

**Untersuchung des genetischen  
Polymorphismus  
der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) bei  
Patienten mit aggressiver Parodontitis**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae dentariae  
(Dr. med. dent.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von **[Gabriel Mohr](#)**  
geboren am 19. Januar 1977 in Jena  
**<http://www.mein-zahnarzt-jena.de/dissertation>**

Erster Gutachter: \_\_\_\_\_

Zweiter Gutachter: \_\_\_\_\_

Dritter Gutachter: \_\_\_\_\_

Tag der öffentlichen Verteidigung: \_\_\_\_\_

## Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AAP	American Association of Periodontology
ATP	Adenosintriphosphat
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs (WHO)
DNA	Desoxiribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EOP	Early-Onset-Parodontitis
GST	Glutathion-S-Transferase
GJP	Generalisierte Juvenile Parodontitis
HIV	Human-Immuno-Deficiency-Virus
IDZ	Institut der deutschen Zahnärzte
IL	Interleukin
kb	Kilobasen
LJP	Lokale-Juvenile-Parodontitis
MMP	Matrixmetallproteinase
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey III
NAT1	N-Acetyltransferase 1
NAT2	N-Acetyltransferase 2
OR	Odds-Ratio
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Ketten-Reaktion
RES	Retikuloendotheliales System
PST	Periodontitis Susceptibility Test
RFLP	Restriktion-Fragment-Längenpolymorphismus
RPP	Rasch Progressive Parodontitis
SNP	single nucleotide polymorphism
SOP	Standard Operation Procedures
SPSS	Statistikprogramm „11.5 für Windows XP“

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1	Ätiologie der Parodontitis	9
2.2	Parodontitisformen	11
2.2.1	Chronische Parodontitis	13
2.2.2	Aggressive Parodontitis	13
2.3	Risikofaktoren entzündlicher parodontaler Erkrankungen	14
2.3.1	Einfluss der genetischen Polymorphismen auf die Parodontitis	15
2.3.2	Einfluss des Nikotinkonsum auf die Parodontitis	18
2.3.3	Einfluss der Kombination genetischer Polymorphismen und Nikotinkonsum auf die Parodontitis	20
2.4	Pharmakologisch wissenschaftlicher Hintergrund	22
2.4.1	Biotransformation fremdstoffmetabolisierender Enzyme	22
2.4.2	N-Acetyltransferase 2	24
2.4.3	Einfluss des Acetylierungsstatus der NAT2 auf die Entstehung von Erkrankungen	25
<b>3</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Methodik</b>	<b>30</b>
4.1	Patienten und Studiendesign	30
4.2	Klinische Befundaufnahme	31
4.3	Genetische Untersuchung	34
4.3.1	PCR/ Restriktionsfragmentanalyse	34
4.3.2	DNA-Isolierung	35
4.3.3	NAT2-Genotypisierung	36
4.4	Statistische Analyse	38

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
5.1	Statistische Analyse zur Charakterisierung des Untersuchungs- kollektivs	39
5.2	NAT2-Polymorphismus	40
5.3	NAT2-Polymorphismus und klinische Parameter	44
5.4	Nikotinkonsum	47
5.4.1	Dauer des Nikotinkonsums	48
5.4.2	Rauchmenge	49
5.5	Kombination von NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsum	50
5.6	Risikoanalyse bei Patienten mit aggressiver Parodontitis	53
5.6.1	NAT2-Polymorphismus und die aggressive Parodontitis	53
5.6.2	Nikotinkonsum und die aggressive Parodontitis	54
5.6.3	NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsum	56
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>90</b>

# 1 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Erkrankungsrisiko für eine aggressive Parodontitis in Abhängigkeit vom genetischen Polymorphismus des Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT2) zu untersuchen.

Anhand des Krankheitsverlaufs sowie der klinischen Parameter (Bluten nach Sondieren, Sondierungstiefe, klinischer Attachmentlevel und röntgenologischer Parodontalstatus) konnten 30 der 86 Probanden der Gruppe der aggressiven Parodontitis zugeordnet werden. Der Vergleich erfolgte zu einer Kontrollgruppe von 56 Probanden, die keine pathologisch parodontalen Veränderungen aufwiesen (Sondierungstiefen und Attachmentlevel < 3,5 mm, Bluten nach Sondieren < 25 %). Beide Probandengruppen wurden anamnestisch auf frühere und derzeitige Rauchgewohnheiten exploriert. Bei den Parodontitispatienten und der alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollgruppe erfolgte die Isolierung genomischer DNA aus EDTA-Vollblut und eine Genotypisierung der NAT2 mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und Restriktionsfragmentanalyse. Es wurden sechs Mutationen an den Nukleotid-Positionen 282, 341, 481, 590, 803 und 857 analysiert. Auf der Basis dieser Untersuchung konnten alle 86 Personen entsprechend ihres Genotyps in NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer klassifiziert werden.

Die Analyseergebnisse zeigten, dass 60 % der Patienten mit aggressiver Parodontitis und 39 % der Kontrollen NAT2 Langsam-Acetylierer waren. Der Vergleich der Häufigkeitsverteilung des NAT2-Polymorphismus zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen zeigte eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierer in der Gruppe der Parodontitispatienten ( $p= 0,06$ ). Es konnte für den Langsam-Acetylierungsstatus der NAT2 ein Trend zu einem erhöhten Parodontitisrisiko aufgezeigt werden (OR: 2,320; 95%- KI: 0,936 – 6,803;  $p= 0,06$ ). Die klinischen Parameter bei Patienten mit aggressiver Parodontitis wurden in den beiden Gruppen NAT2 Schnell- bzw. Langsam-Acetylierer miteinander verglichen. In der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer konnten für das Bluten nach Sondieren ( $p= 0,516$ ), die mittlere Sondierungstiefe ( $p= 0,146$ ) und den mittleren Attachmentlevel ( $p= 0,159$ ) erhöhte Werte festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der Rauchgewohnheiten wurde der Nikotinkonsum als Risikofaktor für eine aggressive Parodontitis bestätigt. Es zeigte sich, dass im Gegensatz zu den „aktuellen Rauchern“ ( $p= 0,462$ ) ein signifikant höherer Anteil von „Exrauchern“ ( $p= 0,029$ ) in der Gruppe der Parodontitispatienten vorlag. Das Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken war für „Exraucher“ signifikant erhöht (OR: 3,703; 95%-KI: 1,090 – 12,658;  $p= 0,036$ ). Wurde das Untersuchungskollektiv hinsichtlich der Dauer des täglichen Nikotinkonsums analysiert, konnte für Patienten, die „> 5 Jahre geraucht“ haben, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine aggressive Parodontitis festgestellt werden (OR: 4,082; 95%-KI: 1,304 – 12,658;  $p= 0,016$ ). Neben der Dauer wurde die Gesamtzahl an gerauchten Zigaretten untersucht („Packyears“). Es konnte bei einem Konsum von „ $\geq 5$  Packyears“ nachgewiesen werden, dass das Risiko für eine aggressive Parodontitis signifikant erhöht war (OR: 4,831; 95%-KI: 1,565 – 14,925;  $p= 0,006$ ). Bei der gleichzeitigen Betrachtung des NAT2-Polymorphismus und des Nikotinkonsums wurde für „NAT2 Langsam-Acetylierer, die jemals geraucht“ haben ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt ( $p= 0,05$ ). Die Analyse des Parodontitisrisikos ergab in der Gruppe der „NAT2 Langsam-Acetylierer, die jemals geraucht“ haben, ein signifikant erhöhtes Risiko an aggressiver Parodontitis zu erkranken (OR: 5,333; 95%-KI: 1,334 – 21,235;  $p= 0,018$ ). Darüber hinaus wurde bei der Kombination des NAT2-Polymorphismus mit der Rauchmenge für NAT2 Langsam-Acetylierer mit „ $\geq 5$  Packyears“ ein signifikanter Unterschied zwischen Parodontitispatienten und Kontrollen festgestellt ( $p= 0,003$ ). Das Parodontitisrisiko war für dieses Kombinationsmerkmal um das 5,7fache erhöht (OR: 5,714; 95%-KI: 1,745 – 18,868;  $p= 0,004$ ).

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte durch Dr. Mohr aus Jena der Einfluss des Polymorphismus der NAT2 auf die aggressive Parodontitis in Assoziation mit dem Rauchen aufgezeigt werden. Dabei führt wahrscheinlich die verlangsamte Detoxifikation in der Fremdstoffmetabolisierung zu einer Progression der aggressiven Parodontitis.

## 2 Einleitung

Neben der Karies stellt die Parodontitis bei Erwachsenen die häufigste Ursache für den Zahnverlust dar. Sie ist eine durch die bakterielle Plaque verursachte, entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparats (Darveau et al. 1997, Page und Kornman 1997, Assuma et al. 1998). Die Parodontitis führt langfristig zur Destruktion des Desmodonts, des alveolären Knochens und des umgebenden Weichgewebes (Kornman et al. 1997). Im fortgeschrittenen Stadium hat sie auch nicht selten den Zahnverlust zur Folge (Schroeder 1991).

Es ist heute allgemein anerkannt, dass bei der Entstehung der Parodontitis neben mikrobiellen Faktoren vor allem die zelluläre Immunantwort eine bedeutende Rolle spielt (Van Dyke et al. 1993, Page und Kornman 1997, Kornman et al. 1997). Die Mechanismen im Einzelnen sowie deren gegenseitige Wechselwirkungen sind noch nicht ausreichend untersucht, auch wenn in den letzten Jahren durch verbesserte analytische Methoden, vor allem im molekularbiologischen Bereich, große Fortschritte gemacht werden konnten (Page und Kornman 1997). Eine besondere Rolle kommt dabei dem möglichen Einfluss pharmakogenetischer Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme auf die Entstehung einer Parodontitis zu. Es wird diskutiert, ob diese als „Marker“ dienen könnten, um das individuelle Erkrankungsrisiko der Patienten einzuschätzen (Kornman et al. 1997, Galbraith et al. 1999, Craandijk et al. 2002).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem genetischen Polymorphismus der N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und einer aggressiven Parodontitis gibt.



## 2.1 Ätiologie der Parodontitis

Die Ursachen für die Entstehung einer Parodontitis werden seit mehr als zwei Jahrzehnten untersucht. Die Parodontitis wird heute als eine komplexe Interaktion zwischen der Wirtsantwort und einer Infektion mit potentiell parodontalpathogenen Bakterien verstanden und zählt zu den am weitesten verbreiteten Erkrankungen in der westlichen Welt (Hart 1996, Renggli 2000, Stelzel 2000). Es werden vor allem Bakterien der Spezies *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Eikenella corrodens* mit den entzündlichen destruktiven Erkrankungen des Parodonts in Verbindung gebracht (Papapanou 1996, Sigusch et al. 1998, Socransky et al. 1998). Die Parodontitis führt klinisch zur Veränderung des Attachmentlevels, zu Knochenverlust, Sondierungsblutung und erhöhter Zahnbeweglichkeit bis hin zum Zahnverlust. Durch Umwandlung einer residenten Bakterienflora in eine parodontalpathogene Mikroflora im subgingivalen Kompartiment des Zahnes werden immunologische Abwehrmechanismen in Gang gesetzt, die zur klinischen Manifestation einer Entzündung des marginalen Parodontiums führen (Salvi et al. 1997).



Abbildung 1: Patientin mit aggressiver Parodontitis (Bethlenfalvy et al. 2002)

Das einfache Kausalitätsprinzip (Ursache und Wirkung) wird in neuesten Untersuchungen durch ein komplexeres Modell, dem so genannten „critical pathway“ ersetzt, welches den vielseitigen Zusammenhängen des pathogenetischen Geschehens besser gerecht wird (Offenbacher 1996, Salvi et al. 1997). Dieses Modell gliedert sich in eine zweiphasige Bakterienabwehr.

In der ersten Phase erfolgt eine schnelle Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die im Wesentlichen zu einer unspezifischen Phagozytose gegen invadierende Bakterien führt. Darüber hinaus kommt es nach B-Zell-Stimulation im Gewebe zur Bildung von Antikörpern, vor allem der IgG-Klasse.

Wird in der ersten Phase der bakterielle Angriff erfolgreich abgewehrt und eine weitere Invasion und Vermehrung der Bakterien verhindert, bleibt die Entzündung auf die marginale Gingiva beschränkt. Man spricht von einer Gingivitis. Eine irreversible Zerstörung des Zahnhalteapparats findet nicht statt. Kann die Entzündung in dieser ersten Phase nicht gestoppt werden, werden zunehmend die immunologischen Abwehrmechanismen der zweiten Phase aktiviert. Diese können den Abbau des marginalen Parodontiums in Form einer Parodontitis hervorrufen. Monozyten bzw. Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) sind die wichtigsten Zellen in dieser Phase. Sie steuern im Wesentlichen die spezifischen Vorgänge der Immunabwehr, die vor allem durch Lymphozyten und Plasmazellen getragen wird. Darüber hinaus unterstützen Monozyten bzw. Makrophagen die Bildung von spezifisch gegen parodontalpathogene Bakterien gerichtete neutrophile Granulozyten, die die entzündungsauslösenden Bakterien phagozytieren (Grbic et al. 1995, Ebersole et al. 1992). Im Rahmen der Immunogenese sezernieren die aktivierten Makrophagen bzw. Monozyten zusätzlich verschiedene Chemokine, die neben der Steuerung und Regulation von Plasmazellen und Lymphozyten auch einen Abbau von Knochen und Bindegewebe verursachen. Insbesondere die Ausschüttung der Entzündungsmediatoren Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Prostaglandin E2 (PGE2), aber auch die verstärkte Produktion von gewebeabbauenden Enzymen, wie beispielsweise Matrixmetalloproteinasen Typ 1 und Typ 8 durch die Zellen des RES führt zum Abbau des Gewebes (Page 1991, Mombelli 1992). Resultat ist eine irreversible Zerstörung des Zahnhalteapparats mit Vertiefung des gingivalen Sulkus. Die durch die tieferen Zahnfleischtaschen verbesserten Lebensbedingungen für die parodontalpathogenen Bakterien können für eine weitere Verstärkung des

bakteriellen Angriffs und dadurch für einen erneuten intensiveren Ablauf der beschriebenen pathologischen Prozesse sorgen. Ohne entsprechende therapeutische Gegenmaßnahmen ziehen sich diese Vorgänge so lange hin, bis Knochen und Bindegewebe des Zahnhalteapparats bis zur Wurzelspitze des betroffenen Zahns vollständig abgebaut sind. Dies bedeutet Zahnlockerung und letztendlich Zahnverlust. Die Komplexität der während der einzelnen Phasen des „critical pathway“ ablaufenden Prozesse und die hohe Zahl der daran beteiligten zellulären Strukturen und interzellulären Kommunikationswege bedingen, dass eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Störung des Gleichgewichts aus bakteriellem Angriff und immunologischer Abwehr denkbar sind.

## **2.2 Parodontitisformen**

Die Klassifikation der parodontalen Erkrankungen ist ein wichtiges Hilfsmittel für die internationale Verständigung und ermöglicht zugleich den Vergleich unterschiedlicher Studien, um somit genauere Erkenntnisse über Ätiologie, Pathogenese und Therapieergebnisse gewinnen zu können. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Klassifikationen zur Einteilung der Parodontitis entwickelt, was einerseits auf die verschiedenen wissenschaftlichen Ergebnisse und deren Deutung, andererseits auf den multifaktoriellen Charakter der Parodontitis zurückzuführen ist (Papapanou 1996). Im Jahre 1999 wurde von der American Academy of Periodontology versucht, eine einheitliche Klassifikation zu beschreiben, die alle vorherigen Einteilungen ablösen sollte (Abbildung 2).

Es wurde damit eine neue Klassifikation geschaffen, welche die alten Bezeichnungen „adulte Parodontitis“ und „Rasch progressive Parodontitis“ (RPP) ablöste und Ungenauigkeiten alter Einteilungen in der Überlappung der eingeteilten Gruppen, die Überbewertung des Alters sowie der Progression der Erkrankung behob (Armitage 1999). Sie basiert auf klinischen, radiologischen und anamnestischen Kriterien sowie auf neuesten Erkenntnissen der Wirt-Parasit-Interaktionen. Von den acht Hauptgruppen spielen die aggressive und chronische Form die entscheidende Rolle.

Die aggressive und chronische Parodontitis werden darüber hinaus in Ausbreitung und Schweregrad unterschieden. Sind mehr als 30 % der Parodontien betroffen, spricht man von einer generalisierten Parodontitis, sonst von einer lokalisierten Form (Armitage 1999).

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

Abbildung 2: Klassifikation der parodontalen Erkrankungen nach AAP 1999

### **2.2.1 Chronische Parodontitis**

Die chronische Parodontitis, an der ca. 80 – 90 % der Patienten mit Parodontitis leiden, ist die am häufigsten auftretende Form. Der veraltete Begriff „adulte Parodontitis“ wurde durch den neuen Begriff „chronische Parodontitis“ ersetzt, weil auch jüngere Patienten an einer chronischen Form der Parodontitis erkranken können (Armitage 1999). Die chronische Parodontitis wird vorwiegend im mittleren bis fortgeschrittenen Erwachsenenalter diagnostiziert und kann unbehandelt zeitlebens fortbestehen (Listgarten 1987, Genco 1996). Sie ist durch einen langsamen bis moderaten Verlauf gekennzeichnet, der durch Perioden schneller Progression unterbrochen sein kann (Claffey und Egelberg 1994). Die Schwere der parodontalen Destruktionen steht in engem Zusammenhang mit der Menge lokaler ätiologischer Faktoren, wie subgingivale Konkremente und parodontalpathogene Bakterien (Günay und Guertzen 1995). Der Attachment- und Knochenverlust ist mäßig (Page et al. 1983, Hirschmann 1987). Der Knochenabbau erfolgt meist langsam und typischerweise in horizontaler Richtung. Flemming erkannte 1999, dass mit höherem Alter die Prävalenz, das Ausmaß und die Stärke der Erkrankung zunimmt.

### **2.2.2 Aggressive Parodontitis**

Die aggressive Parodontitis ist durch Exazerbationsschübe gekennzeichnet, die zu einer schnellen Gewebedestruktion führt. Sie tritt mit einer Häufigkeit von etwa 5 – 15 % überwiegend vor dem 35. Lebensjahr auf. Kennzeichnend ist ein meist starker Attachmentverlust, oft an mehreren Zähnen, mit Sondierungstiefen > 8 mm. Die Ursache für eine aggressive Parodontitis wird vor allem in der Präsenz parodontalpathogener Spezies wie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* gesehen, bei denen neben leukotoxischen auch osteolytische Eigenschaften nachweisbar sind (Baehni et al. 1979, Loomer et al. 1994). Bei der Analyse der Keimspektren von Patienten mit aggressiver Parodontitis lassen sich ebenfalls *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* und *Treponema denticola* nachweisen (Papapanou et al. 1997, Socransky et al. 1998, Rupf et al. 2000, Sigusch et al.

2005). Dem hohen Maß an Knochendestruktion steht häufig nur eine relativ gering sichtbare Plaquemenge gegenüber. In diesem Kontext ist auffällig, dass bei der aggressiven Parodontitis verschiedene Dysfunktionen des Immunsystems beschrieben worden sind. Eine familiäre Häufung sowie eine Assoziation zu Leukozytendefekten lässt sich nachweisen (Michalowicz 1994).

### **2.3 Risikofaktoren entzündlicher parodontaler Erkrankungen**

Die Parodontitis wird heute als Interaktion zwischen der Infektion mit parodontal-pathogenen Keimen und der Wirtsantwort des parodontalen Gewebes verstanden (Mutschelknauss 2000).

Auffällig ist, dass bei Parodontitispatienten mit vergleichbarer Mundhygiene unterschiedliche Zerstörungsgrade des Parodontiums beobachtet werden (Offenbacher 1996, Page und Beck 1997). Dies deutete darauf hin, dass individuell verschiedene Faktoren die Entstehung und den Krankheitsverlauf so beeinflussen, dass sich bei gleicher Ausgangslage letztendlich verschieden starke Erkrankungsgrade manifestieren können.

In den letzten Jahren wurden intensive Studien zu speziellen Risikofaktoren der Parodontitis durchgeführt (Grossi et al. 1994, Genco 1996, Albandar et al. 2000, Albandar 2002). Als besondere Risikoparameter für das rasche Fortschreiten der Erkrankung werden vor allem schwere Allgemein- und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus), Rauchen, schlechte Mundhygiene, Stress, Alter, Geschlecht und ein geschwächtes Immunsystem diskutiert (Hart und Kornman 1998).

