

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

(Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung des Mikrobioms bei schwerer Parodontitis  
bei Patienten mit Psoriasis und Hautgesunden**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Katharina Isabella Brune, geb. Hofmann

aus Leutkirch im Allgäu

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Mrowietz, Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Konrad Aden, Institut für Klinische  
Molekularbiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.01.2022

gez.: Priv.-Doz. Dr. Sascha Gerdes  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Psoriasis.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie von Psoriasis.....	1
1.1.2 Grundzüge der Psoriasisbehandlung.....	2
1.1.3 Pathogenese der Psoriasis.....	2
1.1.4 Begleiterkrankungen der Psoriasis.....	4
1.2 Parodontitis.....	5
1.2.1 Parodontitis und Psoriasis.....	5
1.2.2 Die Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese der Parodontitis.....	5
1.2.3 Epidemiologie und Prävalenz der Parodontitis.....	7
1.3 Ziel und Fragestellung.....	8
2. Patienten, Material und Methoden.....	9
2.1 Planung der Erhebung.....	9
2.2 Probandenauswahl, Datenerhebung und Probenentnahme.....	10
2.2.1 Fallgruppe.....	10
2.2.2 Kontrollgruppe.....	11
2.3 Auswertung der mikrobiologischen Proben und statistische Methoden.....	11
2.3.1 Alpha Diversität.....	12
2.3.2 Beta Diversität.....	13
2.4 Dokumentation.....	13
2.4.1 Allgemeine Patientendaten.....	13

2.4.2 Zahnmedizinische Parameter .....	14
2.4.2.1 Parodontaler Screening Index .....	14
2.4.2.2 Sondierungstiefen .....	14
2.4.2.3 Rezessionen und Attachmentverlust .....	15
2.4.2.4 DMFT-Index .....	15
2.4.2.5 Zahnärztliche Anamnese und Angstfragebogen .....	15
2.4.3 Psoriasis bezogene Daten .....	16
2.4.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) .....	16
2.4.3.2 Aktuelle Psoriasisbehandlung .....	16
2.4.3.3 Weitere Angaben .....	17
2.5 Statistische Auswertung .....	17
3. Ergebnisse .....	18
3.1 Patientenkollektiv .....	18
3.2 Allgemeine Patientendaten .....	18
3.2.1 Alter, Geschlecht, BMI .....	18
3.2.2 Nikotinkonsum .....	19
3.2.3 Alkoholkonsum .....	19
3.2.4 Vorerkrankungen, Dauermedikationen .....	20
3.3 Zahnmedizinische Patientendaten .....	20
3.3.1 D, M, F und DMFT-Index .....	20
3.3.2 Parodontaler Screening Index (PSI) .....	21
3.3.3 Sondierungstiefen und Attachmentverlust .....	21
3.3.4 Zahnärztliche Anamnese .....	22
3.3.5 Zahnärztlicher Angstfragebogen .....	24
3.4 Psoriasis bezogene Datenerhebung .....	27
3.4.1 PASI .....	27

3.4.2 Art der Psoriasis- Therapien.....	27
3.4.3 Weitere psoriasisassoziierte Parameter .....	27
3.4.4 Korrelation des PASI mit zahnmedizinischen Parametern .....	28
3.5 Mikrobiologische Auswertung.....	28
3.5.1 Ergebnisse der Alpha Diversität .....	28
3.5.2 Ergebnisse der Beta Diversität.....	31
3.5.3 Unterschiede in der Abundanz einzelner Bakterien .....	32
4. Diskussion.....	40
4.1 Allgemeine Konzeption der vorliegenden Untersuchung .....	40
4.2 Diskussion der erhobenen Parameter .....	40
4.2.1 Allgemeine Patientendaten .....	40
4.2.2 Zahnmedizinische Patientendaten .....	42
4.2.3 Wie schätzen Psoriasispatienten mit Parodontitis ihre parodontale und dentale Gesundheit ein? .....	44
4.2.4 Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Angst vor zahnärztlichen Behandlungen zwischen Fall- und Kontrollgruppe?.....	44
4.3.Diskussion der mikrobiologischen Ergebnisse.....	45
4.4 Limitationen der Untersuchung .....	49
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick .....	49
5. Zusammenfassung.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Anhang.....	65
8. Danksagung .....	73
9. Lebenslauf .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

