im Alter von 21 Jahren und darüber. Die Autoren verweisen auf eine andere Studie, die gezeigt hat, dass Männer, die beide Erkrankungen haben, höhere Werte zeigen als Männer, die nur an Prostatitis oder nur an Parodontitis leiden (55).

Huang et al. (49) haben untersucht, ob eine klinisch beurteilte Parodontalerkrankung Einfluss auf die PSA-Konzentration bei Männern ohne Prostatakrebsdiagnose haben könnte. In ihrer Studie waren 1 263 Männer im Alter von  $\geq 40$  Jahren, die 2009-2010 an der National Health and Nutrition Examination Survey teilnahmen, enthalten. *„Messungen der Parodontalgesundheit und der Zahnzahl wurden verwendet, um die Schwere der Parodontalerkrankung (nein, mild, mäßig, schwer) ... zu definieren. Lineare und logistische Regressionen wurden verwendet, um den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parodontalerkrankung ... mit der PSA-Konzentration bzw. der erhöhten PSA zu schätzen.“* (ebd.)

Die Ergebnisse ihrer Studie besagen, dass Männer mit Parodontitis keine erhöhten PSA-Werte hatten. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass eine vorhandene Parodontalerkrankung die Spezifität von PSA nicht beeinflusst.

Mao et al. (50) haben in ihrer Studie die mögliche Korrelation zwischen Staging und Grading der Parodontitis und den PSA-Werten bei der älteren chinesischen Bevölkerung untersucht. *„Die Studie umfasste 996 Personen im Alter von  $\geq 55$  Jahren, die an routinemäßigen körperlichen Untersuchungen nach dem Ruhestand teilnahmen. ... Der Parodontalstatus wurde gemäß den Centers for Disease Control and Prevention und der Falldefinition der American Academy of Parodontology als keine, leichte mäßige oder schwere Parodontitis eingestuft. Blutproben, Mundgesundheitszustand und soziodemografische Merkmale wurden anhand von allgemeinen und oralen Untersuchungen und Fragebögen entnommen. Lineare und logistische Regressionen wurden verwendet, um die Korrelation zwischen dem Schweregrad der Parodontitis bzw. dem PSA-Spiegel zu schätzen.“* (ebd.) Ihre Ergebnisse zeigen, dass die PSA-Werte bei Männern mit Parodontitis signifikant höher sind als bei Männern ohne Parodontitis. Eine Korrelation zwischen der Schwere der Parodontitis und den PSA-Werten konnten die Autoren dieser Studie nicht finden.

Boyapati et al. (51) haben in ihrer Studie „100 Patienten mit chronischer Prostatitis, bei denen auch Parodontitis diagnostiziert wurde“, untersucht. Die Ergebnisse lauten: „Patienten mit mäßiger bis schwerer Prostatitis sowie Parodontitis hatten höhere PSA-Werte. Die klinischen Messwerte der Parodontalparameter waren bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prostatitis signifikant höher, was einen pathologischen Zusammenhang zwischen den oben genannten beiden zeigt.“ (ebd.)

In der vorliegenden Studie hatten die Probanden eine bestätigte Diagnose „chronische Parodontitis“ und keine urologischen Beschwerden. Es nahmen 52 Probanden im Alter von mind. 45 Jahren teil. Die Schwellenwerte für tPSA erhöhen sich mit dem steigenden Alter. Die Ergebnisse in dieser Studie zeigen keine Abweichung davon.

In beiden Studien – von Alwithanani et al. und der vorliegenden – wurde die Parodontitis behandelt und später der PSA-Wert erneut gemessen. Die Studie von Alwithanani zeigt, dass eine Senkung der PSA-Werte nach einer Parodontitisbehandlung bei Patienten, die am Anfang höhere PSA-Werte hatten ( $> 4$  ng/ml) größer ist als bei solchen mit niedrigeren Werten. In der vorliegenden Studie wurden die PSA-Werte vor und nach der Behandlung bei urologisch asymptomatischen Männern verglichen. Die durchführenden Doktorandinnen konnten in diesem Fall keinen statistisch signifikanten Unterschied der PSA-Werte vor und nach der Behandlung aufzeigen. Im Allgemeinen zeigen die Daten der Studie, dass Gesamt-PSA-Werte keinen signifikanten Unterschied nach der Therapie einer chronischen Parodontitis haben, der auf einen Zusammenhang mit patienten- oder parodontalbezogenen Daten zurückzuführen ist. Auch bei den Patienten mit einer Biopsie-Indikation aufgrund  $tPSA \geq 3.0$  ng/ml wurde kein signifikanter Unterschied in den Werten nach der Parodontitisbehandlung gefunden.

Das Fazit dieser beiden Studien ist, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen PSA und CP gibt, allerdings hat eine unbehandelte Parodontitis nur bei Männern mit urologischen Beschwerden einen nachweislichen Einfluss auf die PSA-Werte. Es sind weitere Studien notwendig, um die Mechanismen einer Auswirkung von CP auf PSA zu untersuchen, die auch asymptomatische Männer einschließen und welche die Aussagefähigkeit von PSA-Screenings verfeinern.

## 4.4 Parodontitis als entzündliches Geschehen

Chronische Parodontitis ist eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparats mit typischen Entzündungserscheinungen wie Rötung, Schwellung und eventuell Sekretion. Bleibt sie unbehandelt, können sich die Bakterien im ganzen Körper verbreiten und eine Auswirkung auf andere Organe haben. Chronische Parodontitis wurde bereits in Zusammenhang gebracht mit kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Lungenerkrankungen und Diabetes (56).

Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen chronischer Parodontitis und einer Erhöhung des allgemeinen Krebsrisikos bestätigt (57). Chronische Parodontitis erweist sich aber bei Nichtrauchern als irrelevant in Bezug auf ihr Prostatakrebsrisiko (58).

Dass eine unbehandelte chronische Parodontitis eine enorme Auswirkung auf den Körper hat, zumindest auf das Herz-Kreislauf-System, bestätigen mehrere Studien, die feststellen, dass eine CP im Zusammenhang mit erhöhten CRP-Werten steht (59; 60; 61). Bleibt die Parodontitis unentdeckt, kann das zu mehreren unnötigen Untersuchungen führen, um die Ursache für die erhöhten Werte zu finden. Obwohl viele entzündliche Krankheiten mittlerweile sowohl für Patienten als auch für Hausärzte leicht erkennbar sind, wird Parodontitis oft unterschätzt und das sogar in Zahnarztpraxen. Einige Studien zeigen, dass in den USA ungefähr die Hälfte der Population über 30 Jahren eine Parodontitis hat (62; 63). In Deutschland sind die Zahlen unter den jüngeren Erwachsenen ähnlich.

Eine chronische Parodontitis verläuft meistens schleichend und hat am Anfang keine großen Auswirkungen für die Patienten. Auch wenn die Erkrankung von Zahnärzten erkannt wird und eine Behandlung angeraten wird, wird die Behandlung oft aufgrund des Fehlens von akuten Beschwerden abgelehnt.

Bis vor kurzem haben sich die Krankenkassen an der Behandlung einer Parodontose nur in geringem Maße beteiligt, die Patienten mussten relativ hohe Kosten tragen. Im Jahr 2021 wurden die Richtlinien der Behandlung aktualisiert und neu angepasst, sodass jetzt die Patienten ein Recht auf langfristige Übernahme der Kosten haben. Ungeachtet aller Bemühungen der Zahnärztekammern und Zahnärzte, selbst eine leicht verständliche Aufklärung über das Krankheitsbild zu machen, erreicht diese Information viele Menschen nicht. Zahnfleischbluten wird immer noch sehr oft als mechanische Verletzung oder kurzfristige Entzündung, ohne Einsicht auf den allgemeinen Mund- und Hygienestatus, wahrgenommen.

Die Tatsache, dass Karies und Parodontitis infektiöse Erkrankungen und somit ansteckend sind, ist einem Großteil der Bevölkerung immer noch nicht bekannt.

#### **4.4.1 Therapie und Auswirkungen einer Parodontitis**

Im Folgenden werden die Gründe, die für eine Therapie der Parodontitis sprechen, kurz skizziert. Obwohl die Krankheit selbst nicht reversibel ist, da sich die bereits entstandenen Schäden, bspw. am Alveolarknochen, nicht zurückbilden, ist es wichtig, mit einer gezielten Therapie einer weiteren Verschlechterung des Zustands entgegenzuwirken.

Die Therapie einer Parodontitis bezweckt das Aufhalten der Ausbreitung dieser Krankheit und das Erreichen eines stabilen Zustands. Bei einer erfolgreichen Therapie werden der Knochenverlust und die Zahnbeweglichkeit gebremst oder im besten Fall sogar gestoppt. Ziel der Therapie ist die Genesung des Gewebes und eine Wiederherstellung der anatomischen und physiologischen Verhältnisse. Dies bedeutet Eliminierung der Blutung, Sondierung der Taschenaktivität, Reduktion der Sondierungstiefe und Stabilisierung der Zahnbeweglichkeit.

Es ist unumstritten, dass die Compliance (Mitarbeit) des Patienten unerlässlich für eine erfolgreiche Therapie ist. Eine ungenügende Aufklärung hat zur Folge, dass die Patienten die Ernsthaftigkeit ihrer Erkrankung nicht verstehen.

Da die Parodontitiserkrankungen im fortgeschrittenen Alter häufiger zu finden sind, bedeutet das auch, dass die Patienten oft Vorerkrankungen haben. Die enorme bakterielle Belastung durch eine unbehandelte Parodontitis kann bereits bei gesunden Menschen zu systemischen Komplikationen führen. Sind aber schon Vorerkrankungen bekannt, besonders Diabetes mellitus oder solche, die mit dem Herzen in Verbindung stehen, ist die Behandlung der Parodontitis sehr wichtig, um eine Verschlechterung des allgemeinen Zustandes des Patienten zu verhindern. Derzeit ist weiterhin davon auszugehen, dass Parodontitis als ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf bei Covid-19-Patienten betrachtet werden kann (40).