Aktuelle Forschungen lassen vermuten, dass genetische Faktoren, vor allem genetische Polymorphismen, ebenso einen Einfluss auf die Progression einer Parodontitis haben (Hart 1996, Michalowicz et al. 2000, Schenkein 2002, Kim et al. 2004).

### 2.3.1 Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Parodontitis

Die Möglichkeit des genetischen Einflusses bei der Entstehung von entzündlichen parodontalen Erkrankungen wird schon seit geraumer Zeit diskutiert (Chung et al. 1977, Saxen und Nevanlinna 1984, Long et al. 1987, Boughman et al. 1988).

Erste Anzeichen für eine genetische Komponente in der Parodontitisentstehung lieferte die Early-Onset-Parodontitis (EOP), in der eine familiäre Häufung nachgewiesen werden konnte (Long et al. 1987, Boughman et al. 1992, Marazita et al. 1994). Es konnte festgestellt werden, dass die Ursachen dieser Erkrankung in erblichen Dysfunktionen neutrophiler Granulozyten liegen, die meist zu einer gestörten Chemotaxis führen (Van Dyke und Vaikuntam 1994). In den 1990er Jahren hat man verstärkt versucht, einzelne genetische Faktoren, die an der Modulation der Immunantwort beteiligt sind, herauszufiltern und als Risikofaktoren der Parodontitis festzulegen (Hart 1996, Hart und Kornman 1998, Michalowicz et al. 2000). In diesem Zusammenhang sind unter anderem genetische Polymorphismen des Interleukins IL-1, des Tumor-Nekrose-Faktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Cytochrom P450 (CYP450) mit der Pathogenese der Parodontitis assoziiert worden (McDevitt et al. 2000, Kim et al. 2004, Shimada et al. 2004).

Der genetische Polymorphismus manifestiert sich als ein monogen vererbtes Merkmal, das in der Bevölkerung aufgrund von Mutationen im entsprechenden Gen in mindestens zwei Phänotypen und damit mit mindestens zwei Genotypen auftritt, wobei keines der Allele eine geringere Häufigkeit von einem Prozent aufzeigt (Vogel und Motulsky 1986). Die meisten genetischen Polymorphismen basieren auf Punktmutationen (Substitution, Insertion oder Deletion einer einzelnen Base in der Nukleotidsequenz) an einer bestimmten Position im Gen, weshalb sie auch als „single nucleotide polymorphism“ (SNPs) bezeichnet werden. Änderungen in der Nukleotidsequenz führen dazu, dass ein Gen in verschiedenen Allelen vorliegt, die mit der Ausprägung unterschiedlicher Phänotypen verbunden sein können. Das Allel, welches in der Bevölkerung am häufigsten auftritt, wird als Wildtyp-Allel bezeichnet. Die Nukleotidsequenz des Wildtyp-Allels dient als Referenzsequenz, mit der alle anderen Allele des betreffenden Gens verglichen werden.

In verschiedenen Untersuchungen konnte ein Einfluss der genetischen Polymorphismen der Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) auf die Entstehung einer Parodontitis aufgezeigt werden (Schenkein 2002). So wird vermutet, dass der genetische Polymorphismus der Zytokine Interleukin-1 sowohl qualitativ als auch quantitativ die Immunantwort des Wirts auf parodontal-pathogene Keime beeinflusst (Hart und Kornman 1998). Zytokine des Typs Interleukin-1 sind lösliche Proteine, die als Mediatoren zellulärer Interaktionen agieren und zur Knochenresorption des Parodonts sowie zur Stimulation von Prostaglandin E<sub>2</sub>, ebenfalls ein Knochenresorptionsfaktor, und Matrixmetalloproteinase (MMP) führen (Tatakis 1993). Die IL-1 Familie besteht aus drei Genotypen (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-RN).

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss des IL-Polymorphismus und dem Auftreten einer Parodontitis (McDevitt et al. 2000, Parkhill et al. 2000, Walker et al. 2000, Greenstein und Hart 2002, Laine et al. 2002, Quappe et al. 2004).

In der Untersuchung von McDevitt et al. (2000) konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Interleukin-1 $\beta$ -Polymorphismus und der Entstehung einer chronischen Parodontitis nachgewiesen werden. Laine et al. (2002) stellten einen Polymorphismus auf dem für IL-1 $\beta$  kodierenden Gen des Chromosoms 2 fest, der mit einer chronischen Parodontitis assoziiert war. In einer weiteren Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Early-Onset-Parodontitis (EOP) und dem Vorliegen des Interleukin-1 $\beta$  aufgezeigt werden (Parkhill et al. 2000). Der Anteil der Probanden mit einem IL-1 $\beta$ <sup>+3953</sup> war in der Gruppe der Patienten mit EOP signifikant erhöht ( $p=0,025$ ). Die Untersuchungsergebnisse von Walker et al. (2000) konnten für eine Gruppe von Afroamerikanern einen Zusammenhang zwischen dem IL-Polymorphismus und einer Lokalen-Juvenilen-Parodontitis (LJP) herstellen.

Der genetische Polymorphismus des Interleukin IL-1 $\beta$  konnte auch mit einer aggressiven Parodontitis in Verbindung gebracht werden. 36 Patienten mit einer aggressiven Parodontitis wurden hinsichtlich ihres Genotyps mit einer 75 Personen umfassenden Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer aggressiven Parodontitis und dem 1 $\beta$ <sup>+3954</sup> Genotyp (OR: 2,86; 95%-KI: 1,06 – 7,71;  $p=0,030$ ) (Quappe et al. 2004).



Der Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) besitzt eine wichtige Vermittlerrolle bei der Immunantwort einer Parodontitis. Es wurde nachgewiesen, dass TNF- $\alpha$  eine zentrale Rolle beim Knochenabbau und bei der Pathogenese parodontaler Erkrankungen spielt. Der TNF- $\alpha$  stimuliert vor allem bei hohen Konzentrationen die Osteoklastenaktivität und führt somit zur Destruktion des parodontalen Desmodonts (Page 1991). In der Untersuchung von Soga et al. (2003) konnte ein Zusammenhang zwischen TNF- $\alpha$  an den SNPs -1031, -863 und -857 und der Ausprägung einer chronischen Parodontitis nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse wurden für den TNF- $\alpha$  -857 Polymorphismus bestätigt (Shimada et al. 2004).

In letzter Zeit wird auch eine Assoziation zwischen dem genetischen Polymorphismus fremdstoffmetabolisierender Enzyme (Cytochrom P450, Glutathion-S-Transferase, N-Acetyltransferase) und dem Auftreten einer Parodontitis diskutiert (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002, Kim et al. 2004).

Die Untersuchungsergebnisse von Kim et al. zeigten, dass die Polymorphismen der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme Cytochrom P450 (CYP1A1 und CYP2E1) und Glutathion-S-Transferase (GST) einen Einfluss auf die Entstehung einer Parodontitis haben (Kim et al. 2004). Die Studie, die an 115 Patienten mit einer aggressiven Parodontitis und 126 Kontrollen durchgeführt wurde, wies nach, dass das Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken durch das Auftreten des Cytochroms CYP1A1 um das 2,3fache (95%-KI: 1,2 – 4,4) und für das Enzym Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) um das 2,1fache (95%-KI: 1,3 – 3,6) anstieg.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des fremdstoffmetabolisierenden Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und dem Auftreten einer aggressiven Parodontitis wurde bisher in keiner Untersuchung dargestellt und war deshalb Ziel der vorliegenden Arbeit.

### **2.3.2 Einfluss des Nikotinkonsums auf die Parodontitis**

In verschiedenen Studien wurden die Auswirkungen des Rauchens auf die parodontale Gesundheit untersucht. Es konnten Zusammenhänge zwischen dem Rauchen und parodontalpathogenen Entzündungen aufgezeigt werden (Tonetti 1998, Gelskey 1999, Rivera-Hidalgo 2003). Schon in einer der ersten epidemiologischen Studien im Jahr 1947 wurde ein Zusammenhang zwischen den nekrotisierenden Formen der Parodontalerkrankungen und dem Tabakrauchen diskutiert (Pindborg 1947).

Zunächst ging man davon aus, dass die Mundhygiene von Rauchern schlechter wäre als die von Nichtrauchern. Nach Adjustierung der Daten hinsichtlich der Mundhygiene unterschied sich die Plaqueakkumulation und -zusammensetzung im gesunden Parodont zwischen Rauchern und Nichtrauchern allerdings nicht (Bergström und Eliasson 1987, Bergström 1990, Preber et al. 1992, Preber et al. 1995, Lie et al. 1998). Trotzdem wiesen Raucher auch nach Berücksichtigung der Mundhygiene eine signifikant erhöhte Parodontitisprävalenz auf (Bergström 1990).

Viele der durchgeführten Untersuchungen, die eine erhöhte Parodontitisprävalenz bei Rauchern nachgewiesen haben, kamen zu dem Ergebnis, dass eine Assoziation zwischen dem Nikotinkonsum und einer Parodontitis bestehen muss (Bergström und Perber 1994, Holm 1994, Dolan et al. 1997, Axelsson et al. 1998, Bergström et al. 2000). Es konnte ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko sowohl bei jungen als auch bei älteren Rauchern ermittelt werden (Jette et al. 1993, Linden und Mullally 1994).

Außerdem wird ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und der Stärke einer Parodontitis diskutiert, wobei bei starken Rauchern ausgeprägtere Parodontopathien als bei Personen mit geringem Zigarettenkonsum gefunden wurden (Bergström et al. 2000, Tomar und Asma 2000). Grossi et al. (1995) bewerteten in Untersuchungen das Risiko des klinischen Attachmentverlustes und des radiologisch nachgewiesenen Knochenverlustes bei Personen mit geringem und hohem Zigarettenkonsum.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei starkem Nikotinkonsum ein erhöhtes Risiko mit einer Odds-Ratio von 4,8 für Attachmentverlust und 7,3 für Knochenverlust vorlag (Grossi et al. 1995).

Des Weiteren wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Rauchen und parodontalen Entzündungen untersucht. Nikotinkonsum über einen Zeitraum von 10 Jahren verursacht eine Zunahme des Attachmentverlustes und im Vergleich zu Nichtrauchern erhöhte Sondierungstiefen (Chen et al. 2001). Wurde das Rauchen beendet, konnte eine Verbesserung der parodontalen Gesundheit festgestellt werden (Albandar et al. 2000, Bergström et al. 2000).

Bei Rauchern wurde eine Veränderung des humoralen und zellulären Immunsystems identifiziert, wobei der Effekt des Rauchens einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Immunsystems hatte (Boström et al. 1998, Boström et al. 1999, Kinane und Chestnutt 2000). Bei der Untersuchung der parodontitisinduzierenden Wirkungsmechanismen konnte festgestellt werden, dass die Funktion der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) durch den Einfluss der verschiedenen Tabaksubstanzen gestört wurde (Noble und Penny 1975, Anderson et al. 1991). Es wurde nachgewiesen, dass vor allem Nikotin und Cotinin die neutrophile Abwehrfunktion, das Attachment und das Wachstum parodontaler ligamentärer Fibroblasten hemmen (Pabst et al. 1995, James et al. 1999). So zerstört Nikotin die Zellmembran der Fibroblasten und führt zu einer Abnahme des Zellwachstums (Altman et al. 1985).

Dennoch wurde bisher die unterschiedliche Suszeptibilität von Patienten mit aggressiver Parodontitis auf die Rauchgewohnheiten sowie der genaue Einfluss des Nikotinkonsums auf Parodontitisgenese nur ungenügend beschrieben (Kim et al. 2004).

### 2.3.3 Einfluss der Kombination genetischer Polymorphismen und Nikotinkonsum auf die Parodontitis

Die Variabilität in der Abwehrreaktion auf parodontale Erkrankungen ist unter anderem auf die genetische Vielfalt, d.h. auf auftretende genetische Polymorphismen, in Kombination mit dem Nikotinkonsum zurückzuführen. Dies wurde durch Studien belegt, die den Zusammenhang zwischen verschiedenen genetischen Polymorphismen, vor allem des Interleukin-1, und Rauchen bei der Parodontitisgenese untersuchten (McGuire und Nunn 1999, Parkhill et al. 2000, Li et al. 2004, Meisel et al. 2004).

Nach Parkhill et al. (2000) erhöhte sich das Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken, durch Nikotinkonsum in Kombination mit dem Genotyp des Interleukins IL-1 $\beta$ <sup>+3953</sup> (OR: 4,9). Ferner konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer aggressiven Parodontitis beim Nachweis des Interleukin-Genotyps IL-1 $\beta$ <sup>-511</sup> und gleichzeitigem Rauchen aufgezeigt werden (Li et al. 2004). Li et al. untersuchten in China 122 Patienten mit aggressiver Parodontitis und 95 gesunde Probanden entsprechend ihres Interleukin-Genotyps IL-1 $\beta$ <sup>-511</sup> und IL-1 $\alpha$ <sup>+4845</sup>. Es wurde für Probanden, die den Genotyp IL-1 $\beta$ <sup>-511</sup> besaßen und gleichzeitig Raucher waren, ein erhöhtes Parodontitisrisiko festgestellt (OR: 12,45; 95%-KI: 1,43 – 108,06; p= 0,022).

Die Ergebnisse einer Untersuchung konnten für die kaukasische Bevölkerung einen Zusammenhang zwischen Parodontitispatienten, die Raucher waren, und dem genetischen Polymorphismus des Interleukin-1 (IL-1) herstellen (Meisel et al. 2004). Das Risiko an einer Parodontitis zu erkranken war für Raucher, die den Interleukin-Genotyp L-1 $\alpha$ <sup>-889</sup> und IL-1 $\beta$ <sup>+3954</sup> aufwiesen, um das 4,5fache erhöht (Meisel et al. 2004). Es konnte keine Risikoerhöhung für eine Parodontitis beim Vorliegen der beiden IL-1 Genotypen in der Gruppe der Nichtraucher festgestellt werden (OR: 0,98; 95%-KI: 0,83 – 1,14) (Meisel et al. 2004).

In der Studie von McGuire und Nunn (1999) wurde für das Ausmaß einer Parodontitis der parodontale Knochenverlust herangezogen. Die Ergebnisse der Studie zeigten ein 7,7fach signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko bei der Kombination des parodontalen Knochenverlustes mit dem Interleukin-1-Polymorphismus.

In einer über fünf Jahre laufenden prospektiven Longitudinalstudie wurde die Progression von parodontalen Erkrankungen bei 295 Patienten, von denen 25 Raucher waren, untersucht (Cullinan et al. 2001). Im Ergebnis der Studie konnte festgestellt werden, dass der IL-1-Polymorphismus zur parodontalen Destruktion beiträgt, jedoch nicht als alleiniger Einflussfaktor anzusehen ist.

In Verbindung mit der Progression entzündlich parodontaler Erkrankungen wurde auch der Zusammenhang zwischen pharmakogenetischen Polymorphismen fremdstoffmetabolisierender Enzyme und dem Nikotinkonsum untersucht (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002, Kim et al. 2004). Die Studie von Kim et al. (2004) zeigte, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und gesunden Kontrollen hinsichtlich des Kombinationsmerkmals Glutathion-S-Transferase-M1-Polymorphismus (GSTM1) und Nikotinkonsum vorlag. Probanden, die einen positiven GSTM1-Genotyp aufwiesen und gleichzeitig Raucher waren, hatten ein 3,1fach signifikant erhöhtes Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken (OR: 3,1; 95%-KI: 1,5 – 6,6). Im Gegensatz dazu konnte kein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko beim Vorliegen des CYP1A1-Genotyps und Nikotinkonsum festgestellt werden (OR: 1,6; 95-KI: 0,6 – 4,0).

Der Zusammenhang zwischen dem genetischen Polymorphismus des fremdstoffmetabolisierenden Enzyms N-Acetyltransferase 2 und parodontalen Erkrankungen unter Berücksichtigung des Nikotinkonsums wurde bisher nur unzureichend dargestellt (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002). Momentan liegen noch keine Ergebnisse über einen möglichen Einfluss des genetischen NAT2-Polymorphismus unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten bei der aggressiven Form der Parodontitis vor und wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit untersucht.

## 2.4 Pharmakologisch wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.4.1 Biotransformation fremdstoffmetabolisierender Enzyme

Als Biotransformation wird die metabolische Umwandlung körpereigener und körperfremder Substanzen durch enzymatische Reaktionen bezeichnet. Meist führt diese Umwandlung zu einem Verlust der Lipophilie und zu einer Inaktivierung der Substanzen, die aufgrund der entstehenden polaren Verbindungen leicht über die Niere ausgeschieden werden können (Oberdisse et al. 2002). Die Umwandlungsprozesse erfolgen meist in der Leber und untergeordnet in anderen Organen wie Darm, Niere, Lunge, Milz, Muskulatur, Haut oder im Blut. Die Biotransformation wird in zwei Phasen eingeteilt (Abbildung 3).

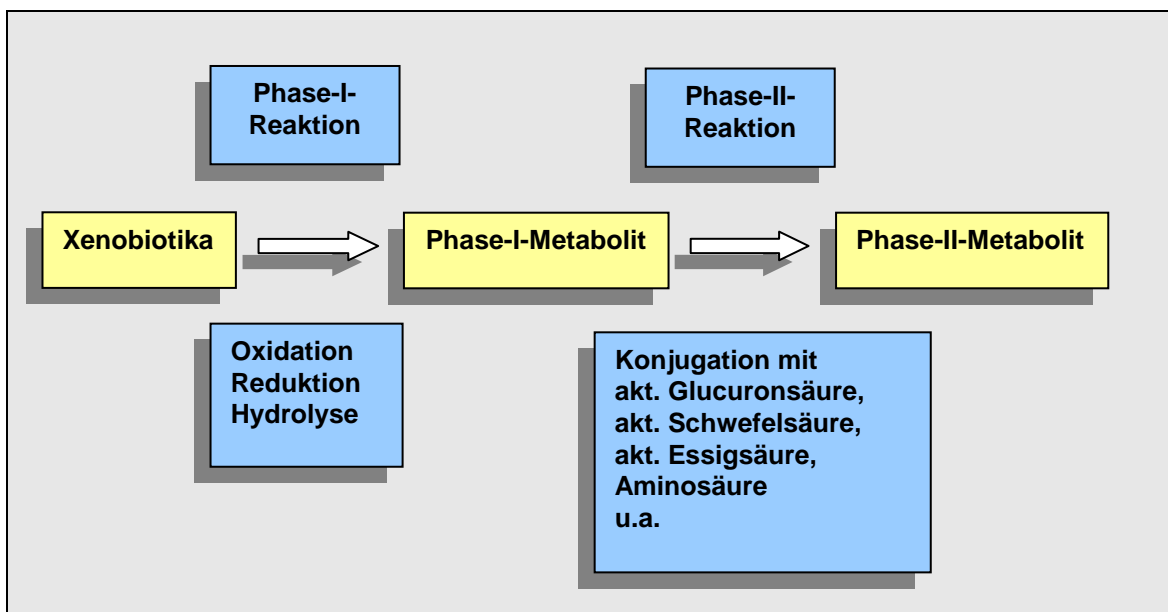


Abbildung 3: Die wichtigsten Vorgänge der Biotransformation (Mutschler et al. 2001)

Als Phase-I-Reaktionen werden die Biotransformationsreaktionen bezeichnet, bei denen Arznei- und Fremdstoffmoleküle durch oxidative, reduktive oder hydrolytische Reaktionen in ihren funktionellen Gruppen verändert werden. In den Phase-II-Reaktionen erfolgt eine Kopplung (Konjugationsreaktion) der Xenobiotikamoleküle bzw. der bereits in der Phase-I-Reaktion entstandenen Metabolite mit körpereigenen hydrophilen Molekülen, wodurch sehr polare Gruppen

in das Molekül eingeführt werden (Mutschler et al. 2001). Wichtige Phase-II-Reaktionen sind Glucuronidierung, Methylierung, Acetylierung, Sulfatierung sowie die Konjugation mit Aminosäuren und Gluthation. An der Biotransformation sind Enzyme beteiligt, die sowohl strukturgebunden, hauptsächlich in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums (z.B. Monooxygenasen, Glucuronyltransferasen) und den Mitochondrien lokalisiert sind, als auch strukturungebunden in Form von löslichen Biokatalysatoren (z.B. Esterasen, Amidasen, Sulfotransferasen) vorkommen können.