AMP	antimikrobielles Peptid
AV	Attachmentverlust
BMI	Body-Mass-Index
BOP	Bleeding on Probing
BSA	Body surface are
CAL	klinischer Attachmentverlust
DLQI	dermatology life quality index
DMS IV	vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DMS V	fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DZ	dendritische Zellen
et al.	et alii
fdr	false discovery rate
HAF	hierarchische Angsterfassung
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-17	Interleukin-17
IL-23	Interleukin-23
LPS	Lipopolysaccharid
MCP-1	monozytenchemotaktisches Protein-1
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
OTU	operational taxonomic units
p	Signifikanzwert
PBS Lösung	phosphatgepufferte Lösung
PASI	Psoriasis area and severity index
PGE2	Prostaglandin E2
PSI	Parodontaler Screening Index
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
Rez	Rezession
RNA	Ribonucleic acid
ST	Sondierungstiefen
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Unterschiede in der Alpha Diversität der Anzahl der bakteriellen Gattungen und der OTUs zwischen Kontroll- und Fallgruppe. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt.....	29
<b>Abbildung 2:</b> Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Kontroll- und Fallgruppe. Shannon Chao Index auf Basis der Gattungen und der OTUs. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt.....	30
<b>Abbildung 3:</b> Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Kontroll- und Fallgruppe. Shannon Index auf Basis der Gattungen und der OTUs. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt.....	30
<b>Abbildung 4:</b> MDS Plot der Beta Diversitäten der Häufigkeit auf Gattungsniveau .....	31
<b>Abbildung 5:</b> MDS Grafik der Bray-Curtis Indizes auf Basis der OTUs .....	31
<b>Abbildung 6:</b> Zusammensetzung aller Proben auf Stammebene .....	32
<b>Abbildung 7:</b> Zusammensetzung aller Proben auf Familienebene.....	34
<b>Abbildung 8:</b> Zusammensetzung aller Proben auf Gattungsebene.....	36
<b>Abbildung 9:</b> Allgemeine Anamnese.....	65
<b>Abbildung 10:</b> Zahnärztliche Anamnese .....	66
<b>Abbildung 11:</b> Fragebogen zur hierarchischen Angsterfassung .....	67
<b>Abbildung 12:</b> Bisherige Psoriasis Therapien.....	68
<b>Abbildung 13:</b> Psoriasis-Erfassungsbogen .....	69
<b>Abbildung 14:</b> Zahnstatus .....	70

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der chronischen Parodontitis.....	5
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der Fall- und Kontrollgruppe .....	9
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung des Rauchverhaltens (Tonetti et al. 2015) .....	13
<b>Tabelle 4:</b> Einteilung Parodontaler Screening Index.....	14
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht über das mittlere Alter, Altersverteilung, Anzahl und prozentuale Anteil von Geschlecht und BMI, sowie der P-Wert .....	18
<b>Tabelle 6:</b> Nikotinkonsum der Fall- und Kontrollgruppe. Einteilung siehe Tabelle 3. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit dem prozentualen Anteil in Klammern, Nichtraucher (NS), ehemalige Raucher (FS), gelegentliche Raucher (OS), Raucher (S), starke Raucher (HS), sowie der P-Wert.....	19
<b>Tabelle 7:</b> Alkoholkonsum bei Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert .....	19
<b>Tabelle 8:</b> Vorerkrankungen bei Patienten der Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert.	20
<b>Tabelle 9:</b> D, M, F und DMFT-Index von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert .....	21
<b>Tabelle 10:</b> PSI bei Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert .....	21
<b>Tabelle 11:</b> Ergebnisse des zahnärztlichen Anamnesebogens von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert .....	23
<b>Tabelle 12:</b> Auswertung der Ergebnisse des hierarchischen Angstfragebogens nach Jöhren der Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert.....	25
<b>Tabelle 13:</b> Zuordnungen zu der jeweiligen Angstklasse von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert.....	26
<b>Tabelle 14:</b> Art und Verteilung der aktuellen Psoriasis- Therapien der Fallgruppe. ....	27
<b>Tabelle 15:</b> Ergebnisse der psoriasisassoziierten Parameter.....	27
<b>Tabelle 16:</b> Angabe zum Symptom Jucken in der Fallgruppe .....	27
<b>Tabelle 17:</b> Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Fall- und Kontrollgruppe .....	28
<b>Tabelle 18:</b> Abundanz auf Stammebene.....	33
<b>Tabelle 19:</b> Abundanz auf Familienebene .....	35
<b>Tabelle 20:</b> Abundanz auf Gattungsebene .....	37
<b>Tabelle 21:</b> Abundanz auf OTU Ebene .....	38
<b>Tabelle 22:</b> Ergebnisse der ST von Fall- und Kontrollgruppe .....	71
<b>Tabelle 23:</b> Ergebnisse des AV von Fall- und Kontrollgruppe .....	72