Die Therapie einer Parodontitiserkrankung hat mehrere Ziele: die bakterielle Belastung der Mundhöhle und somit für den ganzen Körper zu reduzieren, den Erhalt von Strukturen wie Alveolarknochen und Zähnen, die den anatomischen und physiologischen Verhältnissen dienen, und somit auch eine stabile Grundlage für eine, wenn später notwendig, gute prothetische Versorgung.

Die Therapie wird zunächst bei den Krankenkassen beantragt. Dies geschieht mittels Formularen, in denen die Untersuchungsergebnisse eingetragen sind. Nach einer Genehmigung findet das Aufklärungsgespräch statt. Danach erfolgen eine Mundhygieneunterweisung und die Therapie der pathologischen Taschen. Gegebenenfalls, bei einem schweren Verlauf der Erkrankung, müssen zusätzlich Antibiotika verschrieben werden. 3 bis 4 Monate nach der Therapie findet die Befundreevaluation statt – dabei werden fast alle Untersuchungen, die für die Beantragung der Therapie notwendig waren, nochmal durchgeführt, dokumentiert und mit dem ersten Befund verglichen. Danach werden wieder Zahnstein, Plaque und Konkremente entfernt.

Abhängig vom Grad steht dem Patienten eine unterschiedliche Anzahl von unterstützenden Therapien zu. Und je nach Anzahl der UPT sind auch gesetzlich die Abstände zwischen diesen vorgegeben. Die gesamte Therapie plus UPT dauert 2 Jahre.

Eine adäquate Mundhygiene ist ein unerlässlicher Teil einer erfolgreichen Therapie.

Die folgenden Bilder zeigen das Ausmaß einer Parodontitis trotz Beschwerdefreiheit. Das verdeutlicht die Problematik, warum chronische Parodontitis oft unentdeckt und unbehandelt bleibt, besonders bei Patienten, die unregelmäßig zum Zahnarzt gehen. Es ist sichtbar, was für Bakteriennischen sich in der Mundhöhle bilden können und somit eine Gefahr für weitere Komorbiditäten darstellen.



**Abbildung 13:** Dieses Bild zeigt eine moderate Parodontitis im Unterkiefer und eine fortgeschrittene Parodontitis im Oberkiefer mit vertikalen Knochen-  
einbrüchen im Molarenbereich sowie Para-Endo-Läsionen an den  
Zähnen 16 und 36. Das Bild ist von einem männlichen Patienten.



**Abbildung 14:** Dieses Bild zeigt eine fortgeschrittene schwere Parodontitis mit Zahn-  
verlust bei einem männlichen Patienten im Alter von 51 Jahren. Ein-  
deutig zu erkennen ist der massive Rückgang des Alveolarknochens  
im Oberkiefer.

#### 4.4.2 Wechselwirkungen PA und Krebs

In mehreren Studien wird seit Jahren untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Infektionen und einem Tumorgeschehen besteht. Es zeichnet sich ab, dass eine chronische Infektion die Entstehung von Tumoren fördert.

Die genauen Mechanismen, wie sich eine Infektion auf die Karzinogenese auswirkt, ist noch nicht ganz eindeutig (64; 65). Kundu und Surh vermuten, dass die Zytokine, die bei einer chronischen Infektion freigesetzt werden, die Entstehung oder das Wachstum eines Tumors beeinflussen können (66). Sie präsentieren mehrere entzündungsfördernde Mediatoren der Onkogenese und stellen dabei fest, dass diese auch ein Potenzial haben, in der Krebsprävention genutzt zu werden.

Meistens werden bakterielle Infektionen nicht als Ursache für eine Krebserkrankung betrachtet. Parsonnet (64) schreibt in seiner Publikation über den Zusammenhang zwischen den beiden. In-vivo-Daten sind inkonsequent. Allerdings ist das Bacterium *Helicobacter pylori* das erste Bakterium, bei dem nachgewiesen wurde, dass es Krebs verursacht (67; 68).

Parodontitis ist eine bakterielle Infektionserkrankung. Da sie auch eine der häufigsten Erkrankungen ist, wurden mehrere Studien durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Krebsrisiko zu erforschen. In einer Publikation aus dem Jahr 2017 werden mehreren Studien in Betracht gezogen und ausgewertet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es eine Verbindung zwischen Parodontitis und dem Krebsrisiko in der Mundhöhle, der Lunge und der Pankreas gibt (69).

Nwizu, Wactawski-Wende und Genco sagen in ihrem Review, dass Studien zur Krebsbekämpfung eine positive Verbindung zwischen Parodontitis und allgemeinem Krebsrisiko und einigen spezifischen Krebsarten feststellen. In ihrer Arbeit erforschen die Autoren die Rolle einer chronischen Entzündung als biologisch plausible Verknüpfung zwischen einer Parodontopathie und einem Krebsrisiko (70, s. 4.3.3).

Mehrere Studien bestätigen hauptsächlich einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Lungenkrebs, oft auch Tumoren im Kopf- und Nackenbereich sowie Ovarialkarzinomen und kolorektalen Tumoren (57; 71; 72; 73). Viele Studien, die eine Verbindung zwischen chronischer Parodontitis und Lungenkrebs beweisen, betrachten aber auch, dass zumindest ein Teil der Probanden Raucher sind. Rauchen ist ein enormes Risiko sowohl für Lungenkrebs als auch für Parodontitis. Es gibt unterschiedliche Meinungen, ob es zwischen den beiden Erkrankungen

tatsächlich eine Verknüpfung gibt oder sich die Ergebnisse durch den gemeinsamen Risikofaktor Rauchen begründen lassen.

#### **4.4.3 Entzündungsmechanismen als plausible Erklärung für den Zusammenhang zwischen CP und Krebsentstehung**

Entzündungen aktivieren das Immunsystem und verursachen eine Kaskade von Reaktionen, deren Zweck die Bekämpfung der Entzündung ist. Ist dieser Zweck nicht erreicht, reagiert der Körper mit weiteren Immunantworten, die zu einem Übermaß an Immunzellen führen.

Das Deutsche Ärzteblatt hat in einem Artikel von 2006 folgende Erklärung publiziert:

*„Die schwelenden Entzündungen im Körper lösen eine Kaskade von Reaktionen aus. Wie Harris berichtete, werden bioaktive Peptide aus Nervenzellen, Zytokine oder Rezeptormoleküle aktiviert, welche die mikrobiellen Erreger erkennen und bewirken, dass das Immunsystem Mastzellen und Leukozyten an den „Schadensort“ dirigiert. Dadurch komme es zu einer „Atmungsexplosion“ – also einer verstärkten Aufnahme von Sauerstoff, die letztlich dazu führe, dass verstärkt Radikale aus den Leukozyten freigesetzt und Makrophagen aktiviert werden. Diese Überproduktion von freien Radikalen wird als „oxidativer Stress“ bezeichnet. Die angriffslustigen Radikale attackieren die DNA im Zellkern.*

*Ferner beeinflussen sie das Zellwachstum und die Tumorausbreitung, indem sie Signalübertragungswege aktivieren. Potenzielle Krebsgene werden dadurch ebenfalls aktiviert. Somit ist die Anfälligkeit für Krebs nach Aussage von Harris „eine krankhafte Folge von bestimmten Entzündungen und dem damit verbundenen anhaltenden Stress durch freie Radikale sowie den daraus resultierenden DNA-Schäden“ (74).*

De Marzo et al. haben in ihrem Artikel sehr ausführlich die Rolle der Entzündung bei der Prostatakarzinogenese beschrieben und ihre These ähnelt sehr den Daten aus dem zuvor genannten Artikel (75).

In einer Studie von 2017 haben Yun, Lee und Yang festgestellt, dass systemische Entzündungsmarker in Verbindung mit erhöhten PSA-Spiegeln im Serum stehen, insbesondere das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis. Die Autoren stellen auch eine Verbindung zwischen diesem Verhältnis und dem Niveau der proinflammatorischen Zytokine her, die Zellschäden verursachen und DNA verletzen können. Verletzte DNA kann Krebs verursachen (76).

Hajishengallis und Chavakis (77) erklären in ihrem Artikel sehr ausführlich, was für Entzündungsreaktionen eine chronische Parodontitis hervorruft. Es werden Interleukine ausgeschüttet, hauptsächlich IL-1, IL-6, aber auch CRP- und Fibrinogen-Werte sind erhöht. Die Interleukine gehören zu der Gruppe der Zytokine. Die Zytokine wurden im oben zitierten Abschnitt als mögliche Verursacher der Krebsentstehung aufgrund einer chronischen Entzündung erwähnt. Hajishengallis und Chavakis beschreiben auch sehr detailliert die Wege, wie die Entzündungsmediatoren aus der Mundhöhle im Körper verbreitet werden können: *„Parodontitis-assoziierte systemische Entzündungen resultieren wahrscheinlich aus der hämatogenen Verbreitung von Parodontalbakterien oder dem Überlauf von Entzündungsmediatoren aus dem Parodontalgewebe in den Blutkreislauf. In dieser Hinsicht bedeckt das ulzerierte Epithel der parodontalen Taschen eine Oberfläche von 8-20 cm<sup>2</sup> und kann es Bakterien und ihren Produkten (z. B. Lipopolysaccharid (LPS) oder Proteasen) ermöglichen, den Kreislauf zu erreichen, was Bakteriämien verursacht, die bei Patienten mit Parodontitis dokumentiert sind. Entzündungen an extraoralen Stellen können auch durch oro-pharyngeale oder oro-digestive Translokation von parodontalen Bakterien induziert werden ...“* (ebd.)

Die oben beschriebenen Mechanismen stellen eine plausible biologische Erklärung für die Verknüpfung zwischen CP und Krebsrisiko dar. Die Bakterien der CP und ihre Produkte können über den Blutkreislauf theoretisch alle Organe erreichen.

In den beiden zuvor genannten Artikeln wird nochmals betont, was für eine Rolle für die mögliche Krebsentstehung Rauchen hat. Egal welche Krebsart, Rauchen und chronische Entzündungen erhöhen das Krebsrisiko deutlich.