Eine große Bedeutung für die oxidative Biotransformation im Phase-I-Metabolismus von Fremdstoffen haben Cytochrom-P450-Enzyme. Das P450-Enzymsystem wird auf Basis der Homologie ihrer Aminosäuresequenz in verschiedene Sub-Familien unterschiedlicher Substratspezifität und Induzierbarkeit differenziert, für die diverse genetische Polymorphismen (z.B. CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1) identifiziert wurden (Lewis et al. 1998, Estler 2000).

In der Phase II kommt der N-Acetyltransferase (NAT) bei der Umwandlung von Xenobiotika, die Aminogruppen enthalten (z.B. heterozyklische aromatische Amine und Alkylamine), eine besondere Bedeutung zu. Die Acetylierung stellt als Phase-II-Reaktion einen wichtigen Weg für die Biotransformation von verschiedenen Arznei- und Fremdstoffen mit Arylamin- und Hydrazinstrukturen dar, wobei die Acetylgruppe als Acetyl-Coenzym A durch das Enzym N-Acetyltransferase übertragen wird.

N-Acetyltransferasen sind cytosolische Enzyme, die diesen Biotransformationsschritt vorwiegend in den Kupffer'schen Zellen der Leber, aber auch in den in den retikuloendothelialen Zellen von Milz, Lunge und Darmschleimhaut durchführen (Cribb et al. 1991, Wormhout et al. 1999, Goodfellow et al. 2000). Es konnte auch die Expression von N-Acetyltransferasen im Parodontium nachgewiesen werden (Meisel et al. 2002).

Insgesamt existieren zwei N-Acetyltransferasen, die NAT1 und NAT2 (Blum et al. 1990, Grant et al. 1991). Die Gene der beiden Enzyme wurden dem Chromosom 8p21.3-23.1 zugeordnet (Hickman et al. 1994).

Zusätzlich konnte ein so genanntes Pseudogen pNAT nachgewiesen werden, das ein funktionsloses Protein kodiert (Blum et al. 1990). NAT1 und NAT2 zeigen sowohl eine überlappende Substratspezifität für bestimmte Arylamine als auch individuelle Substrat-Charakteristika (West et al. 1997). Vergleicht man die DNA-Sequenzen von NAT1 und NAT2 findet man eine Übereinstimmung von 87 %. Die Proteinsequenzen der beiden Enzyme sind zu 81 % identisch (Hein et al. 2000).

#### **2.4.2 N-Acetyltransferase 2**

Die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) stellt eines der ersten Enzyme des Phase-II-Metabolismus dar, bei dem eine polymorphe Expression entdeckt wurde. Zwischen 1953 und 1955 konnten Bönicke und Reif (1953) in Deutschland und Hughes et al. (1955) in den USA zeigen, dass die Gabe des Medikamentes Isoniazid während einer Tuberkulosebehandlung zu Unterschieden in der therapeutischen Wirksamkeit führte. Das acetylierte Produkt des Tuberkulostatikum Isoniazid wurde mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ausgeschieden, woraufhin Mitchell und Bell (1957) den Begriff der NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer prägten. Dabei konnte bei Patienten, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren, ein erhöhtes Risiko für Isoniazidnebenwirkung wie periphere Neuropathie oder toxische Hepatitis festgestellt werden (Ohno et al. 2000). Seitdem wurde eine Reihe weiterer Arzneimittel identifiziert, die zu einem wesentlichen Teil durch die N-Acetyltransferase 2 verstoffwechselt werden, unter anderem Hydralazin, Dapson, Procainamid, Sulfamethazin und andere Sulfonamide. Die Substrate sind meistens primäre Amine und Hydrazine.

Im Jahre 1964 fand man erstmals heraus, dass die unterschiedliche Acetylierungskapazität der NAT2 auf genetische Unterschiede zurückzuführen ist (Price-Evans und White 1964, Blum et al. 1991, Grant et al. 1991).

Es konnten für das NAT2-Gen bisher 36 verschiedene Allele beschrieben werden (Hein et al. 2003). Die Allelvarianten unterscheiden sich durch eine oder meistens mehrere Punktmutationen vom Wildtyp-Allel *NAT2*\*4. Durch die Bestimmung von sieben Mutationen lassen sich Kaukasier zu fast 100% in NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer klassifizieren (Cascorbi et al. 1999). Individuen, die NAT2



Langsam-Acetylierer sind, setzen sich dabei aus zwei NAT2-Allelen zusammen, die aus verschiedenen Kombinationen der sieben Punktmutationen bestehen. Im Gegensatz dazu besitzen NAT2 Schnell-Acetylierer mindestens ein Schnell-Acetylierer-Allel. Die häufigsten NAT2-Allele bei Kaukasiern sind die beiden NAT2 Langsam-Acetylierer-Allele *NAT2\*5B* (41%) und *NAT2\*6A* (28%) sowie das NAT2 Schnell-Acetylierer-Allel (Wildtyp-Allel) *NAT2\*4* (23%) (Cascorbi et al. 1999). Zusätzlich zum Wildtyp *NAT2\*4* wurden zwei weitere NAT2 Schnell-Acetylierer-Allele (*NAT2\*12A* und *NAT2\*13*) entdeckt.

Beim Vergleich verschiedener ethnischer Populationen konnten deutliche Schwankungen in der Häufigkeitsverteilung der NAT2 Langsam-Acetylierer festgestellt werden (Evans 1992). Die starken Unterschiede in der Acetylierungsaktivität führt man auf ethnische und geographische Einflüsse zurück (La Du und Kalow 1968). Während nur 5 % der Eskimos in Kanada und 10 – 20 % der Chinesen und Japaner der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer angehören, konnte bei Europäern und Nordamerikanern ein Anteil von 40 – 70 % festgestellt werden. Nach den Angaben von Cascorbi et al. waren von 844 untersuchten Deutschen 58,9 % NAT2 Langsam-Acetylierer (Cascorbi et al. 1995, Cascorbi et al. 1999). Extreme Werte zeigten sich bei Ägyptern und Marokkanern mit 87 % bzw. 90 % NAT2 Langsam-Acetylierern (Schmiedel 1960, Ladero et al. 1985, Philip et al. 1987, Sigmund et al. 1988, Evans 1992, West et al. 1997, Wormhoudt et al. 1999).

### **2.4.3 Einfluss des Acetylierungsstatus der NAT2 auf die Entstehung von Erkrankungen**

Der Zusammenhang zwischen Acetylierungsstatus der NAT2 und verschiedenen Krankheitsbildern sowie unterschiedlichen Therapieerfolgen war und ist Gegenstand intensiver Forschung. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, wurde der genetische Polymorphismus der N-Acetyltransferase erstmals bei Tuberkulose-Patienten entdeckt, welche mit Isoniazid behandelt wurden. Isoniazid wird dabei primär über Acetylierung durch NAT2 ausgeschieden.

Die besondere Relevanz des NAT2-Polymorphismus bei der Entstehung und Progression von Erkrankungen wird bei der Betrachtung von Studienergebnissen bei Patienten mit Blasenkrebs deutlich (Ladero et al. 1985, Risch et al. 1995).

Es zeigte sich, dass unter den Blasenkrebsfällen NAT2 Langsam-Acetylierer deutlich überrepräsentiert waren. Bei der Betrachtung einer Untergruppe von Chemikern aus der Farbstoff verarbeitenden Industrie waren 22 von 23 untersuchten Blasenkrebspatienten NAT2 Langsam-Acetylierer (Cartwright et al. 1982). Auch in einem größeren Kollektiv von Beschäftigten in der chemischen Industrie, die an Blasenkrebs litten, wurde eine Häufung von NAT2 Langsam-Acetylierern nachgewiesen (Golka et al. 2002). Als gesichert kann auch der Zusammenhang zwischen Blasenkrebs, Zigarettenkonsum und NAT2 Langsam-Acetylierern gesehen werden. In einer Metaanalyse, die sechs Studien zusammenfasste, wurde bei 2261 untersuchten Personen ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Raucher mit NAT2 Langsam-Acetylierungsstatus ermittelt (Vineis et al. 2001).

Ferner wurde für NAT2 Langsam-Acetylierer ein erhöhtes Risiko bei der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) nachgewiesen (Agundez et al. 1996). Agundez et al. (1996) untersuchten in Spanien 100 HCC-Patienten und 258 gesunde Probanden hinsichtlich ihres NAT2-Genotyps und des Acetylierungsstatus. Es wurde für NAT2 Langsam-Acetylierer ein 1,8fach erhöhtes Leberkrebsrisiko gegenüber NAT2 Schnell-Acetylierern festgestellt.

Die Untersuchungsergebnisse von Farker et al. (2003) zeigten bei alleiniger Betrachtung des langsamen Acetylierungsstatus der NAT2 keinen signifikanten Unterschied zwischen HCC und Kontrollen auf ( $p=0,293$ ). Das HCC-Risiko war für NAT2 Langsam-Acetylierer nicht signifikant erhöht (OR: 1,4; 95%-KI: 0,739 – 2,720;  $p=0,239$ ). Wurde allerdings der NAT2-Polymorphismus mit dem Nikotinkonsum kombiniert, konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom bei NAT2 Langsam-Acetylierer, die Raucher waren, festgestellt werden (OR: 3,537; 95%-KI: 1,382 – 9,054;  $p=0,008$ ) (Farker et al. 2003). Sie kamen zu dem Schluss, dass der genetische Polymorphismus unter Berücksichtigung des Nikotinkonsums für die Hepatokarzinogenese von Bedeutung ist.

Auch für andere Erkrankungen wird ein Zusammenhang zwischen NAT2 Langsam-Acetylierern und einem erhöhten Erkrankungsrisiko diskutiert. So besaßen zum Beispiel postmenopausale Frauen, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren und

zusätzlich rauchten, ein bis zu 4fach höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Ambrosone et al. 1996). Ebenfalls wurde ein Zusammenhang bei Gesundheitsschädigungen wie Hämolyse (bei Sulfasalazin), periphere Neuropathie sowie systemischer Lupus erythematoses zwischen einer Arylamin- oder Hydrazalinexposition und dem NAT2 Langsam-Acetylierungsstatus nachgewiesen (West et al. 1997, Wormhoudt et al. 1999). Insgesamt kann festgestellt werden, dass der Polymorphismus der NAT2 zu veränderten Risiken für verschiedene Krankheiten führt.

Ein Zusammenhang zwischen dem genetischen Polymorphismus der NAT2 und einer aggressiven Parodontitis wurde jedoch, wie bereits erwähnt, bislang in keiner wissenschaftlichen Studie untersucht und war daher Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit.

### 3 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Erkrankungsrisiko für eine aggressive Parodontitis in Abhängigkeit vom genetischen Polymorphismus des Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT2) zu untersuchen.

Um einen Einfluss des genetischen Polymorphismus der NAT2 auf die Parodontitisgenese zu belegen, wurden Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollpersonen anhand der ermittelten NAT2 Genotypen in NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer klassifiziert und deren Häufigkeiten aufgezeigt.

Es wurde der genetische Polymorphismus der NAT2 unter Berücksichtigung des Nikotinkonsums bei Parodontitispatienten im Vergleich zu Kontrollen untersucht.

Darüber hinaus sollte bei Patienten mit aggressiver Parodontitis geklärt werden, ob es in den klinischen Parametern (Bluten nach Sondieren, mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel) Unterschiede zwischen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierern gibt.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es bei dem genetischen Polymorphismus der NAT2 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen Parodontitispatienten und Kontrollen?
- Wird das Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken von dem genetischen Polymorphismus der NAT2 beeinflusst?
- Sind bei Patienten mit aggressiver Parodontitis zwischen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierern Unterschiede in der Ausprägung der klinischen Parameter (Bluten nach Sondieren, mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel) festzustellen?

- Wie häufig kommt der Nikotinkonsum als potentieller Risikofaktor bei den untersuchten Patienten und Kontrollen vor und führt dieser Faktor zu einem erhöhten Risiko der Parodontitiserstehung?
- Beeinflusst der untersuchte genetische Polymorphismus der NAT2 in Assoziation mit dem Nikotinkonsum das Parodontitisrisiko?

## 4 Methodik

### 4.1 Patienten und Studiendesign

Für die durchgeführte Untersuchung wurden 86 Probanden mit europäischer Abstammung aus dem Patientengut der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena konsekutiv rekrutiert und klinisch untersucht, wobei 30 Patienten nach der Parodontitisklassifikation der American Academy of Periodontology (AAP) das Krankheitsbild einer aggressiven Parodontitis aufwiesen, d.h.:

- der Krankheitsbeginn lag vor dem 35. Lebensjahr,
- ein approximaler Befall an mehr als 30% der Parodontidien war zu erkennen,
- ein Attachmentlevel  $\geq 5$  mm an mindestens drei Zähnen außer den ersten Molaren und Schneidezähnen war vorhanden,
- röntgenologisch wurde ein horizontaler Knochenabbau mit vertikalen Einbrüchen von mehr als ein Drittel der Wurzellänge an mindestens 5 Zähnen nachgewiesen.

Die Einteilung der Probanden nach der AAP von 1999 (Abbildung 2) erfolgte anhand der klinischen Parameter (Bluten nach Sondieren, Sondierungstiefe und Attachmentlevel) sowie des vorliegenden Krankheitsverlaufs und der radiographischen Analyse. Die meisten Patienten mit aggressiver Parodontitis wurden von niedergelassenen Kollegen wegen ausgeprägten parodontalen Destruktionen in die Zahnklinik überwiesen.

56 Probanden ohne pathologisch parodontale Veränderungen (Sondierungstiefen und Attachmentlevel  $< 3,5$  mm, Bluten nach Sondieren  $< 25\%$ ) bildeten die Kontrollgruppe.

Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über den Zweck der Untersuchung im vollen Umfang aufgeklärt und waren mit dieser einverstanden. Für die Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission vor (Nummer 0536-09/00).

Alle Probanden wurden nach einem standardisierten Vorgehen zu ihren früheren und jetzigen Rauchgewohnheiten befragt (siehe Anhang). Anamnestisch konnten bei allen Probanden systemische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

#### **4.2 Klinische Befundaufnahme**

Die Untersuchung des parodontalen Status umfasste die klinische Bewertung des Entzündungsstadiums des parodontalen Gewebes (Bluten nach Sondieren), die Messung der Sondierungstiefen und des klinischen Attachmentlevels.

Beim klinischen Nachweis einer parodontalen Destruktion wurde eine röntgenologische Untersuchung, d.h. ein parodontaler Zahnfilmstatus in Rechtwinkeltechnik vorgenommen.

Alle in der Studie untersuchten Probanden waren hygienisiert (professionelle Zahnreinigung, einschließlich Motivation zur persönlichen Mundhygiene durch die zahnmedizinische Fachhelferin) und besaßen mindestens 16 Zähne. Anhand der vorhandenen anamnestischen, klinischen bzw. röntgenologischen Befunde (Anamnese, Parodontalbefund, Röntgenbilder) erfolgte die Einteilung der untersuchten Probanden durch einen erfahrenen Parodontologen der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert verarbeitet.

### Erfassung der Sondierungstiefen und des klinischen Attachmentlevels

Die Sondierungstiefe und das klinische Attachmentlevel wurden mit einer parodontalen Messsonde (PCP 11, Hu-Friedy) ermittelt. Die Untersuchung erfolgte vorsichtig, mit geringem Druck (20 – 25 p) parallel zur Zahnachse und unter Kontakt zur Wurzeloberfläche. An sechs Messpunkten (mesio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, oral, mesio-oral, disto-oral) wurde die Sondierungstiefe in Millimetern erfasst und dokumentiert, wobei der Abstand vom Taschenfundus zum marginalen Gingivarand gemessen wurde. Die Bestimmung des Attachmentlevels beruht auf der Messung der Distanz zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem klinisch sondierbaren Taschenfundus.

### Bluten nach Sondieren

Um den Entzündungsgrad des parodontalen Gewebes zu beurteilen, wurde das Bluten nach Sondieren herangezogen.

Hierbei handelt es sich um eine Ja-Nein-Entscheidung. Der Index wurde aus dem Quotient der Blutungsstellen und der Summe aller gemessenen Stellen gebildet.

### Epidemiologische Erhebung des Nikotinkonsums

Mit einem standardisierten Blatt wurden alle Studienteilnehmer zu ihren Rauchgewohnheiten befragt. Alle Probanden wurden dabei je nach Angabe in Raucher, Nichtraucher und Extraucher kategorisiert.

Es erfolgte unter a) eine Einteilung der Probanden in zwei Gruppen:

- Nichtraucher, nie geraucht und
- Raucher, jemals geraucht.



Unter b) erfolgte die Unterteilung in drei Gruppen:

- Nichtraucher, die nie geraucht,
- Raucher, die momentan rauchen (aktuelle Raucher) und
- Exraucher, die früher geraucht haben.

Es wurde ermittelt, in welchem Lebensalter mit dem Rauchen begonnen und gegebenenfalls aufgehört wurde. Außerdem wurde die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag genau erhoben. Jeder der Raucher bzw. Exraucher gab an, ausschließlich Zigaretten geraucht zu haben.

Bei der Untersuchung der Dauer des täglichen Nikotinkonsums wurden drei Gruppen gebildet:

- Personen, die nie,
- $\leq 5$  Jahre geraucht und
- $> 5$  Jahre geraucht haben.

Abschließend wurde die Rauchmenge, klassifiziert durch Packyears, untersucht. Ein Packyear entspricht dabei einer täglich gerauchten Zigarettenmenge von 20 Zigaretten über den Zeitraum eines Jahres. Die untersuchten Personen wurden eingeteilt in:

- Personen, die nie,
- $< 5$  Packyears geraucht und
- $\geq 5$  Packyears geraucht haben.

## 4.3 Genetische Untersuchung

### 4.3.1 PCR/ Restriktionsfragmentanalyse

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Identifizierung der DNA-Allele der N-Acetyltransferase 2 die Restriktionsfragmentanalyse und die allelspezifische PCR eingesetzt.

Zur Analyse des Genotyps der N-Acetyltransferase 2 musste zunächst das interessierende DNA-Fragment durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase chain reaction, PCR) vervielfältigt (amplifiziert) werden. Die Amplifikation der DNA erfolgte in drei Schritten. In einem Denaturierungsschritt kam es zur Aufteilung der doppelsträngigen DNA. Im Anschluss erfolgte durch ein so genanntes Annealing (Hybridisierungsschritt) die Bindung bestimmter Primer (Startstücke) an den einzelnen DNA-Strang. Durch die Extension wurde der DNA-Abschnitt verlängert (Syntheseschritt), wobei die Primer die Länge des erzeugten DNA-Amplifikats definierten. Diese Schritte liefen alternierend in aufeinander folgenden Zyklen ab.

Bei der Restriktionsfragmentanalyse wurde das in der PCR amplifizierte DNA-Fragment durch Restriktionsenzyme „verdaut“. Die Restriktionsenzyme erkennen bestimmte Basensequenzen auf dem DNA-Abschnitt und schneiden die DNA an genau definierten Stellen. Punktmutationen, die die DNA-Sequenz verändern, können eine Schnittstelle zerstören oder eine neue schaffen, so dass das Wildtyp-Allel und die untersuchte Allelvariante unterschiedliche Fragmente liefern (Mühlhardt 2002).

Für die Bestimmung der Punktmutation 341 des NAT2 Gens wurde eine allelspezifische PCR durchgeführt. Dabei wurden zwei fast identische Primer verwendet, die sich nur in einer einzigen Position ihres 5'-Endes unterschieden. Die PCR-Bedingungen wurden so gewählt, dass der Wildtyp-Primer nur am Wildtyp-Allel und der Primer mit der Mutation am 5'-Ende nur am mutierten Allel binden konnte. Auf diese Weise ließen sich auch heterozygote Träger identifizieren, da in

einem solchen Fall beide Primer ein Produkt bildeten. Die gewonnenen PCR-Produkte gaben Aufschluss über das Vorliegen der untersuchten Mutationen.

Die durch Restriktionsfragmentanalyse und allelspezifische PCR entstandenen DNA-Fragmente wurden in der Gel-Elektrophorese aufgetrennt. Zur Sichtbarmachung der DNA-Banden wurde dem Agarosegel der Farbstoff Ethidiumbromid zugesetzt, der sich an die DNA bindet und sie unter UV-Licht fluoreszieren lässt. Aus den mit der Videokamera festgehaltenen Fragmentmustern konnten die Allele bestimmt werden.

Die Vorschriften für die genetische Bestimmung der N-Acetyltransferase 2 sind als SOP (Standard Operation Procedures, SOPs) im Institut für Klinische Pharmakologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena hinterlegt.