# 1. Einleitung

## 1.1 Psoriasis

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie von Psoriasis

Psoriasis, auch Schuppenflechte genannt, ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Haut, der Nägel und der Gelenke. Es handelt sich dabei um eine nicht-infektiöse, immunvermittelte Systemerkrankung. Typisch sind scharf begrenzte, gerötete, verdickte Hautläsionen (Psoriasis Plaques), die eine silbrig-weiße Schuppung aufweisen. Ein typisches Symptom ist außerdem der Juckreiz, der unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Besonders häufig von Psoriasis Plaques betroffene Körperstellen (Prädilektionsstellen) sind die Streckseiten der Knie und Ellenbogen, der behaarte Kopf und die Lumbosakralregion (Mrowietz und Reich 2009). Bei der Entstehung der Psoriasis kann eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen, dadurch werden zwei Typen der Psoriasis unterschieden. Die Typ 1 Psoriasis weist eine familiäre Häufung auf, tritt bevorzugt zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr erstmalig auf und hat einen meist schweren Verlauf, während eine milder verlaufende Typ 2 Psoriasis meist im Alter von 45 bis 60 Jahren erstmals auftritt und keine positive Familienanamnese zeigt (Henseler und Christophers 1985; Remröd et al 2013). Neben der Einteilung in Typ 1 und Typ 2 Psoriasis werden verschiedene Formen der Psoriasis unterschieden. Am häufigsten ausgeprägt ist die Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis) (Mrowietz und Prinz 2018). Weitere Erscheinungsformen sind die Psoriasis guttata und die Psoriasis pustulosa. Eine Beteiligung der Nägel ist außerdem möglich. Typisch sind gelbliche Veränderungen der Nägel, sogenannte psoriatische Ölflecken und Einkerbungen im Nagel (Tüpfelnägel). Des Weiteren sind krümelige Zerstörung des Nagels (Onychodystopie) und Ablösen des Nagels (Onycholyse) möglich. Dies wird häufig bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet (Menter 2016).

Psoriasis ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen, es wird eine Prävalenz von ca. 2-5% angegeben (Parisi et al. 2013, Ferrándiz et al. 2001; Augustin et al. 2011). Weltweit zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede. So tritt Psoriasis in China mit 0,47% (Ding et al. 2012) deutlich seltener auf als in den westlichen Industrienationen (1,5-2%) (Nevitt und Hutchinson 1996). In Norwegen wird die Prävalenz sogar mit 11,4% angegeben (Danielsen et al. 2013), während Schuppenflechte bei traditionell lebenden Eskimos so gut

wie nie in Erscheinung tritt (Christophers 2001; Boehncke und Schön 2015). Genetische Prädisposition, der Lebensstil und die Umwelt scheinen also einen Einfluss auf die Morbiditätsneigung zu haben (Raychaudhuri und Farber 2001). Laut einer Erhebung der World Health Organization 2016 leiden weltweit mindestens 100 Millionen Personen an einer Psoriasis (Michalek et al. 2017).

### **1.1.2 Grundzüge der Psoriasisbehandlung**

Da Psoriasis bis heute nicht heilbar ist, ist das Ziel der Therapie deshalb, Symptome zu lindern und einer Progression vorzubeugen. Die Auswahl der Therapie richtet sich meist nach der Schwere der Erkrankung. Die Krankheitsschwere wird über die Instrumente PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (Fredriksson und Pettersson 1978), BSA (Body Surface Area) und DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Finlay und Khan 1994) definiert. Als Therapie kommen topische, systemische und UV-Therapien zum Einsatz (Nast et al. 2018). Bei leichter Psoriasis werden meist topische Therapien in Form von Cremes und Lotionen verwendet, die Wirkstoffe wie Kortikoide und Vitamin D3-Analoga enthalten. Mittelschwere und schwere Formen werden dagegen mit systemischer Therapie behandelt, hier steht eine Vielzahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Diese sind Fumarsäureester, Methotrexat (MTX), Retinoide, Ciclosporin und Biologika. Bei den Biologika handelt es sich um molekularbiologisch hergestellte Antikörper, die in die Immunpathogenese der Psoriasis eingreifen.

### **1.1.3 Pathogenese der Psoriasis**

Die Haut ist im Laufe des Lebens der ständigen Regeneration unterworfen, in der eine permanente Zellwanderung der Keratinozyten vom Stratum basale zum Stratum corneum stattfindet. Die Keratinozyten durchlaufen verschiedene Differenzierungsschritte zu Hornzellen, dabei findet die Proliferation unter normalen Bedingungen nur im Stratum basale statt. Die Lebensdauer beträgt beim gesunden Menschen ca. drei bis vier Wochen.

Dieser Vorgang ist bei der Psoriasis gestört und die Differenzierung verkürzt sich auf nur wenige Tage (Mrowietz und Prinz 2018). Folge davon ist eine Verdickung der Epidermis, v.a. des Stratum spinosum (Akanthose), da aufgrund der schnellen Proliferation immer mehr Keratinozyten gebildet werden und die Keratinozyten in den höher gelegenen Schichten

noch nicht abgestorben sind, lassen sich dort histopathologisch auch noch Kernreste nachweisen (Parakeratose) (Mrowietz und Prinz 2018). Außerdem kommt es zu einer verstärkten Verhornung (Hyperkeratose), die sich klinisch als verdickte Plaque darstellt. Verantwortlich für diese Vorgänge sind Mediatoren, die von T-Zellen ausgeschüttet werden.

Sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem sind an der Entstehung der Entzündungsreaktion beteiligt. In der Epidermis und Dermis befinden sich dendritische Zellen (DZ), diese werden durch Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) oder andere Gefahrensignale, wie z.B. durch pathogene Mikroorganismen, stimuliert. Durch diesen Reiz hin produzieren sie ihrerseits Signalstoffe wie TNF- $\alpha$  und Interleukin-23 (IL-23), die die Produktion von Interleukin-17 (IL-17) triggern, und es wird die Entstehung der oben genannten T-Zellen gefördert (Lee et al. 2004; Nickoloff et al. 1991). Bei der Psoriasis finden sich v.a. die Th1-Zellen und Th17-Zellen. Th17-Zellen sezernieren ebenso wie weitere Zelltypen der Haut IL-17. Die IL-17-Familie ist eine Untergruppe von Zytokinen, die eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Psoriasis einnehmen. IL-17 spielt sowohl eine große Rolle bei der Immunabwehr gegen mikrobielle Organismen, als auch bei der Pathogenese bei zahlreichen chronischen Entzündungszuständen und Autoimmunerkrankungen. Zur IL-17-Familie gehören IL-17A bis IL-17F, wobei IL-17A das am häufigsten untersuchte Zytokin dieser Familie ist und neben IL-17F die wichtigste Rolle bei der Pathogenese der Psoriasis spielt. IL-17A hat bei verschiedenen Zielzellen einen proinflammatorischen Effekt in unterschiedlicher Ausprägung, v.a. auf Grund von Aktivierung und Migration von neutrophilen Granulozyten. So werden bei der Psoriasis innerhalb der Haut und der Gelenke Keratinozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Osteoklasten, Chondrozyten und Osteoblasten durch IL-17 zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und antimikrobiellen Peptiden stimuliert. Weiterhin wird die Migration von unreifen dendritischen Zellen und Th-17-Zellen gefördert, was auf eine positive Rückkopplungsschleife hindeutet. Durch Mediatoren, die von den T-Zellen gebildet werden, werden Endothelzellen aktiviert und die Bildung von Chemotaxinen und antimikrobiellen Peptiden (AMPs) angeregt. AMPs schützen die Haut oder Schleimhaut durch ihre antimikrobielle Wirkung vor dem Eindringen pathogener Mikroorganismen. Eine Überexpression fast aller bekannter AMPs konnte bei der Psoriasis nachgewiesen werden (Harder und Schröder 2005) und kann eine Erklärung dafür darstellen, warum Hautinfektionen bei Psoriasis nur selten vorkommen.

Für eine Erstmanifestation oder die Entstehung von Krankheitsschüben im Verlauf der Erkrankung sind Auslöse- oder sogenannte Triggerfaktoren von Bedeutung. Zu diesen gehören bakterielle Infektionen wie die Streptokokken-bedingte Tonsillitis (Sigurdardottir et al. 2013), physikalische Einflüsse (z.B. Verletzungen der Haut), Stress und Nikotin- und Alkoholkonsum (Naldi et al. 1992). Außerdem ist eine genetische Prädisposition mit bisher mehr als 80 Suszeptibilitätsgenen (psoriasis susceptibility genes) bekannt (Stuart et al. 2015), die alleinig aber nicht ausreichend sind, um zum Krankheitsbild der Psoriasis zu führen. Des Weiteren gibt es eine große Anzahl an Medikamenten, die als Triggerfaktoren gelten. Dazu gehören z.B. Betablocker, synthetische Antimalariamedikamente, nicht-steroidale Antirheumatika, Lithium und Tetrazykline (Tsankov et al. 2000; Abel et al 1986).

#### **1.1.4 Begleiterkrankungen der Psoriasis**

Zu den möglichen mit Psoriasis assoziierten Erkrankungen gehört die bereits erwähnte Psoriasis-Arthritis, bei der am häufigsten Gelenke der Hand und der Knie betroffen sind. Von Psoriasis-Arthritis sind ca. 20% der Patienten mit Psoriasis betroffen (Reich et al. 2009). Die Arthritis tritt meist erst Jahre nach Beginn der Psoriasis Erkrankung auf, wobei der Altersgipfel bei etwa 40 Jahren liegt. Da aber auch Fälle beschrieben sind, bei denen beide Erkrankungen gleichzeitig auftreten oder die Psoriasis-Arthritis sich vor der Psoriasis manifestiert, stellt dies eine diagnostische Herausforderung dar (Mrowietz und Prinz 2018). Eine weitere häufige Begleiterkrankung ist das metabolische Syndrom. Dieses ist definiert als arterielle Hypertonie, erhöhter Nüchternblutzucker, Dyslipidämie und stammbetonte Fettsucht. Diabetes mellitus, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gelten ebenso als Komorbidität (Gerdes und Mrowietz 2012). Außerdem werden Malignome und psychische Erkrankungen im Zusammenhang mit Psoriasis diskutiert (Takeshita et al. 2017; Dowlatshahi et al. 2010; Gerdes und Mrowietz 2012).