#### **4.4.4 Prostatitis und Parodontitis – der Zusammenhang zwischen zwei Entzündungen**

Sowohl Prostatitis als auch Parodontitis gehören zu den häufigsten Entzündungen im menschlichen Körper. Schon lange wird spekuliert und untersucht, ob es einen Zusammenhang bzw. eine Wechselwirkung zwischen den beiden gibt.

Boyapati et al. (51) kommen zu folgenden Ergebnissen: *„Patienten mit mäßiger bis schwerer Prostatitis sowie Parodontitis hatten höhere PSA-Werte. Die klinischen Messwerte der Parodontalparameter waren bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prostatitis signifikant höher, was einen pathologischen Zusammenhang zwischen den oben genannten beiden zeigt.“* (ebd.)

Fu et al. (78) haben drei Kohorten untersucht: eine Kohorte mit Parodontitis, die behandelt wurde, eine Kohorte mit Parodontitis, die nicht behandelt wurde, und eine Kohorte ohne Diagnose als Kontrollgruppe. Die Schlussfolgerungen dieser Studie zeigen, dass trotz Behandlung die Patienten mit Parodontitis ein höheres Risiko hatten, eine Prostatitis zu entwickeln, als Patienten ohne Parodontitis.

Estemalik et al. (79) konnten den Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Prostatitis- und Parodontalerkrankungen durch das Vorhandensein ähnlicher bakterieller DNA sowohl in der Prostatasekretion als auch in der subgingivalen Zahnplaque derselben Person nachweisen.

In einem Artikel aus dem Jahr 2021 veröffentlichten Alluri et al. (80), dass sie Prostatektomie-Abschnitte von Männern für BPH-, Entzündungs- und Krebsbereiche identifiziert und für die Gewebebeschaffung markierten. Die Gewebe wurden einer DNA-Isolation und Analyse der mikrobiellen DNA und der gesamten bakteriellen Belastung für die folgenden Krankheitserreger unterzogen, darunter *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum subsp. fusiform*, *Tannerella forsythia* und *Campylobacter rectus*. Die Autoren fanden heraus, dass *Fusobacterium nucleatum* in der Prostata identifiziert wird, die Krebs, chronische Entzündungen wie Prostatitis und BPH beherbergen.

*Fusobacterium nucleatum* ist ein Teil der von Dr. Socransky (35) beschriebenen Komplexe von Parodontopathogenen und somit ein Erreger von Parodontitis.

## **4.5 Auswirkung von Rauchen auf Parodontitis und PSA-Wert**

Rauchen kann eine Parodontitis teilweise verschleiern oder vor dem untersuchenden Zahnarzt bzw. der untersuchenden Zahnärztin verstecken. Die Vasokonstriktion, verursacht durch Rauchen, führt dazu, dass eine Entzündung des Zahnfleisches am Anfang eventuell unbemerkt bleiben kann. Einige Studien zeigen, dass sogar nach einer kurzfristigen Rauchkarenz die BOP-Werte erhöht sind (81; 82). In Tabelle 8 ist ersichtlich, dass BOP bei Rauchern und Nichtrauchern fast gleich ausfällt. Allerdings haben Raucher eine größere Wahrscheinlichkeit, an einer schweren Parodontitis zu erkranken (83). Da die Anzeichen für eine chronische Parodontitis mit einem erhöhten BOP verbunden sind, kann man davon ausgehen, dass Rauchen die echten Werte des BOP versteckt bzw. täuscht.

Rauchen verschlimmert aber tatsächlich eine chronische Parodontitis. Typische Merkmale wie Taschensekretion, Furkationsbeteiligung oder auch Zahnverlust sind anhand der gesammelten Daten in der vorliegenden Studie bei Rauchern stärker vorhanden. Eine Studie aus 2019 besagt,

dass eine Rauchentwöhnung das Risiko von Zahnverlust mindert. Raucher, die aufgehört haben, haben ein genauso hohes Risiko für Zahnverlust wie Nichtraucher und damit ein niedrigeres im Vergleich zu Rauchern (84).

Eine Furkationsbeteiligung bei chronischer Parodontitis wird öfter bei Rauchern als bei Nichtrauchern gefunden (85). Eine Furkationsbeteiligung verschlechtert die Chancen auf Therapieerfolg. In den betroffenen Furkationen bilden sich Retentionsstellen für Bakterien, die sehr schwer zu erreichen und zu säubern sind. Somit liegen hier sehr gute Bedingungen für eine Kolonisierung durch Bakterien vor. Die absolute Gewissheit, dass eine Furkation während der Therapie gereinigt worden ist, ist nur „unter Sicht“ möglich, sprich einer chirurgischen Therapie im offenen Verfahren. Heutzutage geht die Tendenz aber eher zu einem geschlossenen Verfahren und bei Furkationsbeteiligung wird zusätzlich entweder Antibiotikum in Form von Tabletten verschrieben oder andere Mittel wie PerioChip oder Slow-release Antibiotikum (z. B. Ligosan) direkt in die betroffenen Stellen appliziert. Die meisten Patienten sind aufgrund der niedrigen Kosten bereit, Antibiotikum peroral zu sich zu nehmen. Hier ist die Erfolgsquote eher bedingt und es besteht die Gefahr, eine Antibiotikaresistenz aufzubauen (86). Lokal applizierte Mittel zur Reduktion des Biofilms in den pathologischen Taschen verbessern besonders bei Rauchern die Erfolgchancen der Therapie (87). Auch andere Faktoren, welche die Prognose verschlechtern, wie z. B. vertikale Knocheneinbrüche, können durch das Rauchen beeinflusst werden. Bei Rauchern ist das Risiko, dass solche vertikalen Knocheneinbrüche entstehen, hoch (88).

Eine Studie zur Untersuchung, ob und inwieweit eine Rauchentwöhnung einen Einfluss auf die Erfolgchancen einer Parodontistherapie hat, kam zu dem Ergebnis, dass sogar ein zeitlich begrenztes Aufhören leichte bis mäßig positive Effekte auf das Ergebnis haben kann (89). Rauchen erhöht das Risiko einer Parodontitis um 85 % (90).

Die Parodontitis wird genauso wie PSA in ihrem Entstehen und ihrer Schwere von mehreren Faktoren beeinflusst. Exogene Faktoren wie z. B. das Rauchen reduzieren das anfängliche Zahnfleischbluten – das Zeichen einer vorliegenden Entzündung – fälschlicherweise und das Rauchen erhöht das Entstehen einer Parodontopathie um das Mehrfache.

Sowohl bei der Parodontitis als auch bei den PSA-Werten spielt Rauchen eine Rolle. Es zeigt sich, dass PSA-Werte von Rauchern weniger Exaktheit bei der Beurteilung zum Vorliegen eines Karzinoms aufweisen (91). Weitere Studien deuten darauf hin, dass die PSA-Werte bei

Rauchern höher sind als bei Nichtrauchern (92; 93). Eine andere Studie aus 2012 zeigt widersprüchliche Ergebnisse zu den voranstehend zitierten Erkenntnissen – sie verdeutlicht, dass Raucher deutlich niedrigere %fPSA-Werte haben als ehemalige Raucher (94).

Obwohl sich die Ergebnisse widersprechen, bestätigen sämtliche Studien, dass Rauchen eine Auswirkung auf das PSA hat. Das ist auch ein Grund, eine gründliche Anamnese des Patienten zu erstellen, bevor eine weitere Untersuchung aufgrund des PSA-Screenings unternommen wird.

#### **4.6 PSA und chronische Parodontitis – Literaturreport und eigene Daten**

Eine Studie aus 2010 untersucht Patienten mit einer chronischen Prostatitis und einer chronischen Parodontitis, um zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen PSA-Werten und CP gibt. Das Ergebnis dieser Studie legt offen, dass Probanden, die eine milde oder schwere Prostatitis und einen klinischen Attachmentverlust  $>$  oder  $= 2.7$  mm haben, höhere PSA-Werte aufweisen als Probanden, die nur eine von diesen Erkrankungen haben (55).

Aufgrund der Ähnlichkeit von ätiopathogenetischen Faktoren zwischen Prostatitis und Parodontitis wurde in der Studie von Alwithanani (30) untersucht, ob eine Therapie der Parodontitis eine Auswirkung auf die Prostatitis hat. Diese Studie belegt, dass sich nach der Therapie der chronischen Parodontitis bei Probanden, die Symptome einer Prostatitis aufweisen, die Symptomatik verbessert und die PSA-Werte sinken. Obwohl die Mechanismen für dieses Phänomen unklar sind, weisen die Autoren der Studie darauf hin, dass chronische Parodontitis eventuell eine Entzündung oder eine Hyperplasie der Prostata mittels Zytokine stimuliert.

In der Studie wurden 27 Probanden einbezogen, die auffällige Befunde bei DRU oder erhöhte PSA-Werte ( $\geq 4$  ng/ml) und eine nachgewiesene Parodontitis hatten. Obwohl die parodontalen Werte sich nach der PA-Therapie verbesserten und der tPSA-Wert bei allen Probanden sank, war kein signifikanter Unterschied vor und nach der PA-Therapie nachweisbar. Allerdings wurde bei Männern mit tPSA ( $\geq 4$  ng/ml) eine signifikante Senkung des PSA-Werts registriert. Im Fazit sagen die Autoren, dass eine PA-Therapie die Symptome einer chronischen Prostatitis mildert und diese bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert absenkt (30).

Eine weitere Studie zeigt, dass Patienten mit einer moderaten bis starken Prostatitis und Parodontitis höhere PSA-Werte haben. Außerdem stellen die Autoren der Studie fest, dass die parodontalen Werte bei Patienten mit moderater oder schwerer Prostatitis höher bzw. schlechter sind (51). Die Autoren dieser Studie deuten die Ergebnisse als Hinweis darauf, dass ein Zusammenhang zwischen Prostatitis und Parodontitis vorhanden ist.