#### **4.3.2 DNA-Isolierung**

Den Probanden wurde 2,5 ml venöses Blut in EDTA-Monovetten abgenommen. Anschließend wurden die gewonnenen Proben umgehend im Institut für Klinische Pharmakologie bei  $-20\text{ °C}$  bis zur Isolierung der DNA eingefroren. Zur Analyse der Proben wurden diese bei  $+37\text{ °C}$  für 45 min inkubiert. Die Extraktion der DNA erfolgte aus den Leukozyten der EDTA-Blutproben der Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen mittels QIAamp® DNA Blood Kit der Firma Qiagen®. Die isolierte DNA konnte sofort in einer PCR eingesetzt oder bei  $-20\text{ °C}$  längerfristig aufbewahrt werden.

### 4.3.3 NAT2-Genotypisierung

Zur Genotypisierung der N-Acetyltransferase 2 wurden die Mutationen an den sechs Nukleotid-Positionen 282, 341, 481, 590, 803 und 857 untersucht (Cascorbi et al. 1995). Die Mutationen C<sub>282</sub>>T, C<sub>481</sub>>T, G<sub>590</sub>>A, A<sub>803</sub>>G und G<sub>857</sub>>A konnten durch PCR-Amplifikation und anschließend mit denen in Tabelle 1 aufgeführten Restriktionsendonukleasen bestimmt werden. Die Mutation T<sub>341</sub>>C wurde durch eine allelspezifische PCR ermittelt.

Tabelle 1: NAT2-Genotypisierung durch Restriktionsendonukleasen bzw. allelspezifische PCR

Punktmutation	Nukleotidaustausch	Restriktionsendonukleasen	Aminosäureaustausch
282	C → T	Fok I	Kein Austausch
341	T → C	allelspezifische PCR	Ile → Thr
481	C → T	Kpn I	Kein Austausch
590	G → A	Taq I	Arg → Gln
803	A → G	Dde I	Lys → Arg
857	G → A	Bam HI	Gly → Glu

Anhand der diagnostizierten Mutationen wurden die entsprechenden Allelmuster der NAT2 bestimmt (Tabelle 2). Die Allelklassifikation und Assoziation zum Acetylierungsstatus (NAT2 Langsam- oder Schnell-Acetylierer) erfolgte entsprechend der Literatur (Hein et al. 1994, Cascorbi et al. 1995, Vatsis et al. 1995, Grant et al. 1997, Hein et al. 2000). Dabei besitzen NAT2 Schnell-Acetylierer entweder mindestens ein Wildtyp-Allel (*NAT2\*4*) oder ein NAT2-Allel *NAT2\*12* bzw. *NAT2\*13*, welches eine hohe Acetylierungskapazität aufweist. NAT2 Langsam-Acetylierer zeichnen sich durch die Einbeziehung zweier Allele aus, die aus verschiedenen Kombinationen der sieben Punktmutationen bestehen. Sie führen zu einer geringeren Acetylierungskapazität der NAT2 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zuordnung von Punktmutationen der NAT2 zu NAT2-Allelen und der Acetylierungskapazität (Phänotyp)

NAT2- Allel	Acetylierungs- kapazität (Phänotyp)	Nukleotid bei Position (nt)						
		191	282	341	481	590	803	857
<i>NAT2*4</i> (wild-typ)	Schnell	G	C	T	C	G	A	G
<i>NAT2*5A</i>	Langsam	G	C	<b>C</b>	<b>T</b>	G	A	G
<i>NAT2*5B</i>	Langsam	G	C	<b>C</b>	<b>T</b>	G	<b>G</b>	G
<i>NAT2*5C</i>	Langsam	G	C	<b>C</b>	C	G	<b>G</b>	G
<i>NAT2*6A</i>	Langsam	G	<b>T</b>	T	C	<b>A</b>	A	G
<i>NAT2*6B</i>	Langsam	G	C	T	C	<b>A</b>	A	G
<i>NAT2*7A</i>	Langsam	G	C	T	C	G	A	<b>A</b>
<i>NAT2*7B</i>	Langsam	G	<b>T</b>	T	C	G	A	<b>A</b>
<i>NAT2*12A</i>	Schnell	G	C	T	C	<b>G</b>	G	G
<i>NAT2*12B</i>	Schnell	G	<b>T</b>	T	C	<b>G</b>	G	G
<i>NAT2*13</i>	Schnell	G	<b>T</b>	T	C	G	A	G
<i>NAT2*14A</i>	Langsam	<b>A</b>	C	T	C	G	A	G
<i>NAT*14B</i>	Langsam	<b>A</b>	<b>T</b>	T	C	G	A	G

#### 4.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der Software SPSS 11.5 für Windows XP.

Die Untersuchung der klinischen und experimentellen Ergebnisse umfasste eine statistische Analyse zur Charakterisierung des Untersuchungskollektivs und eine Risikoanalyse mittels Odds-Ratio Kreuztabellen.

##### Statistische Analyse zur Charakterisierung des Untersuchungskollektivs

Bei der Untersuchung der Altersverteilung in den Studiengruppen sowie der klinischen Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des NAT2-Polymorphismus und des Nikotinkonsums in den untersuchten Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als Grenzwert für die statistische Signifikanz galt ein p-Wert von 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Bei der Verteilung der klinischen Parameter in den untersuchten Gruppen wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt, in der neben dem Mittelwert auch die Standardabweichung berechnet wurde.

##### Risikoanalyse mittels Odds-Ratio Kreuztabellen

Alle gewonnenen Daten wurden mit numerischen Werten verschlüsselt und in eine SPSS-Datenbank zur Regressionsanalyse transferiert. Durch eine binäre logistische Regressionsanalyse konnte die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des Ereignisses (aggressive Parodontitis) in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen (genetischer Polymorphismus der NAT2 und Nikotinkonsum) dargestellt werden. Dabei ist neben der Odds-Ratio, das entsprechende 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet und mit dem p-Wert der Signifikanzberechnung versehen worden. Odds-Ratios größer als 1 wiesen die jeweilige unabhängige Variable als Risikofaktor aus (bei  $p \leq 0,05$ ).

Insgesamt war die Größe des Untersuchungskollektivs ausreichend, um statistisch gesicherte Ergebnisse zu erzielen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Statistische Analyse zur Charakterisierung des Untersuchungskollektivs

In der vorliegenden Studie wurde hinsichtlich der verschiedenen Fragestellungen eine aus 30 Patienten bestehende Gruppe mit aggressiver Parodontitis mit einer 56 Personen umfassenden Kontrollgruppe anhand der klinischen Untersuchungsparameter (Bluten nach Sondieren, mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel) miteinander verglichen (Tabelle 3).

In der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis konnten rechnerisch ein Bluten nach Sondieren von  $65,77 \pm 16,45$  %, eine mittlere Sondierungstiefe von  $4,30 \pm 0,94$  mm und ein mittlerer Attachmentlevel von  $5,42 \pm 0,88$  mm festgestellt werden, was auf ein starkes parodontalpathogenes Geschehen hinwies. Die Kontrollgruppe wies hingegen keine pathologisch parodontalen Veränderungen in den Untersuchungsparametern auf (Bluten nach Sondieren  $13,89 \pm 9,99$  %, mittlere Sondierungstiefe  $2,52 \pm 0,41$  mm, mittlerer Attachmentlevel  $2,70 \pm 0,51$  mm). Insgesamt kann festgehalten werden, dass sich Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen in den untersuchten klinischen Parameter voneinander signifikant unterschieden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Parameter der Patienten mit aggressiver Parodontitis und der Kontrollpersonen

Untersuchungsparameter	aggressive Parodontitis (n= 30)	Kontrollen (n= 56)	p-Wert
Bluten nach Sondieren (%)	$65,77 \pm 16,45$	$13,89 \pm 9,99$	0,015
mittlere Sondierungstiefen (mm)	$4,30 \pm 0,94$	$2,52 \pm 0,41$	0,015
mittlerer Attachmentlevel (mm)	$5,42 \pm 0,88$	$2,70 \pm 0,51$	0,05

Die Patienten mit aggressiver Parodontitis entsprachen in Alter und Geschlecht den Kontrollen. Die Untersuchung der Altersverteilung der beiden Probandengruppen mittels Mann-Whitney-U-Test wies keinen signifikanten Unterschied auf ( $p= 0,067$ ). Die Geschlechtsverteilung zwischen der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis und den Kontrollen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p= 0,376$ ).

## 5.2 NAT2-Polymorphismus

Anhand der Bestimmung der Genotypen der N-Acetyltransferase 2 wurden alle 86 untersuchten Personen in NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer klassifiziert. Die Abbildung 4 zeigt die Häufigkeiten der NAT2 Genotypen im gesamten Untersuchungskollektiv. Bei den Patienten mit aggressiver Parodontitis wurden 6 verschiedene NAT2 Schnell-Acetylierer Genotypen und 5 verschiedene NAT2 Langsam-Acetylierer Genotypen bestimmt, bei den Kontrollen jeweils 7 bzw. 8 (Tabelle 4).

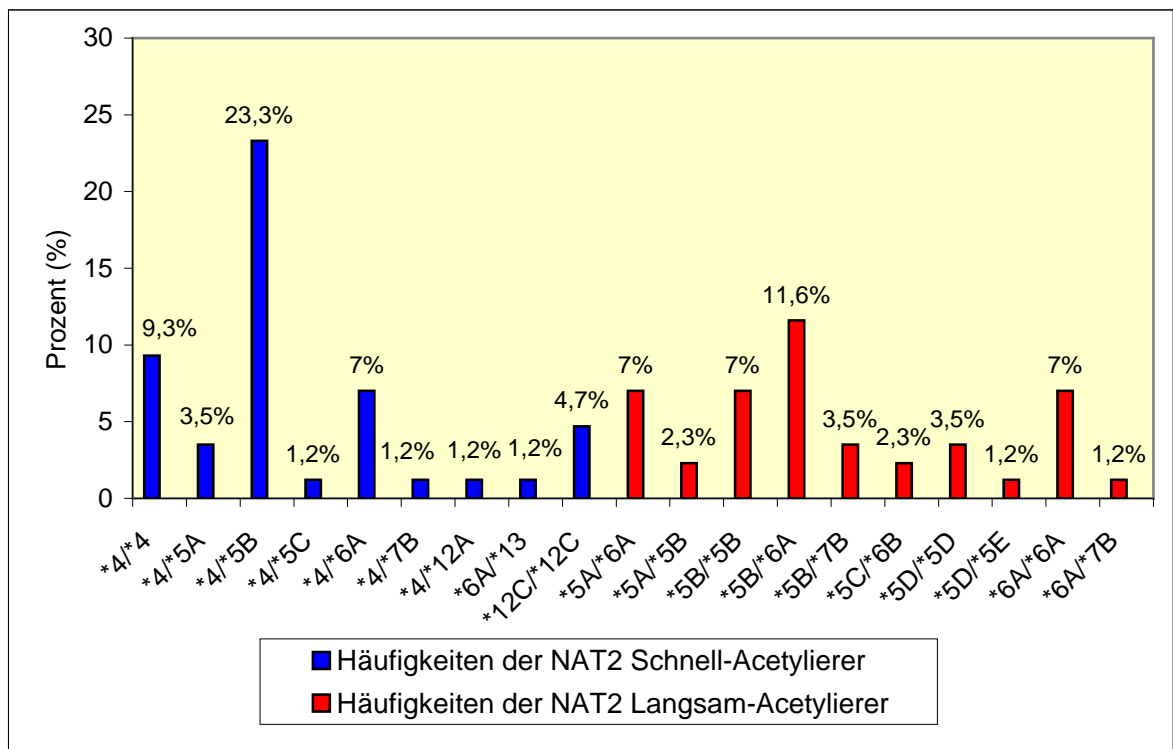


Abbildung 4: Häufigkeit der NAT2 Genotypen (klassifiziert nach NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer) im gesamten Untersuchungskollektiv



Tabelle 4: Häufigkeiten der NAT2 Genotypen in der Patienten- und Kontrollgruppe

NAT2 Genotyp	aggressive Parodontitis		Kontrollen	
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
*4 / *4	3	10	5	8,93
*4 / *5A	0	0	3	5,36
*4 / *5B	2	6,67	18	32,14
*4 / *5C	0	0	2	3,57
*4 / *6A	3	10	3	5,36
*4 / *7B	0	0	1	1,79
*4 / *12A	1	3,33	0	0
*6A / *13	1	3,33	0	0
*12C / *12C	2	6,67	2	3,57
<b>Summe der NAT2 Schnell-Acetylierer</b>	<b>12</b>	<b>40,0</b>	<b>34</b>	<b>60,7</b>
*5A / *5B	2	6,67	0	0
*5A / *6A	5	16,67	1	1,79
*5B / *5B	0	0	6	10,71
*5B / *6A	4	13,33	6	10,71
*5B / *7B	0	0	3	5,36
*5C / *6B	0	0	2	3,57
*5D / *5D	3	10,0	0	0
*5D / *5E	0	0	1	1,79
*6A / *6A	4	13,33	2	3,57
*6A / *7B	0	0	1	1,79
<b>Summe der NAT2 Langsam-Acetylierer</b>	<b>18</b>	<b>60,0</b>	<b>22</b>	<b>39,3</b>

Die Ergebnisse der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer in der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis und in der Kontrollgruppe werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung von NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer bei Patienten- und Kontrollgruppe

Merkmals	aggressive Parodontitis (n= 30)	Kontrolle (n= 56)	Gesamt
NAT2 Schnell-Acetylierer Häufigkeit (n)	12	34	46
Prozent (%)	40,0	60,7	53,5
NAT2 Langsam-Acetylierer Häufigkeit (n)	18	22	40
Prozent (%)	60,0	39,3	46,5

Es zeigte sich, dass 46,5 % (n= 40) aller untersuchten Personen des gesamten Untersuchungskollektivs NAT2 Langsam-Acetylierer und 53,5 % (n= 46) NAT2 Schnell-Acetylierer waren (Abbildung 5).

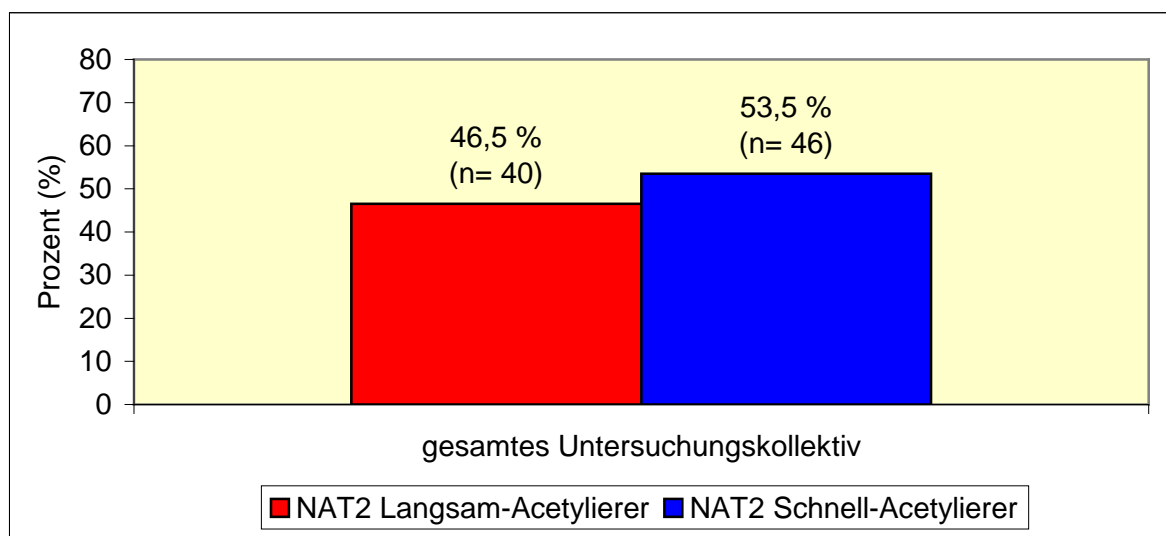


Abbildung 5: Anteil der NAT2 Schnell-/ Langsam-Acetylierer im gesamten Untersuchungskollektiv

Die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung des NAT2-Polymorphismus in den einzelnen Untersuchungsgruppen zeigte bei Patienten mit aggressiver Parodontitis einen Anteil von 60 % (n= 18) NAT2 Langsam-Acetylierern und 40 % (n= 12) NAT2 Schnell-Acetylierern (Abbildung 6). Die Gruppe der Kontrollpersonen gliederte sich in 39,3 % (n= 22) NAT2 Langsam-Acetylierer und 60,7 % (n= 34) NAT2 Schnell-Acetylierer.

Es kann als wichtiges Ergebnis bezüglich dieses Untersuchungspunktes festgehalten werden, dass bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung des NAT2-Polymorphismus eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierern bei Patienten mit aggressiver Parodontitis gegenüber gesunden Kontrollpersonen festzustellen war und das Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  nur knapp verfehlt wurde ( $p=0,066$ ). Auf einem zehnpromzentigen Signifikanzniveau bestand zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich des NAT2 Langsam-Acetylierungsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied.

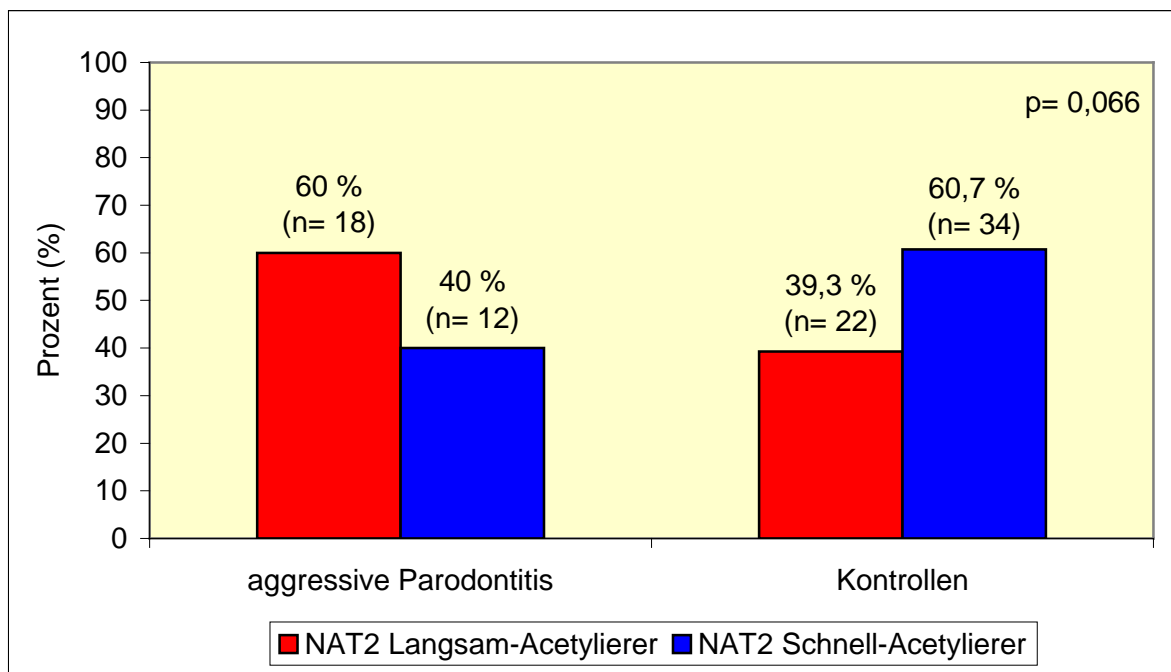


Abbildung 6: Anteil der NAT2 Schnell-/Langsam-Acetylierer in der Patienten- und Kontrollgruppe

### 5.3 NAT2-Polymorphismus und klinische Parameter

Bei Patienten mit aggressiver Parodontitis wurden die klinischen Untersuchungsparameter zwischen den beiden Gruppen NAT2 Schnell- bzw. Langsam-Acetylierer miteinander verglichen und in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Klinische Parameter in den Gruppen NAT2 Langsam- und Schnell-Acetylierer bei Patienten mit aggressiver Parodontitis

Merkmal	NAT2 Langsam-Acetylierer + aggressive Parodontitis (n= 18)	NAT2 Schnell-Acetylierer + aggressive Parodontitis (n= 12)	p-Wert
Bluten nach Sondieren (%)	68,78 ± 15,72	61,25 ± 17,15	0,516
mittlere Sondierungstiefe (mm)	4,44 ± 0,96	4,09 ± 0,91	0,146
mittlerer Attachmentlevel (mm)	5,59 ± 0,76	5,16 ± 1,02	0,159

Das Bluten nach Sondieren war in der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer mit 68,78 ± 15,72 % gegenüber den NAT2 Schnell-Acetylierern mit 61,25 ± 17,15 % etwas erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht ermittelt werden (p= 0,516) (Abbildung 7).