Bisher werden als Ursache der Komorbidität gemeinsame Risikofaktoren, pathophysiologische Überschneidungen und gemeinsame genetische Dispositionen diskutiert (Christophers 2007; Grozdev et al. 2014; Takeshita et al. 2017).

## 1.2 Parodontitis

### 1.2.1 Parodontitis und Psoriasis

Die vorliegende Literatur beschreibt, dass eine Assoziation zwischen Psoriasis und Parodontitis besteht (Antal et al. 2014; Egeberg et al. 2017; Fadel et al. 2013; Keller und Lin 2012; Lazaridou et al. 2013; Mendes et al. 2019; Preus et al. 2010; Sharma et al. 2015; Skudutyte-Rysstad et al. 2014; Ungeprasert et al. 2017; Woeste et al. 2019). Als Parodontitis wird die Entzündung des Zahnhalteapparates (Parodont) bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine bakteriell bedingte Erkrankung, die durch Kollagen-, Knochen- und Attachmentverlust gekennzeichnet ist. Sie wird weltweit als eine der häufigsten Entzündungserkrankungen angegeben (Kassebaum et al. 2014) und führt unbehandelt zu Zahnlockerung und Zahnverlust. Die Prävalenz und der Schweregrad der parodontalen Entzündungen werden durch Interaktionen mit anderen Erkrankungen beeinflusst (Taylor et al. 1996). Als Risikofaktoren werden analog zur Psoriasis Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinkonsum genannt (Chambrone et al. 2010; Preshaw et al. 2012).

Nach der Klassifikation parodontaler Erkrankungen von 1999 (Armitage 1999) kann die chronische Parodontitis wie in folgender Tabelle 1 dargestellt eingeteilt werden:

**Tabelle 1:** Einteilung der chronischen Parodontitis

<b>Ausmaß</b>	lokalisiert	< 30 % der Zahnflächen befallen
	generalisiert	> 30 % der Zahnflächen befallen
<b>Schwere</b>	leicht	1-2 mm klinischer Attachmentverlust (CAL)
	mittel	3-4 mm CAL
	schwer	> 5 mm CAL

### 1.2.2 Die Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese der Parodontitis

Das orale Mikrobiom gilt nach dem intestinalen Mikrobiom als die zweitgrößte Bakteriengemeinschaft des Menschen (Kato et al. 2017). Von den bisher angenommenen 500 bis 700 verschiedenen Bakterienarten, die die Mundhöhle besiedeln (Eickholz 2013) konnten in den parodontalen Taschen 300-400 nachgewiesen werden (Socransky und Haffajee 1991). Es wird aber vielfach spekuliert, dass eine noch größere Vielfalt an Mikroorganismen in der Mundhöhle vorhanden sind, wobei seit Jahren auch eher ungewöhnliche Krankheitserreger

wie die *Entamoeba gingivalis* in den wissenschaftlichen Focus rücken (Bao et al. 2020). Vor bereits drei Jahrzehnten erkannten Socransky und Haffajee, dass sich nur ein kleiner Anteil des Mikrobioms im oralen Biofilm pathogen verhält und beispielsweise unter spezifischen Bedingungen des Wirtes zu einer Dysbiose führen kann (Nibali et al. 2014). Sie klassifizierten damals 30 Bakterienarten, die tatsächlich fähig waren, parodontale Entzündungen hervorzurufen, in verschiedene farbige Komplexe je nach Pathogenität. Bakterien des sogenannten roten Komplexes, deren Vertreter verschiedene Enzyme und Virulenzfaktoren bilden, die an der Zerstörung von Weich- und Knochengewebe beteiligt sind, konnten hauptsächlich in tiefen Taschen nachgewiesen werden. Dazu gehören u.a. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*. Der orange Komplex konnte dem roten Komplex eng zugeordnet werden, er zeigt ebenso eine signifikante Beziehung zu tiefen Taschen. Zu diesem Komplex gehören *Fusobacterium*-, *Prevotella*- und *Campylobacter*-Arten (Pérez-Chaparro et al. 2014). Der gelbe und violette Komplex werden im Gegensatz dazu mit parodontaler Gesundheit assoziiert. Dem gelben Komplex werden *Streptococcus*-Arten und dem violetten Komplex *Veillonella parvula* und *Actinomyces odontolyticus* zugeordnet (Pérez-Chaparro et al. 2014). Es wurde erkannt, dass eine Zunahme der Komplexität und der Menge an Bakterien zu erhöhten parodontalen Entzündungen führen (Kato et al. 2017).