Catalona et al. nennen als erste die Obergrenze  $PSA \geq 4$  ng/ml als Indikation für eine Biopsie (95). Bis heute besteht zu einer klaren Empfehlung für eine Biopsie allerdings Unklarheit: ERSPC und PLCO empfehlen einen Cut-off-Wert von 3 ng/ml. In einem Report von IQWiG aus 2020 präsentieren die Forscher Ergebnisse, die zeigen, dass PSA-Tests bei Männern mit  $PSA\text{-Wert} \leq 4$  ng/ml von Nutzen für den Patienten sein können, für Patienten mit einem  $PSA\text{-Wert} \geq 4$  ng/ml konnte kein Nutzen bestätigt werden (96).

Eine allgemeine Empfehlung für PSA-Tests für jeden Mann über 45 Jahren in Deutschland gibt es nicht. Bis heute ist nicht klar definiert, ob der Nutzen oder der Schaden dieses Tumormarkers als Mittel zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms überwiegt. In einer Studie von 2009 gelangen die Autoren zu dem Schluss, dass PSA-Tests das Sterberisiko an Prostatakrebs um 20 % reduzieren, jedoch mit dem Risiko von Übertherapie und Überdiagnostik verbunden sind (97). Diese Unsicherheiten den Nutzen von PSA betreffend sind mit der Beeinflussbarkeit dieses Markers von diversen Faktoren begründet (s. o.).

Eindeutig ist, dass neben der Optimierung von Screening-Strategien, Redefinieren von PSA cut-offs und Untersuchungsintervallen zwingend auch die Faktoren untersucht werden müssen, die sich auf PSA auswirken, da somit unnötige Biopsien vermieden werden können. Bis heute sind lediglich einige Variablen bekannt, welche den Wert von PSA verfälschen können und als Indikation für eine Biopsie dienen (kürzlich erfolgte Ejakulation, mechanische Manipulationen und Harnwegsinfektionen). Dennoch, durch die große Zahl und Prävalenz von Störfaktoren, wie sie bei Männern fortgeschrittenen Alters auftreten wie z. B. Komorbiditäten, Arzneimittel und anderem, bleibt das Identifizieren weiterer solcher Störfaktoren herausfordernd.

Die meisten Studien über Parameter und Faktoren, die mit PSA interagieren, sind zumeist limitiert durch PSA-Untersuchungen, durchgeführt bei Männern mit Symptomen und nicht bei asymptomatischen Männern.

Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden für diese prospektive Studie zufällig ausgewählte Männer  $\geq 45$  Jahre als Probanden rekrutiert. Die Rekrutierung fand in den Zahnarzt-

praxen statt und wurde anhand des Alters und des Parodontalstatus gemacht. Das primäre Kriterium war das Vorliegen einer chronischen Parodontitis. Da die Probanden Stammpatienten der beiden Zahnarztpraxen waren, waren somit ausreichende Dokumentationen der pathologischen Taschen, festgestellte CP, vorherige PA-Behandlungen und Röntgenbilder vorhanden. Danach wurden die Probanden zu ihrem aktuellen Gesundheitsstatus befragt und allein diejenigen wurden rekrutiert, welche den Einschlusskriterien der Studie entsprachen. Keiner der Probanden verfügte über eine urologische Vorgeschichte. Manche der Patienten hatten in der Vergangenheit bereits ihren PSA-Wert untersuchen lassen, keiner von den Probanden meldete erhöhte PSA-Werte oder urologische Beschwerden.

In der vorliegenden Studie konnten die beiden durchführenden Doktorandinnen letztlich keine Hinweise finden, dass eine Parodontitis-Therapie signifikant reduzierende Auswirkungen auf die tPSA- und fPSA-Werte hat. Im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Männern mit einer symptomatischen Prostatitis deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine PA-Therapie keine reduzierende Auswirkung auf die PSA-Werte bei asymptomatischen Männern hat. Somit hat eine CP keinen Einfluss auf die Höhe des PSA-Werts und kann als beeinflussender Faktor für eine PSA-Wert-Erhöhung bezüglich Prostatakrebs wohl ausgeschlossen werden. Wenn sogar eine eventuelle Erhöhung der Werte im Verlauf der Behandlung festgestellt werden konnte, so ist dafür nach anderen Faktoren zu suchen. Möglicherweise ist hier ein dynamischer PSA-Verlauf im Rahmen des Alterns oder – wahrscheinlicher – im Rahmen von entzündlichen Prozessen der Prostata in Betracht zu ziehen.

Die vorliegende Studie ist eine von wenigen, die prospektiv asymptomatische Teilnehmer miteinschließt, um epidemiologisch-relevante Störfaktoren mit Einfluss auf die PSA-Werte wie z. B. chronische Parodontitis zu erforschen. Auch wenn keine dentalen Parameter als signifikante Störfaktoren identifiziert werden konnten, verbessert dieses Ergebnis weiterhin die Personalisierung des PSA-Screenings.

Der PSA-Serumspiegel hängt von vielen Faktoren ab. Im steigenden Alter erhöhen sich die Werte. Aber auch eine Prostataentzündung oder benigne Hyperplasie können zu erhöhten Werten führen. Sogar mechanische Reizungen wie DRU oder Radfahren sowie Geschlechtsverkehr können die Werte verändern. Unklar ist noch, welche anderen externen oder internen Faktoren sich auf PSA-Werte auswirken. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Rauchen und PSA ermittelt, allerdings sind die Wirkungsmechanismen zwischen den beiden noch nicht geklärt und müssen weiter erforscht werden.

Es liegen Hinweise vor, dass chronische Entzündungen die Entstehung von Tumoren fördern können. Da Parodontitis eine der häufigsten chronischen Entzündung ist, existieren viele Studien, die eine Verbindung zwischen Parodontitis und Onkogenese ermitteln. Eine chronische Parodontitis erhöht das allgemeine Krebsrisiko und besonders das Risiko für gewisse Krebsarten. Bis jetzt wurden keine eindeutigen Hinweise nachgewiesen, dass es eine Verbindung zwischen chronischer Parodontitis und Prostatakrebs gibt. Das Thema ist äußerst spannend und herausfordernd, besonders um neue Erkenntnisse über Einflussfaktoren zu gewinnen, die PSA-Werte verändern. Solches Wissen ist der Weg zu einer Optimierung des PSA-Screenings und zur Vermeidung von Übertherapien.

Die meisten Studien, die chronische Parodontitis als Störfaktor für PSA erforschen, schließen Männer mit symptomatischen Beschwerden ein. Diese Studien zeigen, dass eine CP-Therapie oft zu einer Linderung bzw. Verbesserung der Beschwerden führt. Eine Studie gelangte zu der Schlussfolgerung, dass eine Parodontitistherapie nicht nur die Beschwerden verbessert, sondern ebenfalls die PSA-Werte im Serum von Männern senkt, die vorher hohe Werte hatten.

Im Mai 2022 veröffentlichten chinesische Wissenschaftler einen Artikel über eine mögliche Korrelation zwischen Parodontitis und PSA. In ihrer Studie untersuchten Mao et al. fast 1 000 asymptomatische Probanden. Diese wurden zufällig bei Kontrolluntersuchungen ausgewählt und rekrutiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen: *„In Bezug auf die Korrelation zwischen Parodontitis und PSA hatten Personen mit Parodontitis höhere Gesamt-PSA-Werte als Personen ohne Parodontitis, unabhängig von Schweregrad und möglichen Störfaktoren.“* (50)

Noch einmal wird die Hypothese bestätigt, dass Parodontitis eine Auswirkung auf den PSA-Wert hat. Leider ist der Mechanismus dahinter immer noch nicht bekannt und daher ist die Bedeutung dieser Erkenntnis eher gering. Es braucht definitiv weitere Studien, die asymptomatische Probanden miteinbeziehen.

Auch wenn diverse Studien einen Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und speziell zwischen chronischer Parodontitis und dem allgemeinen Krebsrisiko nachweisen konnten, haben die meisten Studien keine Verbindung zur Bildung von Prostatakarzinomen nachgewiesen. Die Wissenschaft ist sehr daran interessiert, weiterhin den Einfluss von Parodontitis auf die Krebsentstehung zu erforschen, weil solche Erkenntnisse für die Krebsprävention genutzt werden oder auch das Krebsrisiko durch eine Therapie senken könnten.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von CP auf die PSA-Werte in asymptomatischen Männern prospektiv analysiert, um einen potenziellen Effekt dieser Erkrankung auf den als Früherkennungsmittel für PC eingesetzten Test zu untersuchen. Angesichts der Tatsache, dass Parodontitis oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden kann, wäre ein Zusammenhang zwischen CP und PSA-Werten von großer Bedeutung für die Früherkennung von PC. In dem untersuchten kleinen Probandenkollektiv konnte kein Einfluss von CP auf die tPSA- und fPSA-Werte in asymptomatischen Männern festgestellt werden. Die CP konnte in dieser Studie als Faktor, welcher das PSA-Screening in asymptomatischen Männern beeinflusst, ausgeschlossen werden. Vielmehr scheint Rauchen eine negative Rolle beim PC-Screening zu spielen, dies bedarf allerdings weiterer Untersuchungen.

## 5 Zusammenfassung

PSA ist immer noch ein wichtiges Instrument – sowohl zum Diagnostizieren als auch zur Überwachung (active surveillance) von Prostatakrebs. Allerdings sind PSA-Werte oft erhöht, ohne dass ein Krebsgeschehen vorliegt. Eine Entzündung oder mechanische Reizung sind bekannte Faktoren, welche die PSA-Werte fälschlicherweise erhöhen können. Vor kurzem belegte eine Studie die Verbindung zwischen chronischer Parodontitis und erhöhten PSA-Werten. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand in der Untersuchung, inwieweit Parodontitis sich auf die PSA-Werte vor und nach der Therapie auswirkt.

Es wurden 52 asymptotische Männer (durchschnittliches Alter 56 Jahre) in zwei Zahnarztpraxen rekrutiert. Die Blutwerte von tPSA, fPSA und %PSA wurden vor und nach der Therapie der CP bestimmt.

Die vorliegenden Daten mit Stand vor und nach der Therapie wurden paarweise verglichen.

Der durchschnittliche tPSA-Wert war 1.3 ng/ml ( $\pm$  1.9 ng/ml); lediglich 4 Patienten hatten tPSA-Werte über dem ERSPC cut-off ( $\geq$  3.0 ng/ml).