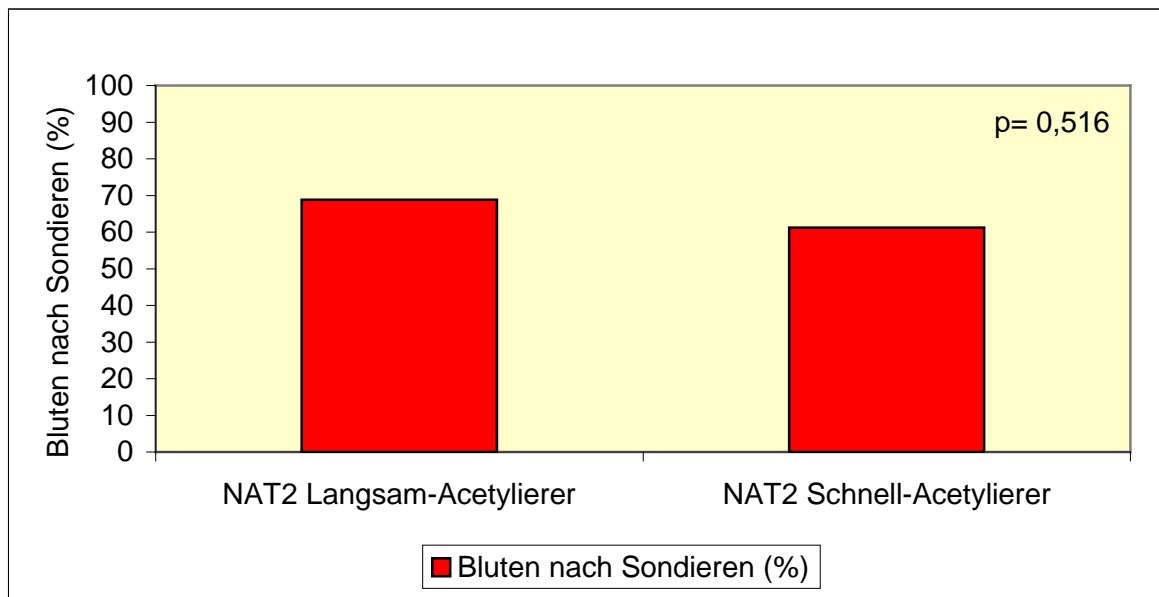


Abbildung 7: Bluten nach Sondieren bei Parodontitispatienten in den Gruppen der NAT2 Langsam-/ Schnell- Acetylierer

Die mittlere Sondierungstiefe betrug in der Gruppe der NAT2 Schnell-Acetylierer mit aggressiver Parodontitis  $4,09 \pm 0,91$  mm und war damit niedriger als in der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer ( $4,44 \pm 0,96$  mm) (Abbildung 8). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p= 0,146$ ).

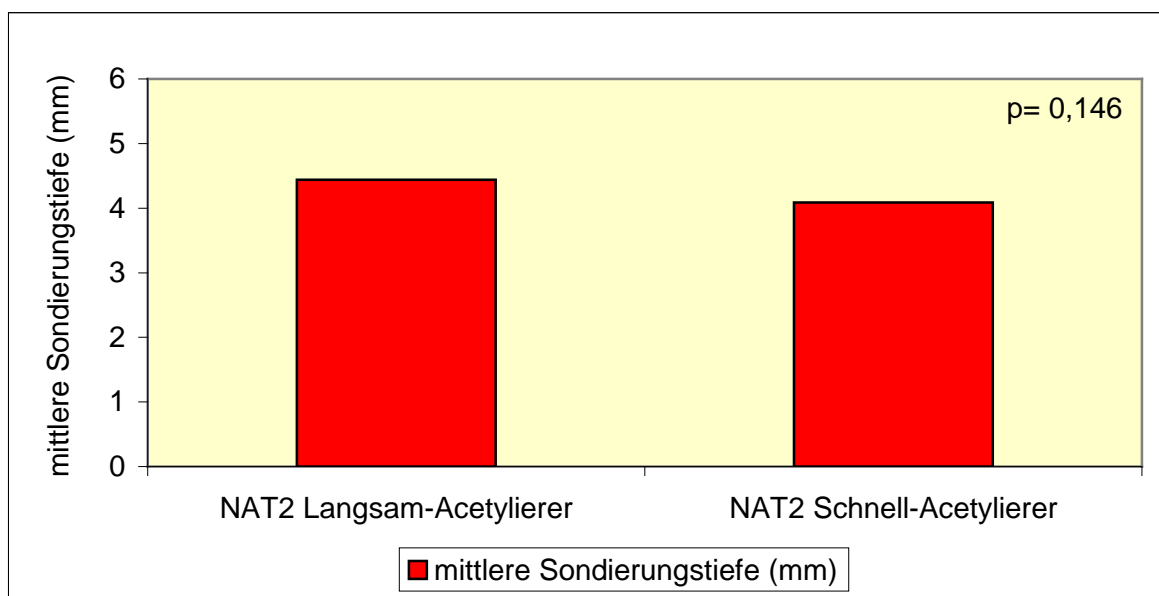


Abbildung 8: Mittlere Sondierungstiefe bei Parodontitispatienten in den Gruppen der NAT2 Langsam- und Schnell-Acetylierer

In der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer konnte ein etwas erhöhter Attachmentlevel ( $5,59 \pm 0,76$  mm) beobachtet werden (NAT2 Schnell-Acetylierer:  $5,16 \pm 1,02$  mm;  $p= 0,159$ ) (Abbildung 9).

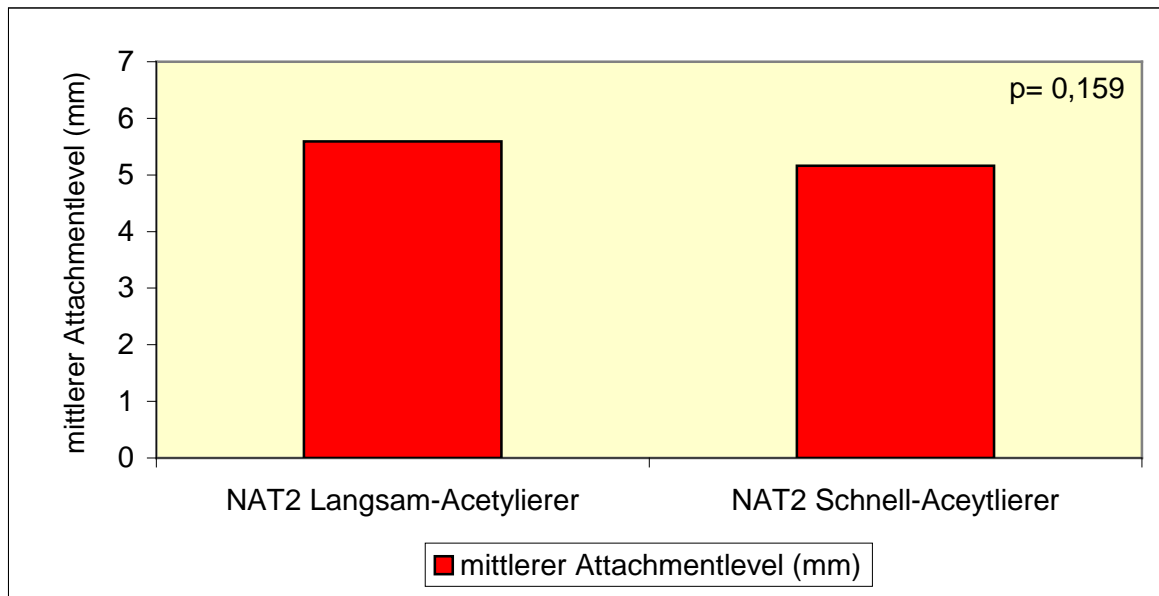


Abbildung 9: Mittlerer Attachmentlevel bei Parodontitispatienten in den Gruppen der NAT2 Langsam- und Schnell-Acetylierer

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Vergleich der klinischen Parameter (Bluten nach Sondieren, mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel) zwischen den beiden Gruppen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer bei Patienten mit aggressiver Parodontitis keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwies.

## 5.4 Nikotinkonsum

Die Ergebnisse der Auswertung der Rauchgewohnheiten zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen werden in Tabelle 7 dargestellt. Unter den Parodontitispatienten befanden sich 40 % (n= 12) „Raucher, die jemals geraucht“ haben und 60 % (n= 18) Nichtraucher. Der Anteil der „Raucher, die jemals geraucht“ haben, betrug unter den Kontrollen 28,6 % (n= 16). 71,4 % der Kontrollpersonen gaben an, noch nie geraucht zu haben.

Die Ergebnisse der Rauchgewohnheiten (Tabelle 7a) zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen zeigten, dass sich der prozentuale Anteil der „Raucher, die jemals geraucht“ haben, nicht signifikant voneinander unterschied (p= 0,367).

Tabelle 7: Rauchgewohnheiten der Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen

Merkmal	aggressive Parodontitis		Kontrollen		p-Wert
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	
a) Nikotinkonsum					
Nichtraucher, nie geraucht	18	60,0	40	71,4	0,281
Raucher, jemals geraucht	12	40,0	16	28,6	0,367
b) Nikotinkonsum					
Nichtraucher, nie geraucht	18	60,0	40	71,4	0,281
aktuelle Raucher	4	13,3	11	19,7	0,462
Exraucher	8	26,7	5	8,9	<b>0,029</b>

Es erfolgte eine weitere Unterteilung der untersuchten „Raucher, die jemals geraucht haben“, in „aktuelle Raucher“, die momentan rauchen, und „Exraucher“, die früher geraucht haben (Tabelle 7b). Der Anteil der „aktuellen Raucher“ lag in der Patientengruppe bei 13,3 % (n= 4), der der „Exraucher“ bei 26,7 % (n= 8). Dem gegenüber waren in der Gruppe der Kontrollpersonen 19,7 % (n= 11) „aktuelle Raucher“ und 8,9 % (n= 5) „Exraucher“.

Im Gegensatz zur Verteilung der Häufigkeiten der „aktuellen Raucher“ (p= 0,462) wies die Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren Anteil an „Exrauchern“ auf (p= 0,029).

#### 5.4.1 Dauer des Nikotinkonsums

Alle Personen wurden bezüglich der Dauer des täglichen Nikotinkonsums untersucht (Tabelle 8). Die Unterteilung erfolgte in Probanden, die „nie geraucht“, „≤ 5 Jahre geraucht“ und „> 5 Jahre geraucht“ haben. In der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis betrug der Anteil der Probanden, die „> 5 Jahre geraucht“ haben, 36,7 % in der Kontrollgruppe 10,7 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p= 0,004).

Tabelle 8: Dauer des täglichen Nikotinkonsums bei Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen

Merkmal	aggressive Parodontitis		Kontrollen		p-Wert
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	
Dauer des täglichen Nikotinkonsums					
nie geraucht	18	60,0	40	71,4	0,281
≤ 5 Jahre geraucht	1	3,3	10	17,9	0,056
> 5 Jahre geraucht	11	36,7	6	10,7	<b>0,004</b>



## 5.4.2 Rauchmenge

Darüber hinaus wurde in beiden Untersuchungsgruppen die Rauchmenge untersucht (Tabelle 9). Die Rauchmenge wurde durch die Einheit „Packyears“ beschrieben, die einer täglich gerauchten Zigarettenmenge von 20 Zigaretten während eines Jahres entsprach. In der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis wurde insgesamt bei 40 % (n= 12) ein Nikotinkonsum von „≥ 5 Packyears“ festgestellt. Der Anteil der Raucher mit „≥ 5 Packyears“ unter den Kontrollen betrug 14,3 % (n= 8) (Tabelle 9).

Die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung konnten bezüglich der Rauchmenge bei Patienten mit aggressiver Parodontitis, die „≥ 5 Packyears“ geraucht haben, einen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigen (p= 0,022).

Tabelle 9: Rauchmenge (Packyears) bei Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen

Merkmal	aggressive Parodontitis		Kontrollen		p-Wert
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	
Rauchmenge (Packyears)					
nie geraucht	18	60,0	40	71,4	0,281
< 5 Packyears	0	0,0	8	14,3	0,065
≥ 5 Packyears	12	40,0	8	14,3	<b>0,022</b>

## 5.5 Kombination von NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsum

In der folgenden Untersuchung werden die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung von Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen bezüglich der Verknüpfung von NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsum dargestellt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung bei der Kombination des Acetylierungsstatus der NAT2 mit dem Nikotinkonsum bei Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen

Merkmal	aggressive Parodontitis		Kontrollen		p-Wert
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	
Acetylierungsstatus der NAT2 + Nikotinkonsum					
NAT2 Schnell-Acetylierer+ Nichtraucher, nie geraucht	8	26,7	24	42,9	0,139
NAT2 Langsam-Acetylierer+ Nichtraucher, nie geraucht	10	33,3	16	28,6	0,647
NAT2 Schnell-Acetylierer+ Raucher, jemals geraucht	4	13,3	10	17,8	0,588
NAT2 Langsam-Acetylierer+ Raucher, jemals geraucht	8	26,7	6	10,7	<b>0,050</b>

Die Kombination erfolgte zwischen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer sowie den Rauchgewohnheiten „nie geraucht“ und „jemals geraucht“.

Die Ergebnisse wiesen in der Patientengruppe mit 26,7 % (n= 8) gegenüber der Kontrollgruppe mit 10,7 % (n= 6) eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierern und „Rauchern, die jemals geraucht“ haben, auf. Der Unterschied zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und gesunden Kontrollen war bezogen auf dieses Kombinationsmerkmal signifikant verschieden (p= 0,05). Ferner zeigte sich, dass der Anteil der NAT2 Schnell-Acetylierer, die Nichtraucher waren, in der Patientengruppe bei 26,7 % (n= 8) und in der Kontrollgruppe bei 42,9 % (n= 24) lag. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,139).

Es kann als wichtiges Ergebnis der Häufigkeitsverteilung bei der Verknüpfung des NAT2 Acetylierungsstatus mit dem Nikotinkonsum festgehalten werden, dass Patienten mit aggressiver Parodontitis gegenüber Kontrollen einen signifikant höheren Anteil von NAT2 Langsam-Acetylierern, die Raucher waren, aufwiesen.

In Tabelle 11 wird die Kombination des Acetylierungsstatus der NAT2 (NAT2 Schnell-Acetylierer / NAT2 Langsam-Acetylierer) mit der Rauchmenge („< 5 Packyears“/ „≥ 5 Packyears“) angegeben. Die Untersuchung ergab, dass 23,3 % (n= 7) aller Parodontitispatienten und 51,8 % (n= 29) aller Kontrollen NAT2 Schnell-Acetylierer mit „< 5 Packyears“ waren. Der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen war statistisch signifikant verschieden (p= 0,011). Außerdem konnte eine Häufigkeitsverteilung von 20 % (n= 6) „NAT2 Langsam-Acetylierer + ≥ 5 Packyears“ bei Patienten mit aggressiver Parodontitis festgestellt werden (Tabelle 11). Der Anteil der Kontrollen lag dagegen bei 1,8 % (n= 1). Der Vergleich der Häufigkeiten von „NAT2 Langsam-Acetylierer + ≥ 5 Packyears“ zwischen Parodontitispatienten und Kontrollpersonen zeigte einen signifikanten Unterschied auf (p= 0,003).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich Patienten mit aggressiver Parodontitis von Kontrollpersonen in den Untersuchungspunkten „NAT2 Schnell-Acetylierer + < 5 Packyears“ und „NAT2 Langsam-Acetylierer + ≥ 5 Packyears“ signifikant unterschieden.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung bei der Kombination des Acetylierungsstatus der NAT2 mit der Rauchmenge (Packyears) bei Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen

Merkmal	aggressive Parodontitis		Kontrollen		p-Wert
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	
Acetylierungsstatus der NAT2 + Rauchmenge (Packyears)					
NAT2 Schnell-Acetylierer + < 5 Packyears	7	23,3	29	51,8	<b>0,011</b>
NAT2 Langsam-Acetylierer + < 5 Packyears	12	40	21	37,5	0,820
NAT2 Schnell-Acetylierer + ≥ 5 Packyears	5	16,7	5	8,9	0,286
NAT2 Langsam-Acetylierer + ≥ 5 Packyears	6	20	1	1,8	<b>0,003</b>

## 5.6 Risikoanalyse bei Patienten mit aggressiver Parodontitis

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Einflusses des NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsums sowie die Kombination der beiden Faktoren auf die Entstehung einer aggressiven Parodontitis dargestellt. Die Untersuchung des Parodontitisrisikos erfolgte mittels binärer logistischer Regression.

### 5.6.1 NAT2-Polymorphismus und die aggressive Parodontitis

Das Ergebnis zum Einfluss des NAT2-Acetylierungsstatus auf das Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken, ist in Tabelle 12 dargestellt. Die Odds-Ratio wurde mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der Schnell-Acetylierungsstatus der NAT2 stellte mit einer Odds-Ratio von 1,0 die statistische Bezugsgruppe dar. Die dazugehörigen Daten zur Häufigkeitsverteilung der NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer wurden bereits in Tabelle 5 dargestellt.

Durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse wurde für Probanden, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren, ein Trend zu einer Risikoerhöhung für eine aggressive Parodontitis festgestellt (OR: 2,300; 95%-KI: 0,936 – 6,803;  $p=0,06$ ).

Tabelle 12: Einfluss des NAT2-Acetylierungsstatus auf das aggressive Parodontitisrisiko

Merkmal	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		unterer Wert	oberer Wert	
Acetylierungsstatus der NAT2				
NAT2 Schnell-Acetylierer	1,000			
NAT2 Langsam-Acetylierer	2,320	0,936	6,803	<b>0,06</b>

## 5.6.2 Nikotinkonsum und die aggressive Parodontitis

Für die Untersuchung des Einflusses des Nikotinkonsums auf die Entstehung einer aggressiven Parodontitis wurde das gesamte Untersuchungskollektiv nach ihren Rauchgewohnheiten in „Raucher, die jemals geraucht“, und „Nichtraucher, die nie geraucht“ haben, klassifiziert (Tabelle 13a). Die Referenzgruppe mit einer Odds-Ratio von 1,0 stellten „Nichtraucher“, die „nie geraucht“ haben, dar.

Es wurde kein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko für „Raucher, die jemals geraucht“ haben, festgestellt (OR: 1,667; 95%-KI: 0,656 – 4,237;  $p= 0,283$ ).

Die „Raucher, die jemals geraucht“ haben, wurden darüber hinaus in „aktuelle Raucher“, die momentan rauchen, und „Exraucher“, die früher geraucht haben, unterteilt und bezüglich des Einflusses auf das Parodontitisrisiko untersucht (Tabelle 13b). Es konnte bei „aktuellen Rauchern“ kein signifikant erhöhtes Risiko für eine aggressive Parodontitis festgestellt werden (OR: 1,589; 95%-KI: 0,459 – 5,502;  $p= 0,465$ ). Das Parodontitisrisiko war in der Gruppe der „Exraucher“ signifikant erhöht (OR: 3,703; 95%-KI: 1,090 – 12,658;  $p= 0,036$ ). Somit hatten Exraucher ein 3,7fach erhöhtes Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken.

Des Weiteren wird der Einfluss der Dauer des täglichen Nikotinkonsums auf das Parodontitisrisiko untersucht (Tabelle 13c). Es konnte für die Gruppe der Personen, die länger als fünf Jahre geraucht haben, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine aggressive Parodontiserkrankung festgestellt werden (OR: 4,082; 95%-KI: 1,304 – 12,658;  $p= 0,016$ ).

In Tabelle 13d wird das aggressive Parodontitisrisiko unter dem Einfluss der Rauchmenge, quantifiziert nach Packyears, dargestellt.

Die Analyse ergab, dass in der Gruppe „ $\geq 5$  Packyears“ ein signifikant erhöhtes Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken vorlag (OR: 4,831; 95%-KI: 1,565 – 14,925;  $p= 0,006$ ). Patienten, die „ $< 5$  Packyears“ konsumierten, wiesen keine signifikante Risikoerhöhung auf (OR: 6,304; 95%-KI: 0,766 – 51,870;  $p= 0,087$ ).

Damit kann als wichtiges Ergebnis hinsichtlich des Nikotinkonsums festgehalten werden, dass nicht nur die Rauchdauer, sondern auch die Menge an gerauchten Zigaretten („Packyears“) einen hohen Einfluss auf das Parodontitisrisiko ausübt.