Jeder Parodontitis geht eine Gingivitis voraus (Schätzle et al. 2003; Listgarten 1986; Weber 2017). Dabei handelt es sich um eine bakterielle Zahnfleischentzündung, die meist durch dentale Plaque (synonym für oralen Biofilm) hervorgerufen wird. Als dentale Plaque werden die bakteriellen Auflagerungen auf den Zähnen bezeichnet, die in einem Biofilm organisiert sind. Die Gingivitis ist begrenzt auf das marginale Weichgewebe und geht mit keinem Knochenabbau einher. Die vollständige Heilung ist möglich, demzufolge geht nicht jede Gingivitis in eine Parodontitis über. Damit es zur parodontalen Destruktion kommt, spielen die Entzündungsreaktion, die zytotoxischen und enzymatischen Mechanismen eine Rolle. Zum Teil laufen diese Mechanismen parallel ab und beeinflussen sich gegenseitig (Plagmann 1998). Die Entzündungsreaktion, welche in einer Psoriasisplaque und bei einer Parodontitis beobachtet werden können, zeigen deutliche Parallelen und sind geprägt durch die Präsenz von Makrophagen, DZ und T-Zellen. Der Beginn der Entzündungskaskade ist in der Regel biofilmassoziiert (Hellwig et al. 2010; Mombelli 2003; Listgarten 1986). Bakterielle Mediatoren wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS) diffundieren durch das Saume epithel und aktivieren Epithelzellen. Diese sezernieren Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-

6) und TNF- $\alpha$ . Dadurch wird das lokale Gefäßendothel aktiviert und es kommt zur Einwanderung weiterer Immunzellen wie Leukozyten, dieser Prozess wird Chemotaxis genannt. Durch die Entzündungsmediatoren, die von den Epithelzellen sezerniert werden oder durch das LPS werden Makrophagen und Monozyten zur Bildung von Matrix-Metalloproteasen (MMPs), proinflammatorischen Zytokinen wie z. B. TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1, IL-6, Prostaglandin E2 (PGE2) und monozytenchemotaktisches Protein-1 (MCP-1) stimuliert (Page 1991; Madianos et al. 2005). Zudem kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems durch LPS, dadurch werden weitere Lymphozyten zur Chemotaxis und Phagozytose angeregt (Madianos et al. 2005). Der Metabolismus von Bindegewebe und Knochen findet durch die genannten Zytokine statt. In der Pathogenese der Parodontitis scheint, ebenso wie bei der Psoriasis, IL-17 eine Schlüsselrolle einzunehmen. Während IL-17 im gesunden Parodontalgewebe fast nicht nachweisbar ist, weist die Höhe des IL-17-Spiegels auf eine Korrelation mit der Schwere der Erkrankung hin (Abusleme und Moutsopoulos 2017). IL-17 spielt eine entscheidende Rolle bei der Rekrutierung von Neutrophilen im Gingivalspalt (Aquino et al. 2017) und aktiviert neben weiteren Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  die Osteoklasten, indem die RANKL Expression gesteigert wird.

Außerdem werden vermehrt MMPs freigesetzt, die für den Kollagenabbau verantwortlich sind (Madianos et al. 2005). Für den weiteren Attachmentverlust und Knochenresorption sind hohe Konzentrationen an Prostaglandinen verantwortlich (Offenbacher et al. 1993). So wurde bei Patienten mit Parodontitis eine bis zu zehnfach erhöhte Konzentration an PGE2 festgestellt im Vergleich zu parodontal gesunden Menschen (Goodson et al. 1974).

### **1.2.3 Epidemiologie und Prävalenz der Parodontitis**

Laut der fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) (Jordan et al. 2014) sind 52% der jüngeren Erwachsenen (35-44 jährige) von einer parodontalen Erkrankung betroffen, 8,2% davon haben eine schwere Parodontitis. In der Gruppe der jüngeren Senioren (65-74 jährige) sind bereits 65% an Parodontitis erkrankt, davon leidet rund jeder Fünfte an einer schweren Parodontitis. Somit hat die Zahl der an Parodontitis erkrankten Personen seit der vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV 2005) (Micheelis und Schiffner 2006) abgenommen. Das Risiko an einer Parodontitis zu erkranken nimmt mit dem Alter hin zu. Nach Daten der aktuellen Mundgesundheitsstudie leiden zwar Frauen häufiger an Karies,

Zahnverlust und Zahnlosigkeit, hingegen haben aber Männer eine höhere Prävalenz für Parodontitis zu erkranken (Jordan et al. 2014). Rauchen, ein niedriges Bildungsniveau und Einkommen sind ebenfalls mit einer erhöhten Parodontitisprävalenz verbunden (Holde et al. 2017).