Die PSA-Werte korrelierten linear ansteigend mit dem Alter der Patienten: tPSA ( $R^2=0.19$ ,  $p=0.001$ ) und fPSA ( $R^2=0.18$ ,  $p=0.002$ ). Zu Beginn der Studie waren die tPSA-Werte von Rauchern signifikant niedriger als die von Nichtrauchern (0.7 ng/ml  $\pm$  0.6 vs. 1.9 ng/ml  $\pm$  2.4,  $p=0.001$ ). Dies bestätigte sich auch bei den fPSA-Werten (0.2 ng/ml  $\pm$  0.1 vs. 0.4 ng/ml  $\pm$  0.5,  $p=0.007$ ), wohingegen für den %PSA kein Unterschied gefunden wurde. Nach einer Einteilung nach Alter blieben die tPSA- und fPSA-Werte von Rauchern signifikant niedriger als die von Nichtrauchern ( $p < 0.05$ ). Es existierten keine anderen patientenbezogenen Faktoren wie z. B. Komorbiditäten (Diabetes), die einen Einfluss auf die PSA-Werte zeigten. In einer weiteren Subanalyse trat das frühere Einsetzen einer chronischen Parodontitis öfter bei Rauchern als bei Nichtrauchern auf (durchschn. Alter Raucher zu Nichtraucher: 53.2  $\pm$  5.8 vs. 58.6  $\pm$  8.3 Jahre,  $p=0.003$ ). Keiner der am Anfang gemessenen parodontal bezogenen Parameter zeigte Einfluss auf die tPSA-Werte.

Die PSA-Bestimmung vor und nach der Therapie einer CP ließ keine signifikanten Unterschiede in tPSA, fPSA oder %PSA erkennen.

Bei den 4 Patienten mit einer Biopsie-Indikation gab es keinen signifikanten Unterschied in den PSA-Werten nach einer CP-Therapie.

Die Daten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie zeigen keine Auswirkung einer chronischen Parodontitis auf den PSA-Wert. Die chronische Parodontitis als Einflussfaktor auf den PSA-Wert muss bei der Vorsorge eines Prostatakarzinoms nicht als störender Einflussfaktor angenommen werden.

Um diese Daten zu bestätigen, sind weitere Studien mit gesunden Probanden notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1) HAUTMANN, GSCHWEND: UROLOGIE 5. AUFLAGE, 2014 (LEHRBUCH)
- 2) AUMÜLLER G.: ANATOMIE. 208 TABELLEN. STUTTGART: THIEME; 2007
- 3) BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT: Krebs. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/krebs.html>. Bundesgesundheitsministerium, Krebs, Zugriff: 09.02.2023, Stand: 14. Oktober 2022
- 4) ROBERT KOCH-INSTITUT: Prostatakrebs. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html)  
Zugriff: 09.02.2023, DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 Stand: 30.09.2022
- 5) STEINBERG, G.D., CARTER, B.S., BEATY, T.H., CHILDS, B., WALSH, P.C.: Family history and the risk of prostate cancer, published in *The Prostate*, 1990, Seite 337-347, DOI: 10.1002/pros.2990170409
- 6) SHIMIZU, H., ROSS, R., BERNSTEIN, L.: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British Journal of Cancer* 63, 963–966 (1991), DOI: 10.1038/bjc.1991.210
- 7) Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Einfluss von Ernährung und Ernährung auf Prostatakrebs. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 20;21(4):1447. doi: 10.3390/ijms21041447. PMID: 32093338; PMCID: PMC7073095.
- 8) WATTS EL, PEREZ-CORNAGO A, FENSOM GK, SMITH-BYRNE K, NOOR U, ANDREWS CD, GUNTER MJ, HOLMES MV, MARTIN RM, TSILIDIS KK, ALBANES D, BARRICARTE A, BUENO-DE-MESQUITA B, CHEN C, COHN BA, DIMOU NL, FERRUCCI L, FLICKER L, FREEDMAN ND, GILES GG, GIOVANNUCCI EL, GOODMAN GE, HAIMAN CA, HANKEY GJ, HUANG J, HUANG WY, HURWITZ LM, KAAKS R, KNEKT P, KUBO T, LANGSETH H, LAUGHLIN G, LE MARCHAND L, LUOSTARINEN T, MACINNIS RJ, MÄENPÄÄ HO, MÄNNISTÖ S, METTER EJ, MIKAMI K, MUCCI LA, OLSEN AW, OZASA K, PALLI D, PENNEY KL, PLATZ EA, RISSANEN H, SAWADA N, SCHENK JM, STATTIN P, TAMAKOSHI A, THYSELL E, TSAI CJ, TSUGANE S, VATTEN L, WEIDERPASS E, WEINSTEIN SJ, WILKENS LR, YEAP BB; PRACTICAL CONSORTIUM; CRUK; BPC3; CAPS; PEGASUS; ALLEN NE, KEY TJ, TRAVIS RC. Circulating free testosterone and risk of aggressive prostate cancer: Prospective and Mendelian randomisation analyses in international consortia. *Int J Cancer.* 2022 Oct 1;151(7):1033-1046. doi: 10.1002/ijc.34116. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35579976; PMCID: PMC7613289.
- 9) ROBERT KOCH-INSTITUT: Krebs in Deutschland [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c61\\_prostata.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile) (Seite 98) [Zugriff: 11.01.2024]
- 10) WAGENLEHNER FM, ELKAHWAJI JE, ALGABA F, BJERKLUND-JOHANSEN T, NABER KG, HARTUNG R, WEIDNER W. Die Rolle von Entzündungen und Infektionen bei der Pathogenese des Prostatakarzinoms. *BJU Int.* 2007 Okt;100(4):733-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07091.x. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17662075.
- 11) ZUCKER LM. Entzündung und Prostatakrebs. *Kann J Urol.* 2006 Feb;13 Suppl 1:46-7. PMID: 16526982.

- 12) VILLERS, A., MCNEAL, J.E., REDWINE, E.A., FREIHA, F.S., STAMEY, T.A.: The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma, *The Journal of Urology* 01.09.1989, Seiten 763-768, DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38881-X
- 13) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Zugriff: 13.05.2022]
- 14) MARGREITER, M., SHARIAT, S.F. (2015). Prostatitis. In: MICHEL, M., THÜROFF, J., JANETSCHKEK, G., WIRTH, M. (eds) *Die Urologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-41168-7\\_145-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-41168-7_145-1)
- 15) <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/multimedia/table/nih-consensus-classification-system-f%C3%BCr-prostatitis> [Zugriff: 112.02.2024]
- 16) TERRONE C, POGGIO M, BOLLITO E, CRACCO CM, SCARPA RM. Prostatitis asintomatica: una frequente causa di elevazione del PSA [Asymptomatische Prostatitis: eine häufige Ursache für die Erhöhung der PSA]. *Recenti Prog Med*. 2005 Jul-Aug;96(7-8):365-9. Italienisch. PMID: 16209120.
- 17) POTTS JM. Prospective Identifizierung der Prostatitis der Kategorie IV des National Institutes of Health bei Männern mit erhöhtem prostataspezifischem Antigen. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1550-3. PMID: 11025702.
- 18) LOEB S, GASHTI SN, CATALONA WJ. Ausschluss von Entzündungen bei der Differenzialdiagnose eines erhöhten prostataspezifischen Antigens (PSA). *Urol Oncol*. 2009 Jan-Feb;27(1):64-6. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.04.002. PMID: 19111800.
- 19) ABLIN, R.J., BRONSON, P., SOANES, W.A., WITEBSKY, E.: Gewebe- und artspezifische Antigene von normalem menschlichem Prostatagewebe, *Journal of Immunology*, 1. Juni 1970, 104 (6) 1329–1339 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.104.6.1329>
- 20) FENTON, J.J., WEYRICH, M.S., DURBIN, S., ET AL.: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 May. (Evidence Synthesis, No. 154.): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/> [Zugriff: 09.02.2023]
- 21) USPSTF: Prostate Cancer: Screening in: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/prostate-cancer-screening> [Zugriff: 09.02.2023] Stand 08.05.2018
- 22) MELCHIOR, A.: PCA-Früherkennung : der PSA-Wert in der Praxis, *TumorDiagnostik & Therapie* 2017; 38(09): 553-556 DOI: 10.1055/s-0043-119227
- 23) NADLER RB, HUMPHREY PA, SMITH DS, CATALONA WJ, RATLIFF TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*.1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13. doi: 10.1097/00005392-199508000-00023. PMID: 7541857.

- 24) Rezidiv des Prostakarzinoms – Diagnose und Behandlung; <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/behandlung-im-fortgeschrittenen-stadium/rezidiv-des-prost.html>; Autor: Dr. rer. nat. JOHANNA HEUVELING [Zugriff: 12.02.2024]
- 25) FICHTNER J. Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie [PSA-Wiederauftreten nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie]. *Urologe A*. 2006 Okt;45(10):1255-6, 1258-9. Deutsch. doi: 10.1007/s00120-006-1208-2. PMID: 17006700.
- 26) ROBERTS SG, BLUTE ML, BERGSTRALH EJ, SLEZAK JM, ZINCKE H. PSA verdoppelt die Zeit als Prädiktor für das klinische Fortschreiten nach biochemischem Versagen nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakrebs. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jun;76(6):576-81. doi: 10.4065/76.6.576. PMID: 11393495.
- 27) CATALONA, W.J., PARTIN, A.W., SLAWIN, K.M., ET AL.: Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542–1547. DOI:10.1001/jama.279.19.1542
- 28) THIEL, R., PEARSON, J. D., CARTER, H. B.: PSA-Velocity bei Prostataerkrankungen. *Aktuelle Urologie* 1998; 29(1): 19-23, DOI: 10.1055/s-2008-1065255
- 29) CARTER, H.B., PEARSON, J.D.: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urologic Clinics of North America*. 1993 Nov; 20 (4):665-70. PMID: 7505974.
- 30) ALWITHANANI ET AL.: Periodontal Treatment Improves Prostate Symptoms and Lowers Serum PSA in Men with High PSA and Chronic Periodontitis. In: *Dentistry* 2015, 5:3, DOI: 10.4172/2161-1122.1000284
- 31) HELLWIG, E., KLIMEK, J., ATTIN, T.: Einführung in die Zahnerhaltung, 4. Auflage, Verlag: Urban & Fischer in Elsevier, 2007
- 32) BIRADAR, B., DEVI, P.: Quorum sensing in plaque biofilms: challenges and future prospects. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2011 Nov 1;12 (6):479-85. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1080. PMID: 22269240.
- 33) GUO L, HE X, SHI W. Intercellular communications in multispecies oral microbial communities. *Front Microbiol*. 2014 Jul 1;5:328. doi: 10.3389/fmicb.2014.00328. PMID: 25071741; PMCID: PMC4076886.
- 34) WANG, B.Y., ALVAREZ, P., HONG, J. AND KURAMITSU, H.K. (2011), Periodontal pathogens interfere with quorum-sensing-dependent virulence properties in *Streptococcus mutans*. *Journal of Periodontal Research*, 46: 105-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01319.x>
- 35) SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D., CUGINI, M.A., SMITH, C., KENT, R.L. JR.: Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998 Feb;25(2):134-44. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PMID: 9495612.
- 36) EMRICH, L.J., SHLOSSMAN, M., GENCO, R.J.: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*. 1991 Feb;62(2):123-31. DOI: 10.1902/jop.1991.62.2.123. PMID: 2027060.