Tabelle13: Einfluss des Nikotinkonsums auf das aggressive Parodontitisrisiko

Merkmal	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		unterer Wert	oberer Wert	
a) Nikotinkonsum				
Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
Raucher, jemals geraucht	1,667	0,656	4,237	0,238
b) Nikotinkonsum				
Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
aktuelle Raucher	1,589	0,459	5,502	0,465
Exraucher	3,703	1,090	12,658	<b>0,036</b>
c) Dauer des täglichen Nikotinkonsums				
Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
≤ 5 Jahre	4,500	0,535	37,851	0,166
> 5 Jahre	4,082	1,304	12,658	<b>0,016</b>
d) Rauchmenge (Packyears)				
Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
< 5 Packyears	6,304	0,766	51,870	0,087
≥ 5 Packyears	4,831	1,565	14,925	<b>0,006</b>

### 5.6.3 NAT2-Polymorphismus und Nikotinkonsum

Der Acetylierungsstatus der NAT2 sowie die Rauchgewohnheiten des Untersuchungskollektivs bildeten ein gemeinsames Kombinationsmerkmal, um dessen Einfluss auf das Parodontitisrisiko zu untersuchen.

Dabei wurde zwischen den Merkmalsausprägungen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer sowie der Klassifikation der Rauchgewohnheiten in die zwei Gruppen „nie geraucht“ oder „jemals geraucht“ kombiniert.

Die Bezugsgruppe mit einer Odds-Ratio von 1,0 stellten NAT2 Schnell-Acetylierer dar, die „nie geraucht“ haben.

Entsprechend den statistischen Ergebnissen in Tabelle 14 fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Parodontitiserkrankung in der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer, die „jemals geraucht“ haben. Es wurde ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko für diese Merkmalskombination mit einer Odds-Ratio von 5,333 festgestellt (95%-KI: 1,334 – 21,235;  $p=0,018$ ).

Tabelle 14: Einfluss des Kombinationsmerkmals „Acetylierungsstatus der NAT2 + Nikotinkonsum“

Merkmal	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		unterer Wert	oberer Wert	
Acetylierungsstatus der NAT2 + Nikotinkonsum				
NAT2 Schnell-Acetylierer + Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
NAT2 Langsam-Acetylierer + Nichtraucher, nie geraucht	3,000	0,935	9,615	0,065
NAT2 Langsam-Acetylierer + Raucher, jemals geraucht	5,333	1,334	21,235	<b>0,018</b>



Ein weiteres Kombinationsmerkmal wurde aus dem Acetylierungsstatus der NAT2 und der Rauchmenge („Packyears“) gebildet.

Die Bezugsgruppe mit einer Odds-Ratio von 1,0 waren NAT2 Schnell-Acetylierer, die „nie geraucht“ haben. Die Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der mittels binärer logistischer Regression durchgeführten statistischen Berechnungen.

Für Probanden, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren und „≥ 5 Packyears“ aufwiesen, bestand ein signifikant erhöhtes Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken (OR: 5,714; 95%-KI: 1,745 – 18,868; p= 0,004).

Tabelle 15: Einfluss des Kombinationsmerkmals „Acetylierungsstatus der NAT2 + Rauchmenge (Packyears)“

Merkmal	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		unterer Wert	oberer Wert	
Acetylierungsstatus NAT2 + Rauchmenge (Packyears)				
NAT2 Schnell-Acetylierer + Nichtraucher, nie geraucht	1,000			
NAT2 Langsam-Acetylierer + < 5 Packyears	1,333	0,117	15,151	0,817
NAT2 Langsam-Acetylierer + ≥ 5 Packyears	5,714	1,745	18,868	<b>0,004</b>

## 6 Diskussion

Die Parodontitis stellt neben der Karies nicht nur in Europa, sondern auch in anderen hoch industrialisierten Ländern die Hauptursache für vorzeitigen Zahnverlust dar. Obwohl der direkte Zusammenhang zwischen der bakteriellen Infektion und der Entstehung parodontaler Erkrankungen bekannt ist, kann man davon ausgehen, dass die Progression und das Ausmaß von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt wird.

Die aggressive Parodontitis stellt eine besondere Form in der neuen AAP-Klassifikation parodontaler Erkrankungen dar. Sie ist gekennzeichnet von starker Knochendestruktion und damit verbundenem starkem Attachmentverlust im Parodontium. Der Anteil der sichtbaren Plaquemenge ist dabei relativ gering, so dass in diesem Zusammenhang seit einigen Jahren genetische Marker diskutiert werden, die zu individuellen Variationen des Risikos für eine aggressive Parodontitis führen (Hart und Kornman 1998, Kinane et al. 1999, Endo et al. 2001, Shapira et al. 2001, Li et al. 2004). Dabei konzentrierten sich die Untersuchungen auf immunrelevante genetische Polymorphismen, die an der Modulation beteiligt sind und somit die Effektivität der Abwehrreaktion regulieren (Hart und Kornman 1998, Michalowicz et al. 2000). Darunter zählen unter anderem genetische Polymorphismen des Interleukins IL-1 (Parkhill et al. 2000, Li et al. 2004, Quappe et al. 2004), IL-10 (Gonzalez et al. 2002) sowie des Tumor-Nekrose-Faktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Galbraith et al. 1998).

Eine aktuelle Studie zeigte darüber hinaus eine Assoziation zwischen dem genetischen Polymorphismus fremdstoffmetabolisierender Enzyme (Cytochrom-P450 und Glutathion-S-Transferase) und einer aggressiven Parodontitis (Kim et al. 2004). Aus diesem Zusammenhang heraus wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem fremdstoffmetabolisierenden Enzym N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und einer aggressiven Parodontitis besteht und ob die NAT2 ein Risikofaktor für die aggressive Form der Parodontitis darstellt.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigten beim Vergleich der Häufigkeitsverteilung des NAT2-Polymorphismus zwischen Parodontitispatienten und Kontrollen eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierern bei Patienten mit aggressiver Parodontitis ( $p= 0,06$ ). Auf Basis eines zehnpromzentigen Signifikanzniveaus war der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich NAT2 Langsam-Acetylierer statistisch signifikant. Bei der Betrachtung des NAT2 Acetylierungsstatus konnte für Probanden, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren, ein Trend zu einem erhöhten Risiko für eine aggressive Parodontitis nachgewiesen werden (OR: 2,300; 95%-KI: 0,936 – 6,803;  $p= 0,06$ ).

Bisher sind aus der Literatur nur sehr wenige Untersuchungen über den Einfluss des NAT2-Polymorphismus auf eine Parodontitis bekannt (Piruzian et al. 1983, Sommer 1984). Im Jahr 1983 / 1984 wiesen Voruntersuchungen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem NAT2-Polymorphismus und der Parodontitisgenese hin (Piruzian et al. 1983, Sommer 1984). In den von Piruzian et al. (1983) durchgeführten klinischen und experimentellen Untersuchungen konnte eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierern bei Parodontitispatienten festgestellt werden. 70 % der parodontal geschädigten Personen wiesen eine langsame Acetylierungsaktivität der N-Acetyltransferase 2 auf. Sommer (1984) zeigte an 184 Probanden, dass 82 % der Parodontitispatienten gegenüber 56 % der Kontrollen NAT2 Langsam-Acetylierer waren. Es wurde zwar ein höherer Anteil von NAT2 Langsam-Acetylierern bei den Patienten ermittelt, ein statistisch gesicherter Einfluss auf die Parodontitis konnte jedoch nicht ermittelt werden.

In letzter Zeit wurde durch Untersuchungen versucht einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus der N-Acetyltransferase 2 und dem Auftreten einer Parodontitis aufzuzeigen (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002). In der Studie von Kocher et al. (2002) wurden deshalb 154 Patienten bezüglich klinischer und radiografischer Untersuchungen nach einer modifizierten Klassifikation von Hugoson und Jordan (1982) in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 stellte eine „gesunde“ Kontrollgruppe dar. Die Gruppe 2 – moderate Parodontitis – zeigte einen parodontalen Knochenverlust an mehreren Zähnen mit weniger als 1/3 der Wurzellänge, wohin gegen die Gruppe 3 – schwere Parodontitis – aus Patienten bestand, die einen parodontalen Knochenverlust an mehreren Zähnen mit mehr als 1/3 der Wurzellänge aufwiesen. Es konnte eine leichte Überrepräsentation von

NAT2 Langsam-Acetylierern bei Patienten mit einer schweren Parodontitis (65,8 %) gegenüber der Gruppe mit einer moderaten Parodontitis (56,3 %) sowie der „gesunden“ Gruppe (57,1 %) festgestellt werden (Kocher et al. 2002). Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen war nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus wurden alle Personen entsprechend ihres relativen parodontalen Knochenverlustes in zwei Gruppen eingeteilt. Probanden, die einen Knochenverlust von > 26,3 % aufwiesen, wurden als Patienten mit einer „etablierten Parodontitis“, alle anderen, als „gesunde“ Kontrollgruppe, bezeichnet.

Die Untersuchungsergebnisse zeigten eine Überrepräsentation von NAT2 Langsam-Acetylierern in der Gruppe der „etablierten Parodontitis“ (69,7 %) gegenüber der Kontrollgruppe (51,9 %). Es konnte für NAT2 Langsam-Acetylierer ein signifikant erhöhtes Risiko an einer „etablierten Parodontitis“ zu erkranken festgestellt werden (OR: 2,13; 95%-KI: 1,04 – 4,37; p= 0,025).

Die in der Untersuchung Kocher et al. (2002) verwendete modifizierte Klassifikation nach Hugoson und Jordan (1982) sowie eine Gliederung anhand des relativen parodontalen Knochenverlustes stellten eine ungenaue Einteilung der parodontalen Erkrankungen dar. Dabei wurden der „gesunden“ Kontrollgruppe auch Probanden mit parodontalen Entzündungszeichen (>12 Blutungsstellen im Prämolaren- und Molarenbereich) und Destruktionen zugeordnet. Die Gliederung erfolgte darüber hinaus behandlerabhängig und ist somit nicht reproduzierbar.

Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus der NAT2 und verschiedenen Parodontitisformen nach der aktuellen Klassifikation der AAP untersuchten, sind aus der Literatur nicht bekannt.

Die AAP-Klassifikation stellt erstmals eine einheitliche Gliederung der parodontalen Erkrankungen dar, die Ungenauigkeiten alter Einteilungen in der Überlappung der eingeteilten Gruppen, die Überbewertung des Alters sowie der Progression der Erkrankung behob und somit alle vorherigen Einteilungen ersetzt (Armitage 1999). In der vorliegenden Studie wurden entsprechend der Klassifikation der AAP eindeutige Parameter festgelegt, die zur Diagnose „aggressive Parodontitis“ führten. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass Messergebnisse zwischen verschiedenen Behandlern differieren können (Armitage 2003).

Im vorliegenden Fall wurde die klinische Untersuchung der Probanden von einem Behandler durchgeführt. Die Klassifikation anhand der AAP erfolgte anschließend durch einen erfahrenen Parodontologen. Die für die Kontrollgruppe ausgewählten Probanden konnten nach der Befunderhebung eindeutig als gesund eingestuft werden. Es ist in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass es sich dabei um einen momentanen Zustand handelt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es im weiteren zeitlichen Verlauf bei gesunden Probanden zu Veränderungen in der parodontalen Gesundheit kommen kann. Deshalb wäre für diesen Fall eine als Verlaufsstudie angelegte Untersuchung sinnvoll.

Des Weiteren wurde die Häufigkeitsverteilung des genetischen Polymorphismus der NAT2 in der Kontrollgruppe sowie im gesamten Untersuchungskollektiv dargestellt und auf interethnische Unterschiede überprüft. Die Häufigkeitsverteilung der NAT2 Langsam- und Schnell-Acetylierer in den Kontrollen zeigte einen Anteil von 39,3 % NAT2 Langsam-Acetylierern und 60,7 % NAT2 Schnell-Acetylierern. Betrachtet man das gesamte Untersuchungskollektiv wurden 46,5 % NAT2 Langsam- und 53,5 % Schnell-Acetylierer festgestellt.

In einer von Lin et al. (1993) durchgeführten Studie konnten Probanden mit kaukasischer Abstammung zu 52,6 % (95%-KI: 40,8 – 64,2 %) dem langsamen Acetylierungsstatus der NAT2 zugeordnet werden. Diese Ergebnisse werden durch die Daten aus der Studie von Agundez et al. (1994) bestätigt. Cascorbi et al. (1999) gaben für Kaukasier ein Verhältnis von 41,1 % NAT2 Schnell- und 58,9 % Langsam-Acetylierern an.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, die ausschließlich an Europäern durchgeführt wurde, weitgehend mit denen für Kaukasier in der Literatur beschriebenen Zahlen übereinstimmen (Lin et al. 1993, Agundez et al. 1994, Cascorbi et al. 1995, Cascorbi et al. 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Parameter (mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel, Bluten nach Sondieren) in den beiden Gruppen der NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer bei Patienten mit aggressiver Parodontitis untersucht. Die Ergebnisse zeigten bei NAT2 Langsam-Acetylierern erhöhte Werte hinsichtlich des Blutens nach Sondieren, der mittleren Sondierungstiefe und des mittleren Attachmentlevels. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Gruppe der NAT2 Schnell-Acetylierer wurde allerdings nicht ermittelt.

Im Jahr 2000 wurde in der Studie von Meisel et al. eine Assoziation zwischen verschiedenen klinischen Parametern und dem Polymorphismus der NAT2 dargestellt. In der Studie wurden neben der radiografischen Analyse des parodontalen Knochenverlustes auch die Sondierungstiefe und der Attachmentverlust untersucht und ausgewertet. Die Untersuchung ergab für den langsamen Acetylierungsstatus der NAT2 einen signifikant erhöhten parodontalen Knochenverlust ( $p=0,045$ ) (Meisel et al. 2000). Für die Sondierungstiefe sowie den Attachmentverlust konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden. Auch in der Studie von Kocher et al. (2002), die auf dem Untersuchungskollektiv von Meisel et al. (2000) basierte, konnte ein Zusammenhang zwischen dem NAT2-Polymorphismus und dem parodontalen Knochenverlust hergestellt werden. In einer Fall-Kontroll-Analyse, die für Rauchen, Geschlecht und Alter korrigiert war, ergab sich hinsichtlich des Knochenabbaus ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden NAT2-Phänotypen (Kocher et al. 2002). Wurde die Analyse nur für Geschlecht und Alter korrigiert, konnte bezüglich des parodontalen Knochenverlustes ein signifikanter Unterschied von  $p=0,023$  zwischen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer festgestellt werden (Kocher et al. 2002).

Es ist, wie bereits oben beschrieben, aus mehreren Gründen schwierig, die vorliegende Arbeit mit den Studienergebnissen von Meisel et al. (2000) und Kocher et al. (2002) zu vergleichen. Das Problem der ungenauen, nicht reproduzierbaren Klassifikationen der Parodontitis sowie die unterschiedlichen Kontrollgruppen in den beiden genannten Studien (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002) wurde bereits besprochen. Hinzu kommt, dass die aggressive Parodontitis mit einer Häufigkeit von 5 – 15 % eine sehr seltene Form der parodontalen Erkrankung darstellt.

Insgesamt legt die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen NAT2-Polymorphismus und aggressiver Parodontitis die Vermutung nahe, dass der langsame Acetylierungsstatus der NAT2 einen Einfluss auf die aggressive Form der Parodontitis hat.

Eine mögliche Erklärung könnte die unterschiedlich schnelle Biotransformation von körperfremden Substanzen durch arznei- und fremdstoffmetabolisierende Enzyme darstellen. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen von Phase-I-Enzymen und parodontalen Erkrankungen hergestellt (Zhou et al. 1996, Kim et al. 2004). So wiesen Zhou et al. (1996) in einer Untersuchung nach, dass eine durch die Medikamente Phenytoin, Nifedipin oder Cyclosporin induzierte Gingivahyperplasie auf eine unterschiedlich schnelle Metabolisierung des Phase-I-Enzyms Cytochrom-P450 in der Gingiva zurückzuführen ist.

Die NAT2 spielt in der zweiten Phase der Biotransformation von Fremdstoffen eine entscheidende Rolle. Die N-Acetyltransferase 2 ist ein arznei- und fremdstoffmetabolisierendes cytosolisches Phase-II-Enzym, das vorwiegend in der Leber, aber auch direkt im Granulationsgewebe des Parodontium nachzuweisen war, so dass ein direkter Einfluss auf das parodontale Geschehen möglich ist (Meisel et al. 2002). Es katalysiert Fremdstoffe mit Arylamin- und Hydrazinstrukturen, die unter anderem als Umweltgifte, sowie in Medikamenten und als bakterielle Zwischen- und Endprodukte im parodontalen Gewebe vorkommen können (King et al. 2000).

Eine besondere Rolle kommt der NAT2 bei der Umwandlung von im Tabakrauch enthaltenen toxischen Xenobiotika zu. So konnten bei der Kombination des langsamen Acetylierungsstatus der NAT2 mit Nikotinkonsum erhöhte Risiken für Erkrankungen an Blasen- und Leberkrebs nachgewiesen werden (Vineis et al. 2001, Farker et al. 2003).

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit neben der alleinigen Betrachtung des Nikotinkonsums, vor allem der Einfluss des NAT2-Polymorphismus, unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten, auf eine aggressive Parodontitis untersucht.

Bei der Entstehung von entzündlichen Parodontalerkrankungen spielen viele Einflussfaktoren eine Rolle. Hierzu zählen hauptsächlich schlechte Mundhygiene, schwere Allgemein- und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus), Alter und ein geschwächtes Immunsystem. In den letzten Jahrzehnten war vor allem der Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und parodontalen Erkrankungen

Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Altman et al. 1985, Bergström und Eliasson 1987, Haber und Kent 1992, Bergström und Perber 1994, Holm 1994, Dolan et al. 1997, Axelsson et al. 1998, Albandar et al. 2000, Bergström et al. 2000).

Anhand der hier erhobenen Daten konnte bei der statistischen Analyse der Rauchgewohnheiten prozentual mehr „Raucher, die jemals geraucht“ haben, in der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis gegenüber den Probanden der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die Untersuchung der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wies einen signifikant höheren Anteil an ehemaligen Rauchern („Exraucher“) in der Gruppe der Parodontitispatienten auf ( $p= 0,029$ ). Das Risiko, an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken, war für „Exraucher“ signifikant erhöht (OR: 3,703; 95%-KI: 1,090 – 12,658;  $p= 0,036$ ).

Haber und Kent (1992) verglichen 196 Parodontitispatienten mit einer aus 209 Personen bestehenden Kontrollgruppe. Sie konnten ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung der Parodontitisprävalenz bei Exrauchern gegenüber Nichtrauchern nachweisen (OR: 2,1;  $p= 0,004$ ). Calsina et al. (2002) beschrieben in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit anhand einer Fall-Kontroll-Studie mit 240 Patienten ein für Exraucher 2,3fach erhöhtes Parodontitisrisiko (Calsina et al. 2002). Die Studie wies darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Nikotinexposition und dem Auftreten der Parodontitis nach. In der Gruppe „bis zu zehnjährigem Tabakkonsum“ betrug die Odds-Ratio 1,5. Bestand die Nikotinexposition mehr als zehn Jahre, erhöhte sich das Parodontitisrisiko auf eine Odds-Ratio von 3,7 (Calsina et al. 2002). Auch Horning et al. (1992) konnten ein 1,9fach erhöhtes Parodontitisrisiko bei langjährigem Nikotinkonsum nachweisen.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigten hinsichtlich der Dauer des Nikotinkonsums, dass 36,7 % der Parodontitispatienten „> 5 Jahre geraucht“ haben, während es unter den Kontrollprobanden nur 10,7 % waren. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p= 0,004$ ). Für Personen, die „> 5 Jahre geraucht“ haben, ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an aggressiver Parodontitis (OR: 4,082; 95%-KI: 1,304 – 12,658;  $p= 0,016$ ).



Neben der Dauer des Nikotinkonsums wurde die Menge an gerauchten Zigaretten in der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen untersucht. Die Rauchmenge wurde durch die Einheit „Packyears“ beschrieben, die sich aus der Gesamtzahl der gerauchten Zigarettenpackungen (20 Zigaretten = 1 Zigarettenpackung) pro Tag und der Gesamtdauer der Nikotinexposition berechnet. Es konnte für Probanden, die „ $\geq 5$  Packyears“ geraucht haben, ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,022$ ) zwischen Patienten mit aggressiver Parodontitis und Kontrollen festgestellt werden. Die Analyse des Parodontitisrisikos ergab für Patienten, die „ $\geq 5$  Packyears“ rauchten, eine Odds-Ratio von 4,831 (OR: 4,831; 95%-KI: 1,565 – 14,925;  $p= 0,006$ ).