### **1.3 Ziel und Fragestellung**

Das vorliegende Projekt hatte zum Ziel, den Zusammenhang zwischen Psoriasis und Parodontitis genauer zu untersuchen. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf der Charakterisierung des Mikrobioms im Sulcus gingivalis bei Patienten mit Psoriasis und Parodontitis im Vergleich zu hautgesunden Patienten mit Parodontitis. Die erste Hypothese, dass sich das Mikrobiom bei Patienten mit und ohne Psoriasis unterscheidet, sollte dabei überprüft werden. Somit sollten mögliche Assoziationen zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und den klinischen Parametern detektiert werden, was zu einem besseren Verständnis der Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese der Psoriasis führen könnte.

Die zweite Hypothese lautete, dass die Parodontitis bei Patienten mit Psoriasis klinisch stärker ausgeprägt ist und diese zudem einen schlechteren dentalen Zustand, hinsichtlich kariöser, fehlender und mit Füllungen versorgter Zähne, als Patienten ohne Psoriasis aufweisen.

Weitere Fragestellungen waren:

- Wie schätzen Psoriasispatienten mit Parodontitis ihre parodontale und dentale Gesundheit ein?
- Bestehen zudem zwischen Psoriasis- und Kontrollpatienten Unterschiede hinsichtlich ihrer Angst vor zahnärztlichen Behandlungen?

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Planung der Erhebung

Für die Durchführung der Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Kiel vor (AZ: D442/15). Alle Patienten und Probanden wurden vor Aufnahme in die Studie ausführlich informiert und erklärten ihr schriftliches Einverständnis.

Zur Bearbeitung des in Abschnitt 1.3 Ziel und Fragestellung dargestellten Studienzieles wurden zwei Probandengruppen definiert. Patienten der Fallgruppe waren Patienten mit einer diagnostizierten Psoriasis vulgaris mit einer generalisierten schweren Parodontitis an mindestens 11 Zähnen (Tabelle 2). Für die Kontrollgruppe wurden Patienten ohne Psoriasis oder einer anderen entzündlichen Hauterkrankung rekrutiert, die ebenfalls eine schwere Parodontitis an mindestens 11 Zähnen hatten. Ausschlusskriterien für beide Probandengruppen waren Patienten, die in den letzten zwei Wochen vor der Probenentnahme antibiotisch behandelt wurden, eine Parodontitistherapie oder professionelle Zahnreinigung hatten und Mitarbeiter des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel oder Studenten der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel waren. Außerdem wurden Personen mit einem erhöhten Endokarditis-Risiko auf Grundlage der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ausgeschlossen (Naber et al. 2007). Tabelle 2 gibt Aufschluss über die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Probandengruppen.

**Tabelle 2:** Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	Diagnostizierte Psoriasis	
	Patientenalter mindestens 18 Jahre	
	Klinisch schwere generalisierte Parodontitis	
	Mindestens 11 Zähne mit ST $\geq$ 5,5mm	
	PSI Code 4 in mindestens 4 Sextanten	
Ausschlusskriterien		Psoriasis oder andere Hauterkrankung
	Parodontitisbehandlung oder Professionelle Zahnreinigung (14 Tage vor Studienbeginn)	
	Behandlung mit Antibiotika (14 Tage vor Studienbeginn)	
	Erhöhtes Endokarditis-Risiko	

## 2.2 Probandenauswahl, Datenerhebung und Probenentnahme

### 2.2.1 Fallgruppe

Die Patienten mit Psoriasis wurden in der Psoriasis Sprechstunde der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert. Eine Vorauswahl der Patienten hinsichtlich des Alters erfolgte durch vorherige Durchsicht der Patientenakten im Krankenhausinformationssystem ORBIS (Dedalus, DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland). An Probanden ab 18 Jahren wurde mit Hilfe eines Handspiegels, einer WHO-Parodontalsonde (REF 5010, Hahnenkratt, D-Königsbach-Stein) und einer Lupenbrille (2.7 SV; starmed, D-Gräding) mit LED Beleuchtung (Powerlight; Bajohr, D-Einbeck) im Sprechzimmer durch sondieren eruiert, ob an mindestens 11 Zähnen Sondierungswerte  $>5,5\text{mm}$  vorlagen. Es wurde ein Zahnstatus (Abbildung 14), bestehend aus Angaben der fehlenden Zähne, kariösen und gefüllten Zähnen, Sondierungstiefen (ST), Parodontaler Screening Index und Rezessionen (Rez) erhoben. Zur besseren Übersicht wurde der Speichel mit Watterollen aufgenommen. Die ST und Rez wurden dabei an jeweils sechs Stellen pro Zahn gemessen (mesial vestibulär, mittig vestibulär, distal vestibulär, mesial lingual, mittig lingual und distal lingual). Anschließend wurden der am stärksten von Parodontitis betroffene Zahn und ein weiterer Zahn mit einer  $ST \geq 6\text{mm}$  ausgewählt und mit Hilfe einer sterilen Papierspitze (Reciproc® Papierspitzen Gr. R40 schwarz, VDW, D-München) eine Probe der subgingivalen Plaque entnommen. Die Papierspitzen wurden dafür je 10 Sekunden mit Hilfe einer Pinzette in den Sulcus gingivalis eingebracht. Diese wurde anschließend in einem Probenkörper (Kryoröhrchen mit Außengewinde, 2.0 ml) mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS Lösung) aufbewahrt und bis zum Zeitpunkt der Auswertung im Gefrierschrank bei  $-80^{\circ}\text{C}$  verwahrt. Anschließend füllten die Patienten die Patientenfragebögen aus (Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11). Des Weiteren erfolgte die Dokumentation der Psoriasis bezogenen Daten, wie in Abschnitt 2.4.3 beschrieben und in Abbildung 12 und Abbildung 13 einzusehen. Zur Dokumentation der zahnmedizinischen Parameter wurde der in Abbildung 14 dargestellte Zahnstatus verwendet.