- 37) SALVI, G.E., CAROLLO-BITTEL, B., LANG, N.P.: Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008 Sep;35 (8 Suppl):398-409. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01282.x. PMID: 18724865.
- 38) HOLMLUND, A., HOLM, G., LIND, L.: Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *Journal of Clinical Periodontology*. 2006 Jul;77(7):1173-8. DOI: 10.1902/jop.2006.050233. PMID: 16805679.
- 39) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Herausgeber Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Körperschaft des öffentlichen Rechts; Bundeszahnärztekammer – Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Zahnärztekammern e.V. (BZÄK) [Zugriff: 06.01.23]
- 40) MAROUF, N., CAI, W., SAID, K.N., DAAS, H., DIAB, H., CHINTA, V.R., HSSAIN, A.A., NICOLAU, B., SANZ, M., TAMIMI, F.: Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021 Apr;48(4):483-491. DOI: 10.1111/jcpe.13435. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33527378; PMCID: PMC8014679.
- 41) EKE, P.I., PAGE, R.C., WIE, L., THORNTON-EVANS, G., GENCO, R.J.: Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012 Dec; 83 (12):1449-54. DOI: 10.1902/jop.2012.110664. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22420873; PMCID: PMC6005373
- 42) Immulite 2000 Immunoassay-Analyseautomat Bedienerhandbuch, Ausgabe G Datum: Juni 2007
- 43) LANG, N.P., TONETTI, M.S.: Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*. 2003;1(1):7-16. PMID: 15643744.
- 44) TERVONEN, T., KNUUTTILA, M.: Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Apr;61(4):346-9. DOI: 10.1016/0030-4220(86)90417-2. PMID: 3458146.
- 45) SEPPÄLÄ, B., SEPPÄLÄ, M., AINAMO, J.: A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease, 1993 DOI: 10.1111/j.1600-051X.1993.tb00338.x, Published in *Journal of Clinical Periodontology*
- 46) VAN DER SLUIJS, M., VAN DER SLUIJS, E., VAN DER WEIJDEN, F., SLOT, D.E.: The effect on clinical parameters of periodontal inflammation following non-surgical periodontal therapy with ultrasonics and chemotherapeutic cooling solutions: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016 Dec;43(12):1074-1085. DOI: 10.1111/jcpe.12613. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27509308.
- 47) VARONI, E., TARCE, M., LODI, G., CARRASSI, A.: Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatol*. 2012 Sep;61(9):399-419. PMID: 22976567.
- 48) THOMAS, L.: Labor und Diagnose. TH Books-Verlagsgesellschaft. 6. Auflage 2005: 1342 - 1351

- 49) HUANG Y., MICHAUD D.S., LU J., CARTER H.B., PLATZ E.A.: Der Zusammenhang zwischen klinisch festgestellter Parodontitis und prostataspezifischer Antigenkonzentration bei Männern ohne Prostatakrebs: die 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Krebs Verursacht Kontrolle*. 2019 Dez;30(12):1293-1300. doi: 10.1007/s10552-019-01238-3. Epub 2019 21. Oktober PMID: 31637561; PMCID: PMC6858585.
- 50) MAO, M., ZHU, H., XIE, Y. ET AL. Korrelation zwischen Parodontitis und prostataspezifischen Antigenspiegeln in der älteren chinesischen männlichen Bevölkerung. *BMC Mundgesundheits* 22, 163 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02171-9>
- 51) BOYAPATI, R., SWARNA, C., DEVULAPALLI, N., SANIVARAPU, S., KATURI, K.K., KOLAPARTHY, L.: Unveiling the Link between Prostatitis and Periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2018 Oct-Dec;9(4):524-529. DOI: 10.4103/ccd.ccd\_746\_18. PMID: 31772457; PMCID: PMC6868634.
- 52) FLESHNER, K., CARLSSON, S.V., ROOBOL, M.J.: The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017 Jan;14(1):26-37. DOI: 10.1038/nrurol.2016.251. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27995937; PMCID: PMC5341610.
- 53) ELZANATY, S., REZANEZHAD, B., BORGQUIST, R.: Association between PSA Levels and Biomarkers of Subclinical Systemic Inflammation in Middle-Aged Healthy Men from the General Population. *Curr Urol*. 2016 Oct;9(3):148-152. DOI: 10.1159/000442870. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27867333; PMCID: PMC5109963.
- 54) BRYANT RJ, LILJA H. Emerging PSA-based tests to improve screening. *Urol Clin North Am*. 2014 May;41(2):267-76. doi: 10.1016/j.ucl.2014.01.003. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24725489; PMCID: PMC3989548.
- 55) JOSHI, N., BISSADA, N.F., BODNER, D., MACLENNAN, G.T., NARENDRAN, S., JUREVIC, R., SKILLICORN, R.: Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. *Journal of Periodontology*. 2010 Jun;81(6):864-9. DOI: 10.1902/jop.2010.090646. PMID: 20450358.
- 56) PIHLSTROM, B.L., MICHALOWICZ, B.S., JOHNSON, N.W.: Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8. PMID: 16298220.
- 57) MICHAUD, D.S., LIU, Y., MEYER, M., GIOVANNUCCI, E., JOSHIPURA, K.: Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Jun;9(6):550-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70106-2. Epub 2008 May 5. PMID: 18462995; PMCID: PMC2601530.
- 58) MICHAUD, D.S., KELSEY, K.T., PAPATHANASIOU, E., GENCO, C.A., GIOVANNUCCI, E.: Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):941-7. DOI: 10.1093/annonc/mdw028. Epub 2016 Jan 24. PMID: 26811350; PMCID: PMC4843185.
- 59) PITIPHAT, W., SAVETSILP, W., WARA-ASWAPATI, N.: C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *Journal of Clinical Periodontology* 2008 Feb;35(2):120-5. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2007.01179.x. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18081858

- 60) NOACK, B., GENCO, R.J., TREVISAN, M., GROSSI, S., ZAMBON, J.J., DE NARDIN, E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1221-7. DOI: 10.1902/jop.2000.72.9.1221. PMID: 11577954.
- 61) LINDEN, G.J., MCCLEAN, K., YOUNG, I., EVANS, A., KEE, F.: Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2008 Sep;35(9):741-7. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01288.x. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18647204.
- 62) ALBANDAR, J.M: Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. *Journal of Clinical Periodontology* 2011 Mar;82(3):337-41. DOI: 10.1902/jop.2011.100638. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21214340.
- 63) ALBANDAR, J.M., BRUNELLE, J.A., KINGMAN, A.: Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Clinical Periodontology* 1999 Jan;70(1):13-29. DOI: 10.1902/jop.1999.70.1.13. Erratum in: *Journal of Clinical Periodontology* 1999 Mar;70(3):351. PMID: 10052767
- 64) PARSONNET, J.: Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect.* 1995 Nov;103 Suppl 8(Suppl 8):263-8. DOI: 10.1289/ehp.95103s8263. Erratum in: *Environ Health Perspect* 1996 May;104 Suppl 3:followi. PMID: 8741796; PMCID: PMC1518971.
- 65) ONO, M: MOLECULAR LINKS BETWEEN TUMOR ANGIOGENESIS AND INFLAMMATION: INFLAMMATORY STIMULI OF MACROPHAGES AND CANCER CELLS AS TARGETS FOR THERAPEUTIC STRATEGY. *CANCER SCI.* 2008 AUG;99(8):1501-6. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00853.x. PMID: 18754859.
- 66) KUNDU, J.K., SURH, Y.J.: INFLAMMATION: GEARING THE JOURNEY TO CANCER. *MUTAT RES.* 2008 JUL-AUG;659(1-2):15-30. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.03.002. EPUB 2008 MAR 16. PMID: 18485806.
- 67) CROWE, S.E.: HELICOBACTER INFECTION, CHRONIC INFLAMMATION, AND THE DEVELOPMENT OF MALIGNANCY. *CURR OPIN GASTROENTEROL.* 2005 JAN;21(1):32-8. PMID: 15687882.
- 68) PLUMMER, M., FRANCESCHI, S., VIGNAT, J., FORMAN, D., DE MARTEL, C.: GLOBAL BURDEN OF GASTRIC CANCER ATTRIBUTABLE TO HELICOBACTER PYLORI. *INT JOURNAL OF CANCER.* 2015 JAN 15;136(2):487-90. DOI: 10.1002/ijc.28999. EPUB 2014 JUN 11. PMID: 24889903.
- 69) MICHAUD, D.S., FU, Z., SHI, J., CHUNG, M.: PERIODONTAL DISEASE, TOOTH LOSS, AND CANCER RISK. *EPIDEMIOL REV.* 2017 JAN 1;39(1):49-58. DOI: 10.1093/epirev/mxx006. PMID: 28449041; PMCID: PMC5868279.
- 70) NWIZU, N., WACTAWSKI-WENDE, J., GENCO, R.J: PERIODONTAL DISEASE AND CANCER: EPIDEMIOLOGIC STUDIES AND POSSIBLE MECHANISMS. *PERIODONTOL 2000.* 2020 JUN;83(1):213-233. DOI: 10.1111/prd.12329. PMID: 32385885; PMCID: PMC7328760.
- 71) MICHAUD, D.S., LU, J., PEACOCK-VILLADA, A.Y., BARBER, J.R., JOSHU, C.E., PRIZMENT, A.E., BECK, J.D., OFFENBACHER, S., PLATZ, E.A.: PERIODONTAL DISEASE ASSESSED USING CLINICAL DENTAL MEASUREMENTS AND CANCER RISK IN THE ARIC