Tomar und Asma (2000) werteten in einer Studie den parodontalen Zustand von US-Amerikanern aus, die  $\geq 18$  Jahre alt waren und untersuchten unter anderem den Dosiszusammenhang zwischen täglichem Zigarettenkonsum und der Parodontitis nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, ethnischen Unterschieden, Ausbildung und Einkommen. Sie ermittelten, dass das Parodontitisrisiko bei Rauchern, die täglich  $\leq 9$  Zigaretten rauchten, auf 2,8 (OR: 2,8; 95%-KI: 1,90 – 4,10;  $p= 0,001$ ) und bei Rauchern, die täglich  $\geq 31$  Zigaretten rauchten, auf 5,9 (OR: 5,9; 95%-KI: 4,03 – 8,58;  $p= 0,001$ ) anstieg.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei der Betrachtung des Einflusses des Nikotinkonsums auf eine aggressive Parodontitis mit denen in der Literatur weitgehend übereinstimmen. Der Nikotinkonsum konnte als Risikofaktor für eine aggressive Parodontitis bestätigt werden. Dabei wird deutlich, dass neben der Dauer auch die Gesamtmenge an gerauchten Zigaretten einen Einfluss auf eine aggressive Parodontitis hat.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse sehen einige Autoren in den einerseits lokalen, andererseits systemischen Auswirkungen des Rauchens auf die Parodontitis. Nikotinkonsum bewirkt eine lokale Vasokonstriktion, reduziert den Blutfluss im parodontalen Gewebe und verringert somit das Bluten nach Sondieren. Hanioka et al. (2000) wiesen unterschiedliche Sauerstoffsättigungen der Gingiva von Rauchern und Nichtrauchern nach und legten die Vermutung nahe, dass der Nikotinkonsum eine Verminderung der lokalen gingivalen Mikrozirkulation induzieren kann. Systemische Ursachen des Rauchens auf die Entstehung einer Parodontitis können damit erklärt werden, dass der Zigarettenkonsum die immunologische Abwehr gegen parodontalpathogene Mikroorganismen hemmt

(Quinn et al. 1996). Zusätzlich wirken Substanzen, wie Nikotin, Kohlenmonoxid und Hydrogenzyanid, die im Zigarettenrauch enthalten sind, direkt auf Makrophagen und Fibroblasten, was zu einer verstärkten Wirtsantwort in der Mundhöhle und zu irreversiblen Schäden am Parodontium führen kann (Numabe et al 1998).

Dennoch ist auffällig, dass Parodontitispatienten mit vergleichbarem Nikotinkonsum unterschiedliche Zerstörungsgrade des Parodontiums aufweisen. Daraus wird deutlich, dass die kausalen Zusammenhänge zwischen dem Rauchen und der Pathogenese entzündlicher parodontaler Erkrankungen sowie die genaue Rolle des Nikotinkonsums bei der Parodontitisgenese bisher nur ungenügend beschrieben worden sind (Palmer et al. 1999).

In verschiedenen Studien wurde eine mögliche Erklärung in der Kombination verschiedener genetischer und verhaltensbedingter Risikofaktoren auf die Parodontitis gesucht (Laine et al. 2002, Berglundh et al. 2003, Meisel et al. 2000). Dabei spielt der Einfluss genetischer Polymorphismen, vor allem des Interleukin-1, in Kombination mit dem Rauchen eine besondere Rolle (Mc Guire und Nunn 1999, Parkhill et al. 2000, Li et al. 2004, Meisel et al. 2004).

In einigen wenigen Studien wurde der Nikotinkonsum in Assoziation mit dem Polymorphismus fremdstoffmetabolisierender Enzyme der Biotransformation gestellt, die für die Metabolisierung im Zigarettenrauch enthaltener Substanzen verantwortlich sind (Meisel et al. 2000, Kocher et al. 2002, Kim et al. 2004).

Die Häufigkeitsverteilung der vorliegenden Studie zeigte im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis einen signifikant höheren Anteil von NAT2 Langsam-Acetylierern, die Raucher waren ( $p=0,05$ ). Es wurden bei der Kombination des NAT2 Acetylierungsstatus und der Rauchmenge signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen festgestellt. Der Vergleich der Häufigkeiten zwischen Parodontitispatienten und Kontrollen zeigte bei Patienten mit aggressiver Parodontitis, die „ $\geq 5$  Packyears“ aufwiesen, einen signifikant höheren Anteil von NAT2 Langsam-Acetylierern ( $p=0,003$ ). Insgesamt waren signifikant mehr NAT2 Schnell-Acetylierer mit „ $< 5$  Packyears“ in der Kontrollgruppe gegenüber der Patientengruppe vertreten ( $p=0,011$ ). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten darüber hinaus ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer aggressiven Parodontitis in der Gruppe der NAT2 Langsam-Acetylierer, die „jemals geraucht haben“ (OR: 5,333; 95%-KI: 1,334 – 21,235;  $p=0,018$ ).

Es konnte für die Gruppe der Personen, die NAT2 Langsam-Acetylierer waren und „ $\geq 5$  Packyears“ aufwiesen, ein signifikant erhöhtes Risiko an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken festgestellt werden (OR: 5,714; 95%-KI: 1,745 – 18,868;  $p= 0,004$ ).

In der Studie von Meisel et al. (2000) wurde der Einfluss des fremdstoff-metabolisierenden Enzyms NAT2 in Kombination mit verschiedenen Risikofaktoren auf eine „etablierte Parodontitis“ dargestellt. Die Untersuchungsergebnisse zeigten ein erhöhtes Risiko für parodontale Erkrankungen von NAT2 Langsam-Acetylierer, die Raucher waren (OR: 4,36; 95%-KI: 1,49 – 13,10;  $p= 0,003$ ). Die Studie von Kocher et al. (2002) wies ebenfalls auf ein erhöhtes Parodontitisrisiko für dieses Kombinationsmerkmal hin (OR: 3,92;  $p < 0,01$ ).

Insgesamt zeigt der Vergleich der vorliegenden Ergebnisse, dass Patienten mit langsamen NAT2 Acetylierungsstatus, die gleichzeitig Raucher waren, ein erhöhtes Risiko aufwiesen, an einer aggressiven Parodontitis zu erkranken. Ferner wird deutlich, dass dieses Risiko mit zunehmender Rauchmenge und Vorliegen eines langsamen Acetylierungsstatus der NAT2 ansteigt.

Man geht davon aus, dass vor allem die im Zigarettenrauch enthaltenen Arylamine unterschiedlich schnell durch die N-Acetyltransferase 2 metabolisiert werden. Arylamine können dabei nicht nur im Zigarettenrauch, sondern auch, wie bereits beschrieben, als bakterielle Zwischen- und Endprodukte im parodontalen Gewebe vorkommen (King et al. 2000).

Durch eine verlangsamte Detoxifikation dieser Substanzen, bedingt durch eine verringerte Enzymaktivität der N-Acetyltransferase 2 bei NAT2 Langsam-Acetylierern, kommt es möglicherweise zu einer verstärkten Entzündungsreaktion im Parodontium. Dabei führt die verringerte oder unvollständige Fremdstoff-metabolisierung in der Biotransformation der Arylamine zu einer immunsuppressiven Wirkung in der Entzündungsantwort des Körpers (Lee et al. 1996, Kocher et al. 2002). Arylamine werden durch die fehlende oder verlangsamte N-Acetylierung alternativ durch oxidative Reaktionen (O-Acetylierung) in reaktive Intermediate umgewandelt (Hlavica et al. 1997, Nebert 1997, Meisel et al. 2000). Dies erfolgt unter anderem in Leukozyten durch NAT1 (Utrecht 1995), in neutrophilen Granulozyten und Monocyten, die Myeloperoxidase freisetzen, sowie durch eine gewebespezifische Aktivierung der Prostaglandin-Endoperoxid-H-Synthetase-1 (Hlavica et al. 1997, Kocher et al. 2002).

Das vermehrte Auftreten von reaktiven Arylamin-Intermediaten aufgrund einer unvollständigen Fremdstoffmetabolisierung durch die NAT2 könnte somit eine weitere Erklärung für ein verstärktes parodontalpathogenes Geschehen bei einer aggressiven Parodontitis darstellen, was durch weitere Forschungen auf diesem Gebiet bestätigt werden sollte.

## 7 Schlussfolgerungen

Für die Entstehung einer aggressiven Parodontitis kommen eine Vielzahl von Risikofaktoren in Betracht. Obwohl es allgemein anerkannt ist, dass die aggressive Parodontitis einen genetischen Hintergrund hat, sind auch epigenetische Faktoren für die Pathogenese der Parodontitis von Bedeutung. Daraus resultiert ein komplexer multifaktorieller Charakter der aggressiven Parodontitis. In diesem Zusammenhang sind seit einiger Zeit verschiedene Polymorphismen in Kombination mit weiteren möglichen Risikofaktoren untersucht worden, nicht alle scheinen jedoch einen modulierenden Einfluss auf die Erkrankung zu haben. Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Erkrankungsrisiko für eine aggressive Parodontitis in Abhängigkeit vom genetischen Polymorphismus des fremdstoff-metabolisierenden Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT2) zu untersuchen.

Nach den Ergebnissen der Untersuchungen konnten die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden.

Die Untersuchung der vorliegenden Arbeit konnte in der Häufigkeitsverteilung eine Überrepräsentation im NAT2-Polymorphismus von NAT2 Langsam-Acetylierern bei Patienten mit aggressiver Parodontitis gegenüber Kontrollen aufzeigen. Auf einem zehnpromzentigen Signifikanzniveau war der Unterschied bezüglich des NAT2 Langsam-Acetylierungsstatus zwischen Patienten und Kontrollen statistisch signifikant.

Für das alleinige Auftreten des Langsam-Acetylierungsstatus der NAT2 konnte ein Trend zu einem erhöhten Risiko für eine aggressive Parodontitis nachgewiesen werden.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der klinischen Parameter (Bluten nach Sondieren, mittlere Sondierungstiefe, mittlerer Attachmentlevel) zwischen den beiden Gruppen NAT2 Schnell- und Langsam-Acetylierer bei Patienten mit aggressiver Parodontitis festgestellt.

Der Nikotinkonsum konnte als potentieller Risikofaktor für eine aggressive Parodontitis bestätigt werden. Es wurde ein signifikant höherer Anteil von „Exrauchern“ in der Gruppe der Patienten mit aggressiver Parodontitis gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesen. In Untersuchung der Häufigkeitsverteilung wurden in der Gruppe „> 5 Jahre geraucht“ signifikant mehr Patienten als Kontrollen festgestellt. Das Parodontitisrisiko war dabei für Personen, die „> 5

Jahre geraucht“ haben, signifikant erhöht. Beim Vergleich der Rauchmenge wurde bei Patienten, die „ $\geq 5$  Packyears“ geraucht haben, ein signifikanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Es zeigte sich, dass ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung einer aggressiven Parodontitis bei Probanden mit „ $\geq 5$  Packyears“ bestand.

Wurde der NAT2-Polymorphismus mit den Rauchgewohnheiten der Probanden kombiniert, konnte ein signifikanter Einfluss auf eine aggressive Parodontitis nachgewiesen werden. Patienten mit aggressiver Parodontitis unterschieden sich signifikant von Kontrollpersonen in den Untersuchungspunkten „NAT2 Langsam-Acetylierer + Raucher, jemals geraucht“ und „NAT2 Langsam-Acetylierer +  $\geq 5$  Packyears“. Das Risiko für eine aggressive Parodontitis war für beide Kombinationsmerkmale signifikant erhöht.

Bei der Betrachtung aller vorliegenden Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass der Langsam-Acetylierungsstatus der NAT2 in Verbindung mit einem erhöhten Nikotinkonsum für die Entstehung einer aggressiven Parodontiserkrankung von Bedeutung ist. Dabei führt wahrscheinlich die verlangsamte Detoxifikation in der Fremdstoffmetabolisierung, wie die im Zigarettenrauch enthaltenen Arylamine, zu einer Progression der aggressiven Parodontitis.

Die vorliegende Arbeit lieferte erste Einschätzungen über den Einfluss des NAT2-Polymorphismus auf eine aggressive Parodontitis. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sind weiterführende Untersuchungen mit größeren Patientengruppen notwendig. Diese Studien könnten zeigen, ob der NAT2-Polymorphismus als diagnostischer Marker für die Anfälligkeit an einer aggressiven Parodontitis geeignet ist. Überdies sollte der mögliche Einfluss des NAT2-Polymorphismus in Kombination mit Polymorphismen anderer fremdstoffmetabolisierender Enzyme auf eine aggressive Parodontitis untersucht und auf weitere Parodontopathien der AAP überprüft werden. Um die genaue Rolle des NAT2-Polymorphismus in der Pathogenese der Parodontitis zu verstehen, sind weiterführende Forschungen im Zusammenhang mit bekannten parodontalen Risikofaktoren notwendig.

## 8 Literatur- und Quellenverzeichnis

Agundez JAG, Martinez C, Olivera M, Ledesma MC, Ladero JM, Benitez J. 1994. Molecular analysis of the arylamine N-Acetyltransferase polymorphism in a Spanish population. *Clin Pharmacol Ther*, 56: 202 – 209.

Agundez JAG, Olivera M, Ladero JM, Rodriguez-Lescure A, Ledesma MC, Diaz-Rubio M, Meyer UA, Benitez J. 1996. Increased risk for hepatocellular carcinoma in NAT2-slow acetylators and CYP2D6-rapid metabolizers. *Pharmacogenetics*, 6: 501– 512.

Albandar JM. 2002. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 29 (1): 177 – 206.

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. 2000. Cigar, pipe and cigarette smoking as a risk factor for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*, 71 (12): 1874 – 1881.

Altman LC, Page RC, Vandesteen GE, Dixon LI, Bradford C. 1985. Abnormalities of leukocyte chemotaxis in patient with various forms of periodontitis. *J Periodontal Res*, 20 (6): 553 – 563.

Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S. 1996. Cigarette smoking, N-acetyltransferase-2 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *J Am Med Assoc*, 276 (18): 1494 – 1501.

American Academy of Periodontology. 1999. International Workshop for a Classification of Periodontal Disaeses and Conditions. *Ann Periodontol*, 1(1): 4.

Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. 1991. *Am Rev Respir Dis*, 144 (3): 570 – 574.

Armitage GC. 1999. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann of Periodontology*, 4 (1): 1 – 6.

Armitage GC. 2003. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*, 74: 1237 – 1247.

Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. 1998. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol*, 160 (1): 403 – 409.

Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. 1998. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-years old individuals. *J Clin Periodontol*, 25 (4): 297 – 305.

Baehni P, Tsai CC, Norman M, Stoller N, Mc Arthur Wp, Taichmann NS. 1979. Studies of host responses during experimental gingivitis in humans. I. Polymorphonuclear leukocyte responses to autologous plaque collected during the development of gingival inflammation. *J Periodontal Res*, 14 (4): 279 – 288.

Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Padyukov L. 2003. Association of the –1087 IL 10 gene polymorphis with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol*, 30 (3): 249 – 254.

Bergström J, Eliason S. 1987. Cigarette smoking and aveloar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol*, 14 (1): 466 – 469.

Bergström J. 1990. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scandinavian J of Dent Res*, 98 (6): 497 – 503.

Bergström J, Eliasson S, Dock J. 2000. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol*, 27 (1): 61 – 68.

Bethlenfalvy E, Prinz J, Staehle HJ, Eickholz P. 2002. Colitis ulcerosa und lokalisierte aggressive Parodontitis - ein Fallbericht. *Int Poster J Dent Oral Med Vol 4 No 2*, Poster 121.



Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA. 1990. Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, Chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol*, 9 (3): 193 – 203.

Blum M, Demierre A, Grant DM, Heim M, Meyer UA. 1991. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 (12): 5237 – 5241.

Bönike R, Reif W. 1953. Enzymatic inactivation of isonicotinic acid hydrazide in humans and animals. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, 220: 321 – 333.

Boström L, Linder LE, Bergström J. 1998. Clinical expression of TNF- $\alpha$  in smoking-associated periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 25 (10): 767 – 773.

Boström L, Linder LE, Bergström J. 1999. Smoking and cervicular fluid levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 26 (6): 352 – 357.

Boughman JA, Beaty TH, Yang P, Goodman SB, Wooten RK, Suzuki JB. 1988. Problems of genetic models testing on early onset periodontitis. *J Periodontol*, 59: 429 – 442.

Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. 1992. Phenotyping assesment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol*, 19: 233 – 239.

Calsina G, Ramòn JM, Echeverria JJ. 2002. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol*, 29 (8): 771 – 776.

Cartwright RA, Glashan RW, Rogers HJ, Ahmad RA, Barham-Hall D, Higgins E, Kahn MA. 1982. Role of N-Acetyltransferase Phenotypes in Bladder Carcinogenesis, A Pharmacogenetic Epidemiological Approach to Bladder Cancer. *Lancet*, 2 (8303): 842 – 846.

Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Sperling K, Roots I. 1995. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Gen*, 57: 581 – 592.

Cascorbi I, Brockmüller J, Morzikiewicz PM, Müller A, Roots I. 1999. Arylamine N-acetyltransferase activity in man. *Drug metabolism reviews*, 31 (2): 489 – 502.

Claffey N, Engelberg J. 1994. Clinical characteristics of periodontal sites with probing attachment loss following initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, 21 (10): 670 – 679.

Chen X, Wolff L, Aeppli D, Guo Z, Luan W, Baelum V, Fejeskov O. 2001. Cigarette smoking, salivary/gingival cervicular fluid cotinine and periodontal status. A 10 year longitudinal study. *J Clin Periodontol*, 28 (4): 331 – 339.

Chung CS, Kau MC, Chung SS, Rao DC. 1977. A genetic and epideminologic study of periodontal disease in Hawaii.II. Genetic and enviromental influence. *Am J Hum Genet*, 29: 76 – 82.

Cribb AE, Grant DM, Miller MA, Spielberg SP. 1991. Expression of monomorphic arylamine N-acetyltransferase (NAT1) in human leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 259 (3): 1241 – 1246.

Craandijk J, Van Krugten MV, Verweij CL, Van der Velden U, Loos BG. 2002. Tumor necrosis factor –alpha gen polymorphisms in relation to periodontitis. *J Periodontol*, 29 (1): 28 – 34.

Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ,. 2001. A longitudinal stukdy of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a gernal adult population. *J Clin Periodontal*, 28: 1137 – 1144.

Darveau RP, Tanner A, Page RC. 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000, 14 (1): 12 – 32.

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie. 1987. Neue verbesserte Nomenklatur für Parodontopathien. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 42: 851 – 854.

Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg MI, Legler DW, Antonson DE, Foerster U, Heft MW. 1997. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol*, 24 (4): 223 – 232.

Ebersole LR, Mijasaki KT, Christensen RE. 1992. The distribution of the antimicrobial protein, calprotectin, in normal keratinocytes. *Arch Oral Biol*, 37 (11): 963 – 968.

Endo M, Thai H, Tabeta K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. 2001. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the 5'-flanking region of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene in Japanese patients with early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 72: 1554 – 1559.

Estler CJ, Hrsg. 2000. *Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften*. 5. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, 18 – 22.

Evans DAP. 1992. N-acetyltransferase. *Pharmacogenetics of drug metabolism*. Pergamon NY: 95 – 178.

Farker K, Schotte U, Scheele J, Hoffmann A. 2002. Assessment of frequencies of lifestyle factors and polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (NAT2, CYP2E1) in human hepatocellular carcinoma (HCC) patients in a department of surgical medicine – a pilot investigation. *Int Clin Pharmacol Ther*, 40 (3): 120 – 124.

Farker K, Schotte U, Scheele J, Hoffmann A. 2003. Impact of N-acetyltransferase polymorphism (NAT2) in hepatocellular carcinoma (HCC) – an investigation in a department of surgical medicine. *Exp Toxicol Pathol*, 54 (5-6): 387 – 391.

Feuring M, Wehling M, Falkenstein E. 2000. Beeinflussung der Arzneimittelwirkung durch Erbfaktoren und Erkrankungen. Internist 2000, 41 (4): 332 – 337.

Flemming TF. 1999. Periodontitis. Ann Periodontol, 4 (1): 32 – 37.

Galbraith GMP, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP. 1998. Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Oral Leukocytes: Influence of Tumor Necrosis Factor Genotype. J Periodontol, 69: 428 – 433.

Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. 1999. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. J Periodontol, 26 (11): 705 – 709.

Gelskey SC. 1999. Cigarette smoking and periodontitis: methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. Community Dent Oral Epidemiol, 27 (1): 16 – 24.

Genco RJ. 1996. Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol, 67 (10): 1041 – 1049.

Gera I. 1999. The effect of smoking on the spread and frequency of periodontal. Fogorvosi Szemle, 92 (4): 99 – 110.

Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM. 2002. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. Toxicol Lett, 128 (1-3): 229 – 241.

Gonzalez JR, Michel J, Dietsch A, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. 2002. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 29 (9): 816 – 822.

Goodfellow GH, Dupert JM, Grant DM. 2000. Identification of amino acids imparting acceptor substrate selectivity to human arylamine acetyltransferases NAT1 and NAT2. Biochem J, 348 (1): 159 – 166.

Grant DM, Blum M, Beer M, Meyer UA. 1991. Monomorphic and polymorphic human N-acetyltransferases: a comparison of liver isozymes and expressed products of two cloned genes. *Mol Pharmacol*, 39 (2): 184 – 191.

Grant DM, Hughes NC, Janezic SA, Goodfellow GH, Chen J. 1997. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutation Res*, 376 (1-2): 61 – 70.

Grbic JT, Singer RE, Jans HH, Celenti RS, Lamster IB. 1995. Immunoglobulin isotypes in gingival crevicular fluid: possible protective role of IgA. *J Periodontol*, 66 (1): 55 – 61.

Greenstein G, Hart TC. 2002. A critical assessment of interleukin-1 (IL1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol*, 73 (12): 1553 – 1556.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. 1995. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*, 66 (1): 23 – 29.

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. 1994. Assessment of risk for periodontal disease I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65 (3): 260 – 267.

Günay H, Geurtsen W. 1995. Charakteristika der Erwachsenenparodontitis und der refraktären Parodontitis. *Dtsch Zahnärztl Z*, 50 (1): 696 – 703.

Haber J, Kent RL. 1992. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol*, 63 (2): 100 – 106.

Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. 2000. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol*, 71 (12): 1846 – 1851.

Hart TC. 1996. Genetic risk factors for early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 23 (1): 3 – 11.

Hart TC, Kornman KS. 1998. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 14 (1): 202 – 215.

Heidmann D, Hrsg. 1997. *Parodontologie*. Erste Aufl. München, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg.

Hein DW, Grant DM, Sim E. 2000. Update on consensus arylamine N-acetyltransferase gene nomenclature. *Pharmacogenetics*, 10: 291 – 292.

Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K. 1994. Molecular genetics of human polymorphic N-acetyltransferase: enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet*, 3 (5): 729 – 734.

Hein DW, Doll MA, Xiao GH, Feng Y. 2003. Prostate expression of N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) in rapid and slow acetylator congenic Syrian hamster. *Pharmacogenetics*, 13 (3): 159 – 167.

Hickman D, Risch A, Buckle V, Spurr NK, Jeremiah SJ, McCarthy A, Sim E. 1994. Chromosomal localization of human genes for arylamine N-acetyltransferase. *Biochem J*, 297: 441 – 445.

Hirschmann PN. 1987. Radiographic interpretation of chronic periodontitis. *Int Dent J*, 37 (1): 3 – 9.

Hlavica P, Golly I, Lehnerer M, Schulze J. 1997. Primary aromatic amines: their N-oxidative bioactivation. *Hum Exp Toxicol*, 16: 441 – 448.

Holm G. 1994. Smoking as an additional risk factor for tooth loss. *J Periodontol*, 65 (11): 996 – 1001.

Horning GM, Hatch CL, Cohen ME. 1992. Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *J Periodontol*, 63 (4): 297 – 302.

Hosmer DW, Lemeshow S. 1989. *Applied logistic regression*. John Wiley&Sons NY, 63 – 70.

Hughes HB, Schmidt LH, Biehl JP. 1955. The metabolism of isonidazid: Its implications in therapeutic use. *Trans Conf Chemother Tuberc*, 14 (1): 217 – 222.

Hugoson A, Jordan T. 1982. Frequency distribution of individuals aged 20 – 70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 10: 187 – 192.

James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS. 1999. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblast. *J Periodontol*, 70 (5): 518 – 525.

Jette AM, Feldman HA, Tennstedt SL. 1993. Tobacco use: A modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health*, 83 (9): 1271 – 1276.

Kim JS, Park JY, Chung WY, Choi MA, Cho KS, Park KK. 2004. Polymorphisms in genes coding for enzymes metabolizing smoking-derived substances and the risk of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31 (11): 959 – 964.

King RS, Teitel CH, Kadlubar FF. 2000. In vitro bioactivation of N-hydroxy-2-amino-alpha-carboline. *Carcinogenesis*, 21 (7): 1347 – 1354.

Kinane DF, Hodge P, Eskdale J, Ellis R, Gallagher G. 1999. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumor necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J Periodont Res*, 34: 379 – 386.

Kinane DF, Chestnutt IG. 2000. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11 (3): 356 – 365.

Kocher T, Sawaf H, Fanghänel J, Timm R, Meisel P. 2002. Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *J Clin Periodontol*, 29 (1): 21 – 27.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. 1997. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, 14 (1): 33 – 53.

La Du BN und Kalow W. 1968. Pharmacogenetics. *Ann NY Acad Sci*, 151 (2): 69 – 1001.

Ladero JM, Kwok CK, Jara C, Fernandez L, Silmi AM, Tapia D, Uson AC. 1985. Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res*, 17 (3): 96 – 99.

Laine ML, Farre MA, Garcia-Gonzalez MA, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, Vandenbroucke JP, van Winkelhoff AJ, Pena AS. 2002. Risk factors in adult periodontitis: polymorphism in the interleukin-1 gene family. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 109 (8): 303 – 306.

Lee M, Kirilin W, Sturup M, Rodriguez J, Urso P. 1996. Variation in the response of T cells to concanavalin A after in vitro exposure to benzo(a)pyrene and 2-aminofluorene. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 18: 309 – 321.

Lewis DF, Watson E, Lake BG. 1998. Evolution of the cytochrome P450 superfamily: sequence alignments and pharmacogenetics. *Mutat Res*, 410 (3): 245– 270.

Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB, Shi D, Feng XH, Zhu XL. 2004. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in Chinese population. *J Periodontol*, 75 (12): 1627 – 1635.



Lie MA, Van der Weijden GA, Timmermann MF, Loos BG, Van Steenberghe TJM, van der Felden U. 1998. Oral microbiota in smokers and non-smokers in natural and experimentally-induced gingivitis. *J Clin Periodontol*, 25 (1): 677 – 686.

Lin HJ, Han CY, Lin BK, Hardy S. 1993. Slow acetylator mutations in the human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, black, Hispanics and whites: application to metabolic epidemiology. *Am J Hum Genet*, 52: 827 – 834.

Linden GJ, Mullally BH. 1994. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol*, 65 (7): 718 – 723.

Listgarten MA. 1987. Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanism. *J Periodontol Res*, 22 (3): 172 – 178.

Long JC, Nance WE, Aring P, Burmeister JA, Ranney RR. 1987. Early onset periodontitis: a comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. *Genet Epidemiol*, 4: 13 – 24.

Loomer PM, Sigusch B, Sukhu B, Ellen RP, Tenenbaum HC. 1994. Direct effects of metabolic products and sonicated extracts of *Porphyromonas gingivalis* 2561 on osteogenesis in vitro. *Infect Immun*, 62 (4): 1289 – 1297.

Löffler G, Hrsg. 2000. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. Vierte Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag.

Marazita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. 1994. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early onset periodontitis. *J Periodontol*, 65: 623 – 630.

McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. 2000. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol*, 71 (2): 156 – 163.

McGuire MK, Nunn ME. 1999. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol*, 70: 49 – 56.

Mende M. 2004. Einfluss des –308-alpha-Polymorphismus des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha bei Patienten mit chronischer marginaler Parodontitis. [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität.

Meisel P, Schroeder C, Wulff K, Siegmund W. 1997. Relationship between human genotype and phenotype of N-acetyltransferase (NAT2) as estimated by discriminant analysis and multiple linear regression: 1. Genotype and N-acetylation in vivo. *Pharmacogenetics*, 7 (3): 241 – 246.

Meisel P, Timm R, Sawaf H, Fanghänel J, Siegmund W, Kocher T. 2000. Polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2), smoking und the potential risk of periodontal disease. *Arch Toxicol*, 74 (6): 343 – 348.

Meisel P, Giebel J, Peters M, Foerster K, Cascorbi I, Wulff K, Fanghänel J, Kocher T. 2002. Expression of N-acetyltransferases in Periodontal Granulation Tissue. *J Dent Res*, 81 (5): 349 – 353.

Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher. 2004. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol*, 75 (2): 236 – 242.

Michalowicz BS. 1994. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodonol*, 65 (5): 478 – 488.

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. 2000. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*, 71 (11): 1699 – 1707.

Mitchell RS, Bell JC. 1957. Clinical implications of isoniazid PAS and streptomycin blood levels in pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 257: 1066 – 1070.

Mombelli A. 1992. Verbessern neue diagnostische Tests die Differentialdiagnose und Therapie der Parodontitis? *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 102 (2): 163 – 171.

Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. 2002. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Periodontol*, 29: 10 – 21.

Mühlhardt C. 2002. *Der Experimentator: Molekularbiologie*. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.

Mutschelknauss RE, Hrsg. 2000. *Lehrbuch der klinischen Parodontologie*. Erste Aufl. Berlin: Quintessenz Verlag GmbH.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M, Hrsg. 2001. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*. Achte Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 21 – 31.

Nebert DW. 1997. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: What is their clinical relevance and why do they exist?. *Am J Hum Genet*, 60: 265 – 271.

Noble RC, Penny BB. 1975. Comparison of leukocyte count and function in smoking and non-smoking young men. *Infect Immun*, 12 (3): 550 – 555.

Numabe Y, Ogawa T, Kamoi H, Kiyonobu K, Sato S, Kamoi K, Deguchi S. 1998. Phagocytic function of salivary PMN after smoking or secondary smoking. *Ann Periodontol*, 3 (1):102 – 107.

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K, Hrsg. 2002. *Pharmakologie und Toxikologie*. Dritte Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 19 – 29.

Offenbacher S. 1996. Periodontal disease: Pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1 (1): 821– 878.

Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I. 2000. Slow N-acetyltransferase2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin- induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*, 4: 256 – 261.

Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Price ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. 1995. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*, 66 (12): 1047 – 1055.

Page RC. 1991. The role of the inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res*, 26 (3): 230 – 242.

Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK. 1983. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol*, 54 (4): 197 – 209.

Page RC, Beck JD. 1997. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J*, 47 (2): 61 – 87.

Page RC, Kornman KS. 1997. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 14 (1): 9 – 11.

Palmer RM, Scott DA, Meekin TN, Poston RN, Odell EW, Wilson RF. 1999. Potential mechanism of susceptibility to periodontitis in tobacco smokers. *J Periodontal Res*, 34: 363 – 369.

Papapanou PN. 1996. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*, 1 (4): 1 – 36.

Papapanou PN, Baelum V, Luan WM, Madianos PN, Chen X, Fejerskov O, Dahlen G. 1997. Subgingival microbiota, in adult Chinese. Prevalence and relation to periodontal disease progression. *J Periodontol*, 68 (1): 651 – 666.

Parkhill JM, Henning BJ, Chapple IL; Heasman PA, Taylor JJ. 2000. Association of interleukin-1 gene polymorphism with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27 (1): 682 – 689.

Philip PA, Rogers HJ, Millis RR, Rubens RD, Cartwright R. 1987. Acetylator status and its relationship to breast cancer and other diseases of the breast. *Europ J Cancer Clin Oncol*, 23 (11): 1701 – 1706.

Pindborg JJ. 1947. Tobacco and gingivitis. I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and formation of calculus. *J Dent Res*, 26 (1): 261 – 264.

Piruzian LA, Kharachenko SV, Gladkikh SP, Radchenko IV, Brezhneva EG. 1983. Biological aspects of the pathogenesis of periodontosis. *Izv Akad Nauk SSSR Biol*, 2 (1): 251 – 259.

Preber H, Bergström J, Linder L. 1992. Occurrence of periopathogens in smoker and nonsmoker patient. *J Clin Periodontol*, 19 (1): 667 – 671.

Preber H, Linder L, Bergström J. 1995. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*, 22 (1): 946 – 952.

Price-Evans DA, White TA. 1964. Human acetylation metabolism. *J Lab Clin Med*, 63 (1): 394 – 396.

Quappe L, Jara L, Lopez NJ. 2004. Association of interleukin-1 polymorphisms with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 75 (11):1509 – 1515.

Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein JG, Schenkein HA, Tew JG. 1996. Influence of smoking and race on immunoglobulin G. Subclass concentrations in early-onset periodontitis patients. *Infect Immun*, 64 (7): 2500 – 2505.

Reich E, Micheelis W, Einwag J. 1996. Risikoprofilanalysen zur Parodontitisverteilung. In: Institut der Zahnärzte (IDZ), Hrsg. Risikoprofil bei Karies und Parodontitis. Erste Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 67 – 92.

Renggli HH. Neueste Therapien in der Parodontologie. 2000. ZMK, 16 (9): 556 – 559.

Rivera-Hidalgo F. 2003. Smoking and periodontal disease. *Periodontol 2000*, 32 (1): 50 – 58.

Risch A, Wallace DMA, Bathers S, Sim E. 1995. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet*, 4: 231 – 236.

Rupf S, Kannengiesser S, Merte K, Pfister W, Sigusch B, Eschrich K. 2000. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Endod Dent Traumatol*, 16 (6): 269 – 275.

Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. 1997. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 14 (1): 173 – 201.

Saxen L, Nevanlinna HR. 1984. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Periodontol Res*, 28: 219 – 226.

Schenkein HA. 2002. Finding genetic risk factors for periodontal diseases: is the climb worth the view. *Periodontol 2000*, 30 (1): 79 – 90.

Schmiedel A. 1960. Weitere Untersuchungen über das Wesen und die klinische Bedeutung der hochgradigen Isoniazidaktivierung im Körper. *Beitr Klein Tuberk*, 122 (1): 232 – 238.

Schroeder HE. 1991. The effects of furcation morphology on periodontal disease. *Dtsch Zahnärztl Z*, 46 (5): 324 – 327.

Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N. 2001. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *J Periodontol Res*, 36: 183 – 186.

Shimada Y, Tai H, Endo M, Kobayashi T, Akazawa K, Yamazaki K. 2004. Association of tumor necrosis factor receptor type 2 +587 gene polymorphism with severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31 (6): 463 – 469.

Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon HU. 1998. Early-onset and adults periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *J Periodontol*, 69 (10): 1098 – 1104.

Sigusch BW, Pfitzner A, Nietzsche T, Glockmann E. 2005. Periodontal dressing (Vocopac) influences outcomes in a two-step treatment procedure. *J Clin Periodontol*, 32 (4): 401 – 405.

Socransky SS, Haffajee HD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Periodontol*, 25 (2) : 134 – 144.

Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. 2003. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Periodontol*, 30 (6): 524 – 531.

Sommer F. 1984. Clinical evaluation of the association between periodontitis and the polymorphism of N-acetyltransferase. Doctoral thesis. [Dissertation] Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Stelzel M. 2000. Parodontopathien und systemische Erkrankungen. *Zahnarzt Magazin* 2000, 15 (3): 6 – 10.

Tatakis DN. 1993. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol*, 64 (5): 416 – 431.

Tomar SL, Asma S. 2000. Smoking attributable periodontitis in United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*, 71 (5): 743 – 751.

Tonetti MS. 1998. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol*, 3 (1): 88 – 101.

Uetrecht JP. 1995. Myeloperoxidase as a generator of drug free radicals. *Biochem Soc Symp*, 61: 163 – 170.

Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. 1993. The role of the host response in periodontal disease progression: implication for future treatment strategies. *J Periodontol*, 64 (8): 792 – 806.

Van Dyke TE, Vaikuntam J. 1994. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*, 1: 19 – 27.

Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, Dupret JM, Evans DA, Grant DM, Hein DW. 1995. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics*, 5 (1): 1 – 17.

Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK. 2001. Current smoking, occupation, N-Acetyltransferase 2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype- based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10 (12): 1249 – 1252.

Vogel F, Motulsky AG. 1986. Human genetics. Problems and approaches. Berlin: Springer Verlag.

Walker GJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovanni FS, Hart TC. 2000. Genetic polymorphisms of the IL-1alpha and IL-1 beta genes in African-American LJP patients an African-American control population. *J Periodontol*, 71 (5): 723 – 728.



West WL, Knight EM, Pradhan S, Hinds TS. 1997. Interpatient variability: genetic predisposition and other Genetic factors. *J Clin Pharmacol*, 37 (7): 635 – 648.

Wormhoudt LW, Commandeur J, Vermeulen N. 1999. Genetic Polymorphisms of Human N-Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, and Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenotoxic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol*, 29 (1): 59 – 124.

Zhou LX, Pihlstrom B, Hardwick JP, Park SS, Wrighton SA, Holtzman JL. 1996. Metabolism of phenytoin by the gingiva of normal human: the possible role of reactive metabolites of phenytoin in the initiation of gingival hyperplasia. *Clin Pharmacol Ther*, 60: 191 – 198.

## 9 Anhang

### Fragebogen zum Nikotinkonsum in der klinische Untersuchung des genetischen Polymorphismus der N-Acetyltransferase 2 bei Patienten mit aggressiver Parodontitis

Name :

geboren am :

Nummer :

Sind Sie momentan Raucher ? ja  nein

Wenn ja, wann haben Sie begonnen? Jahr: \_\_\_\_\_

Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag? Anzahl: \_\_\_\_\_

Haben Sie jemals in Ihrem Leben geraucht? ja  nein

Wenn ja, wann haben Sie begonnen und wann haben Sie aufgehört? von (Jahr): \_\_\_\_\_

bis (Jahr): \_\_\_\_\_

Wie viele Zigaretten haben Sie am Tag geraucht? Anzahl: \_\_\_\_\_

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Gabriel Mohr  
Wohnort: Käthe-Kollwitz-Straße 10  
07743 Jena  
Tel.: 03641/ 823989  
<http://www.mein-zahnarzt-jena.de/>

Geburtsdatum: 19.01.1977  
Geburtsort: Jena  
Familienstand: ledig  
Kinder: eine Tochter, Julia Anisa Mohr  
Nationalität: deutsch

### Bildungsgang

09/1983 bis 08/1990	Besuch der Polytechnischen Oberschule
09/1990 bis 08/1995	Besuch des Gymnasiums „Caroline Schlegel“ in Jena
20.06.1995	Abschluss – Abitur
10/1995 bis 11/1996	Zivildienst, Station „Chirurgische Intensivtherapiestation“ der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01.11.1996 bis 19.08.1998	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

17.09.1998	Abschluss – Ärztliche Vorprüfung
10/1998 bis 01/2003	Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
17.03.2000	Abschluss – Zahnärztliche Vorprüfung
17.12.2002	Abschluss – Zahnärztliche Prüfung
14.01.2003	Approbation als Zahnarzt
06/2003 bis 08/2003	Zahnärztliches Hilfsprojekt Brasilien e.V. in Recife
02/2004 bis 08/2004	Vorbereitungsassistent in der oralchirurgischen Praxis Dr. med. dent. Robert Myska, München
seit 01.09.2004	Entlastungsassistent in der Zahnarztpraxis Dipl.-Stom. Klaus- Dieter Panzner, Weimar

Jena, 30.Januar 2006

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. A. Hoffmann für die Vergabe des Promotionsthemas und bei Herrn OA PD Dr. B. Sigusch für die Bereitstellung des Patientengutes sowie die fachlich kompetente Unterstützung und die konstruktiven Anmerkungen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. K. Farker. Sie hat stets mit kritischem Rat und persönlichem Engagement die Dissertation begleitet und gefördert. Ohne diese Zusammenarbeit wäre die Promotion nicht möglich gewesen.

Für die hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung der Proben und die Durchführung der Genotypisierung bedanke ich mich bei Frau Sylvia Kellert.

Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Volland für seine Unterstützung bei den nicht immer einfachen statistischen Problemlösungen.

Und nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Frau Janine sowie meinem Freund Mark Steinmetz für all die Mühe und Geduld danken. Sie haben mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt und motiviert.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
  - Frau PD Dr. med. Farker
  - Herr PD Dr. med. Sigusch
  - Herr Dr. nat. Volland,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder in eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 30. Januar 2006

Gabriel Mohr, Verfasser