- STUDY. J. NATL CANCER INSTITUTE 2018 AUG 1;110(8):843-854. DOI: 10.1093/JNCI/DJX278. PMID: 29342298; PMCID: PMC6093423.
- 72) HIRAKI, A., MATSUO, K., SUZUKI, T., KAWASE, T., TAJIMA, K.: TEETH LOSS AND RISK OF CANCER AT 14 COMMON SITES IN JAPANESE. *CANCER EPIDEMIOLOGICAL BIOMARKERS PREVENTION*. 2008 MAY;17(5):1222-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2761. PMID: 18483345
- 73) HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., WEISS, N.S.: AN EXPLORATION OF THE PERIODONTITIS-CANCER ASSOCIATION. *ANNALS OF EPIDEMIOLOGY*. 2003 MAY;13(5):312-6. DOI: 10.1016/s1047-2797(02)00425-8. PMID: 12821269.
- 74) MEDIZINREPORT, ONKOLOGIE: WIE CHRONISCHE ENTZÜNDUNGEN ZU KREBSERKRANKUNGEN FÜHREN; *DTSCH ARZTEBL* 2006; 103(10): A-592 / B-512 / C-492 [ZUGRIFF: 03.01.2024]; [HTTPS://WWW.AERZTEBLATT.DE/ARCHIV/50481/ONKOLOGIE-WIE-CHRONISCHE-ENTZÜNDUNGEN-ZU-KREBSERKRANKUNGEN-FÜHREN](https://www.aerzteblatt.de/archiv/50481/ONKOLOGIE-WIE-CHRONISCHE-ENTZÜNDUNGEN-ZU-KREBSERKRANKUNGEN-FÜHREN)
- 75) DE MARZO AM, PLATZ EA, SUTCLIFFE S, XU J, GRÖNBERG H, DRAKE CG, NAKAI Y, ISAACS WB, NELSON WG. INFLAMMATION IN PROSTATE CARCINOGENESIS. *NAT REV CANCER*. 2007 APR;7(4):256-69. DOI: 10.1038/nrc2090. PMID: 17384581; PMCID: PMC3552388.
- 76) YUN J, LEE H, YANG W. ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION AND SERUM PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN A HEALTHY KOREAN POPULATION. *TURK J UROL*. 2017 SEP;43(3):284-288. DOI: 10.5152/tud.2017.25901. EPUB 2017 AUG 1. PMID: 28861299; PMCID: PMC5562246.
- 77) HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. LOCAL AND SYSTEMIC MECHANISMS LINKING PERIODONTAL DISEASE AND INFLAMMATORY COMORBIDITIES. *NAT REV IMMUNOL*. 2021 JUL;21(7):426-440. DOI: 10.1038/s41577-020-00488-6. EPUB 2021 JAN 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.
- 78) FU E., CHENG C.M., CHUNG C.H., LEE W.C., CHEN W.L., SUN G.H., CHIEN W.C.: ASSOZIATION VON CHRONISCHER PARODONTITIS MIT PROSTATAHYPERPLASIE UND PROSTATITIS: EINE BEVÖLKERUNGSBASIERTE KOHORTENSTUDIE IN TAIWAN. *J PERIODONTOL*. 2021 JAN;92(1):72-86. DOI: 10.1002/JPER.19-0706. EPUB 2020 22. AUGUST. PMID: 32627845.
- 79) ESTEMALIK J., DEMKO C., BISSADA N.F., JOSHI N., BODNER D., SHANKAR E., GUPTA S.: GLEICHZEITIGER NACHWEIS VON ORALEN KRANKHEITSERREGERN IN SUBGINGIVALEN PLAQUE UND PROSTATAFÜSSIGKEIT BEI MÄNNERN MIT PARODONTAL- UND PROSTATAEKRANKUNGEN. *J PERIODONTOL*. 2017 SEP;88(9):823-829. DOI: 10.1902/JOP.2017.160477. EPUB 2017 26. MAI PMID: 28548883.
- 80) ALLURI L.S.C., PAES BATISTA DA SILVA A., VERMA S., FU P., SHEN D.L., MACLENNAN G., GUPTA S., BISSADA N.F.: VORHANDENSEIN SPEZIFISCHER PARODONTALER KRANKHEITSERREGER IN DER PROSTATA, BEI DER CHRONISCHER ENTZÜNDUNG UND ADENOKARZINOM DIAGNOSTIZIERT WURDEN. *CUREUS*. 2021 SEP 5;13(9):e17742. DOI: 10.7759/CUREUS.17742. PMID: 34659955; PMCID: PMC8492166.
- 81) NAIR, P., SUTHERLAND, G., PALMER, R.M., WILSON, R.F., SCOTT, D.A.: GINGIVAL BLEEDING ON PROBING INCREASES AFTER QUITTING SMOKING. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY* 2003 MAY;30(5):435-7. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.20039.x. PMID: 12716336.

- 82) DE SOUZA, J.G., BIANCHINI, M.A., FERREIRA, C.F.: RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING AND BLEEDING ON PROBING. *JOURNAL OF ORAL IMPLANTOLOGY*. 2012 OCT;38(5):581-6. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00061. EPUB 2010 AUG 6. PMID: 20690832.
- 83) KHAN, S., KHALID, T., AWAN, K.H.: CHRONIC PERIODONTITIS AND SMOKING. PREVALENCE AND DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP. *SAUDI MEDICAL JOURNAL*. 2016 AUG;37(8):889-94. DOI: 10.15537/SMJ.2016.8.14223. PMID: 27464867; PMCID: PMC5018707.
- 84) SOUTO, M.L.S., ROVAI, E.S., VILLAR, C.C., BRAGA, M.M., PANNUTI, C.M.: EFFECT OF SMOKING CESSATION ON TOOTH LOSS: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS. *BMC ORAL HEALTH*. 2019 Nov 12;19(1):245. DOI: 10.1186/s12903-019-0930-2. PMID: 31718636; PMCID: PMC6852780.
- 85) MULLALLY, B.H., LINDEN, G.J.: MOLAR FURCATION INVOLVEMENT ASSOCIATED WITH CIGARETTE SMOKING IN PERIODONTAL REFERRALS. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY* 1996 JUL;23(7):658-61. DOI: 10.1111/J.1600-051X.1996.TB00590.X. PMID: 8841898
- 86) PRETZL, B., SÄLZER, S., EHMKE, B., SCHLAGENHAUF, U., DANNEWITZ, B., DOMMISCH, H., EICKHOLZ, P., JOCKEL-SCHNEIDER, Y.: ADMINISTRATION OF SYSTEMIC ANTIBIOTICS DURING NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY-A CONSENSUS REPORT. *CLIN ORAL INVESTIG*. 2019 JUL;23(7):3073-3085. DOI: 10.1007/s00784-018-2727-0. EPUB 2018 OCT 29. PMID: 30374830.
- 87) CHAMBRONE, L., VARGAS, M., ARBOLEDA, S., SERNA, M., GUERRERO, M., DE SOUSA, J., LAFAURIE, G.I.: EFFICACY OF LOCAL AND SYSTEMIC ANTIMICROBIALS IN THE NON-SURGICAL TREATMENT OF SMOKERS WITH CHRONIC PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW. *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY* 2016 Nov;87(11):1320-1332. DOI: 10.1902/JOP.2016.160268. EPUB 2016 AUG 6. PMID: 27498712.
- 88) BALJOON, M., NATTO, S., BERGSTRÖM, J.: LONG-TERM EFFECT OF SMOKING ON VERTICAL PERIODONTAL BONE LOSS IN *JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY*, JUNI 2005 [HTTPS://DOI.ORG/10.1111/J.1600-051X.2005.00765.X](https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2005.00765.x)
- 89) NOCITI, F.H. JR., CASATI, M.Z., DUARTE, P.M.: CURRENT PERSPECTIVE OF THE IMPACT OF SMOKING ON THE PROGRESSION AND TREATMENT OF PERIODONTITIS. *PERIODONTOL* 2000. 2015 FEB;67(1):187-210. DOI: 10.1111/PRD.12063. PMID: 25494601.
- 90) LEITE, F.R.M., NASCIMENTO, G.G., SCHEUTZ, F., LÓPEZ, R.: EFFECT OF SMOKING ON PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-REGRESSION. *AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE*. 2018 JUN;54(6):831-841. DOI: 10.1016/J.AMPRE.2018.02.014. EPUB 2018 APR 12. PMID: 29656920.
- 91) DE NUNZIO, C., TEMA, G., TRUCCHI, A., CICIONE, A., SICA, A., LOMBARDO, R., TUBARO, A.: SMOKING REDUCES PSA ACCURACY FOR DETECTION OF PROSTATE CANCER: RESULTS FROM AN ITALIAN CROSS-SECTIONAL STUDY. *MINERVA UROLOGY AND NEPHROLOGY*. 2019 DEC;71(6):583-589. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03360-5. EPUB 2019 MAY 28. PMID: 31144489.
- 92) KOC, G., AKGUL, K., YILMAZ, Y., DIRIK, A., UN, S.: THE EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN TWO DIFFERENT AGE GROUPS. *CANADIAN UROLOGY ASSOCIATION JOURNAL*. 2013 Nov-DEC;7(11-12):E704-7. DOI: 10.5489/CUAJ.358. PMID: 24282461; PMCID: PMC3840527.

- 93) ESCANDRIOLO NACKAUZI, J.D., COLLA, R.H., RAVAZZANI, G.R., GAIDO, M.I., BERTOLOTTO, P., ACTIS, A.B.: PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN: ITS RELATIONSHIP WITH ALCOHOL INTAKE AND TOBACCO. *MEDICAL ONCOLOGY*. 2012 JUN;29(2):823-6. DOI: 10.1007/s12032-011-9940-x. EPUB 2011 APR 12. PMID: 21484082.
- 94) LI, J., THOMPSON, T., JOSEPH, D.A., MASTER, V.A.: ASSOCIATION BETWEEN SMOKING STATUS, AND FREE, TOTAL AND PERCENT FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN. *JOURNAL OF UROLOGY* 2012;187(4):1228-1233. DOI:10.1016/j.juro.2011.11.086
- 95) CATALONA, W.J., HUDSON, M.A., SCARDINO, P.T., RICHIE, J.P., AHMANN, F.R., FLANIGAN, R.C., DEKERNION, J.B., RATLIFF, T.L., KAVOUSSI, L.R., DALKIN, B.L., WATERS, W.B., MACFARLANE, M.T., SOUTHWICK, P.C.: SELECTION OF OPTIMAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN CUTOFFS FOR EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC CURVES. *JOURNAL OF UROLOGY*. 1994 DEC;152(6 Pt 1):2037-42. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32300-5. PMID: 7525995.
- 96) IQWiG REPORT: PSA SCREENING ABSCHLUSSBERICHT.  
[HTTPS://WWW.IQWIG.DE/DOWNLOAD/S19-01\\_PSA-SCREENING\\_ABSCHLUSSBERICHT\\_V1-1.PDF](https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf) SEITE -III-, [ZUGRIFF: 09.02.2023]
- 97) SCHRÖDER, F.H., HUGOSSON, J., ROOBOL, M.J., TAMMELA, T.L., CIATTO, S., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., LUJAN, M., LILJA, H., ZAPPA, M., DENIS, L.J., RECKER, F., BERRENGUER, A., MÄÄTTÄNEN, L., BANGMA, C.H., AUS, G., VILLERS, A., REBILLARD, X., VAN DER KWAST, T., BLIJENBERG, B.G., MOSS, S.M., DE KONING, H.J., AUVINEN, A.: ERSPC INVESTIGATORS. SCREENING AND PROSTATE-CANCER MORTALITY IN A RANDOMIZED EUROPEAN STUDY. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2009 MAR 26;360(13):1320-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084. EPUB 2009 MAR 18. PMID: 19297566.
- 98) KRUCK, S., HENNINGLOTTER, J., AMEND, B., GEIGER, M., FILIPOVA, E., NEUMANN, T., STÜHLER, V., SCHUBERT, T., TODENHÖFER, T., RAUSCH, S., HUETTIG, F., STENZL, A., BEDKE, J.: CHRONIC PERIODONTITIS DOES NOT IMPACT SERUM LEVELS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN. *ANTICANCER RES*. 2017 JUN;37(6):3163-3167. DOI: 10.21873/ANTICANRES.11675. PMID: 28551659.
- 99) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PARODONTOLOGIE E. V.; [HTTPS://DGPARO.DE/](https://dgpardo.de/); ER-LAUBNIS DIE BILDER ZU BENUTZEN AM 10.01.2024 ERTEILT [ZUGRIFF: 11.01.2024]

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	PSI-Kodierung (99).....	22
Abbildung 2:	Modell zur Erstellung eines Risikoprofils (99).....	33
Abbildung 3:	Der deutsche Parodontalstatus (nach Vordruck Z 501 1.04, Schütz-Druck, Hannover) – Seite 1 .....	36
Abbildung 4:	Der deutsche Parodontalstatus (nach Vordruck Z 501 1.04, Schütz-Druck, Hannover) – Seite 2 .....	37
Abbildung 5:	Einfaktorielle Analyse von tPSA (A) , fPSA (B) und %PSA (C) nach PA-Grad.....	49
Abbildung 6:	Einfaktorielle Analyse von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Taschensekretion.....	49
Abbildung 7:	Bivariate Anpassung von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Alter bei Einschluss.....	50
Abbildung 8:	Einfaktorielle Analyse von tPSA (A), fPSA (B) und %PSA (C) nach Raucher .....	51
Abbildung 9:	Differenz t-PSA (A), fPSA (B) und %PSA(C) vor und nach der Behandlung gemäß Student's T Test .....	52
Abbildung 10:	Paarweiser Vergleich der tPSA-Werte vor und nach einer PA-Behandlung (in rot sind die Patienten markiert, die eine Indikation für Biopsie aufgrund tPSA $\geq$ 3.0 ng/ml haben) (s. Quelle Nr. 98) .....	54
Abbildung 11:	Paarweiser Vergleich der fPSA-Werte vor und nach einer PA- Behandlung (s. Quelle Nr. 98) .....	54
Abbildung 12:	Paarweiser Vergleich der %PSA-Werte vor und nach einer PA- Behandlung (s. Quelle Nr. 98) .....	55
Abbildung 13:	Dieses Bild zeigt eine Moderate Parodontitis im Unterkiefer und eine fortgeschrittene Parodontitis im Oberkiefer mit vertikalen Knocheneinbrüchen im Molarenbereich, sowie Paro-Endo-Läsionen an den Zähnen 16 und 36. Das Bild ist von einem männlichen Patienten.....	64
Abbildung 14:	Dieses Bild zeigt eine fortgeschrittene schwere Parodontitis mit Zahnverlust bei einem männlichen Patienten im Alter von 51 Jahren. Eindeutig zu erkennen ist der massive Rückgang des Alveolarknochens im Oberkiefer.	64

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Parodontitis Staging (99) .....	19
Tabelle 2:	Parodontitis Grading (99) .....	20
Tabelle 3:	Die Codes des parodontalen Screenings (99) .....	22
Tabelle 4:	Darstellung der Spalten A bis U der studienbedingten Datenbank.....	29
Tabelle 5:	Risikoeinschätzung nach Lang und Tonetti .....	34
Tabelle 6:	Parodontale Werte.....	40
Tabelle 7:	Patienteneigenschaften und Zahnstatus (98).....	43
Tabelle 8:	Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern und potenzieller Einfluss der Risikofaktoren bei Rauchern .....	47
Tabelle 9:	Analyse von tPSA, fPSA und %PSA-Werten nach parodontalen Parametern .....	49
Tabelle 10:	PSA-Messungen vor und nach PA-Therapie (98) .....	53
Tabelle 11:	Potenzielle Einflüsse der verschiedenen Risikofaktoren auf die individuelle Differenz tPSA vorher (1) – tPSA nachher (2).....	55

## 9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Urologie in Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Kruck am Anfang und Prof. Dr. med. Jens Bedke später und den Zahnarztpraxen von Dr. med. dent. Klaas und Dr. med. dent. Braunert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter. Er unterstützte die Autorin während der Erhebung der Studiendaten und der schriftlichen Ausarbeitung der Dissertationsschrift mit Hilfestellungen, Gedankenanstößen und Korrekturen.

Die Rekrutierung, Planung und Durchführung der telefonischen Kontaktaufnahme mit den Patienten und die Entnahme der Blutproben wurden im Rahmen von Besuchen in den beiden Zahnarztpraxen von Frau Zahnärztin und Mitdotorandin Maya Geiger und der Autorin selbst durchgeführt. Die Bestimmung der PSA-Werte erfolgte im Zentrallabor der Klinik für Urologie an der Universität Tübingen.

Die Auswertung der erhobenen Daten in der statistischen Analyse fand zusammen mit Prof. Dr. Fabian Hüttig statt. Ein Teil der dargestellten Grafiken und Tabellen wurde von der Autorin selbst entworfen, ein weiterer Teil wurde von dem zu dieser Studie veröffentlichten Artikel übernommen. Für Rückfragen zur statistischen Auswertung stand der Autorin Herr Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter als Ansprechpartner zur Seite.

Die Autorin versichert, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von ihr angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 10 Veröffentlichung

Ein Großteil der Ergebnisse unserer Studie wurde am 17. Juni 2017 in Form eines Artikels unter dem Namen „Chronic Periodontitis Does Not Impact Serum Levels of Prostate-specific Antigen“ in Anticancer Research von den Autoren S. Kruck, J. Hennenlotter, B. Amend, M. Geiger, E. Filipova, T. Neumann, V. Stühler, T. Schubert, T. Todenhöfer, S. Rausch, F. Huettig, A. Stenzl und J. Bedke veröffentlicht.

Teile der vorliegenden Arbeit sind Zitate aus diesem Artikel (98).

## 11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben.

Ich möchte meinen besonderen Dank an Professor Dr. Dr. h.c. Arnulf Stenzl aussprechen, der mir durch die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes optimale Bedingungen für meine Forschungen ermöglicht hat sowie an Professor Dr. Igor Tsaur, der mir die Gelegenheit gegeben hat, meine Arbeit fortzusetzen.

Ebenso danke ich Professor Dr. Jens Bedke für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dissertation.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. Stephan Kruck für seine wertvolle Mitarbeit danken. Sein Engagement und seine Unterstützung haben wesentlich zum Fortschritt dieser Arbeit beigetragen.

Einen besonderen Dank richte ich an Herrn Dipl.-Biol. Jörg Hennenlotter, dessen Unterstützung von unschätzbarem Wert war. Seine Fachkenntnis und sein Rat haben maßgeblich zur Qualität dieser Arbeit beigetragen.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Rer. Nat. Nadejda Valcheva, die durch ihr sorgfältiges Korrekturlesen die Qualität dieser Arbeit entscheidend verbessert hat.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für ihre unermüdliche Unterstützung und ihr Verständnis während der gesamten Zeit meiner Forschung danken. Ohne ihre Geduld und ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Diese Arbeit ist das Ergebnis der Zusammenarbeit vieler Menschen, denen ich hiermit meinen tief empfundenen Dank aussprechen möchte.