### **2.2.2 Kontrollgruppe**

Probanden der Kontrollgruppe wurden in der Klinik für konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, vorgestellt. Mögliche Probanden wurden durch vorherige Durchsicht der Befundsoftware ProX (Crosssoft GmbH, Kiel, Deutschland) hinsichtlich des Alters und der vorangegangenen Therapie, unter Beachtung der in Tabelle 2 genannten Ausschlusskriterien, selektiert. Die Erhebung des Zahnstatus und die Probenentnahme erfolgte analog dem oben geschilderten Vorgehen in der Fallgruppe.

### **2.3 Auswertung der mikrobiologischen Proben und statistische Methoden**

Da im humanen Mikrobiom Bakterien dominieren, wurde zur Analyse des oralen Mikrobioms im Sulcus gingivalis das 16S-rRNA-Gen genutzt. Dieses ist in der Erbinformation aller Bakterien enthalten und unterscheidet sich somit vom eukaryotischen 18S-rRNA-Gen. Es besitzt eine Mosaikstruktur, bei welcher die variablen Regionen von hochkonservierten Domänen (Protein mit stabiler, kompakter Faltungsstruktur) flankiert werden. Der direkte Weg zur Identifizierung bakterieller taxonomischer Gruppen (Taxa) in einer bestimmten Gemeinschaft besteht in der Sequenzierung von Produkten (Amplikons) der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die von den 16S-rRNA-Genen der Gemeinschaft generiert werden. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe einer Dual-Indexing-Hochdurchsatz-Sequenzierung. Mithilfe der Software USEARCH (Edgar 2010) fand die Downstream Verarbeitung und die Qualitätskontrolle statt und die Sequenzdaten wurden bereinigt. Aus den Sequenzdaten aller Proben wurden operational taxonomic units (OTUs) gebildet. OTUs werden für die Untersuchungen der Zusammensetzungen und Diversität verwendet und sind somit äquivalente traditioneller taxonomischer Einheiten (Lebewesen, Domäne, Reich, Stamm, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung, Art). Um die Abundanz (die Anzahl der Arten) der jeweiligen OTUs bestimmen zu können, wurden für jede Probe 10000 Sequenzen zufällig ausgewählt. Die nachfolgende OTU-Kommissionierung und taxonomische Zuordnung wurden unter Verwendung des UPARSE- bzw. UTAX-Algorithmus durchgeführt. Die Bakterien wurden in die taxonomischen Ebenen Stamm (lat. phylum), Familie (eng. family) und Gattung (eng. genus) eingeteilt.

Bei der Analyse der Zusammensetzung des bakteriellen Mikrobioms wurden alle Bakterien, die eine Abundanz von mindestens 2,5% in der Fall- oder Kontrollgruppe aufwiesen, berücksichtigt. Auf den OTU Ebenen wurden Abundanz von mindestens 1% in einer der beiden Probandengruppen berücksichtigt.

Mithilfe einer linearen Regressionsanalyse (generalized linear model, GLM mit negativer Binominalverteilung) wurden für die OTUs und die bakteriellen Taxa geprüft, ob das Vorkommen in einer der beiden Gruppen signifikant höher oder vermindert war. Mittels der false discovery rate (fdr) erfolgte die Korrektur für multiples Testen (Benjamini und Hochberg 1995). Die Analyse wurde unter Verwendung des mvabund package (Wang et al. 2012) für R durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde dabei als  $\alpha = 0,05$  festgesetzt. Somit gilt  $p \leq 0,05$  als signifikant (\*),  $p \leq 0,01$  als sehr signifikant (\*\*) und  $p \leq 0,001$  (\*\*\*) als hoch signifikant.

### **2.3.1 Alpha Diversität**

Die Alpha Diversität gibt die tatsächliche Anzahl von Spezies in einer Probe an. Sie wird auch als „Punktdiversität“ bezeichnet und ist ein Maß für die Artenvielfalt des untersuchten Lebensraums. Das orale Mikrobiom besitzt mit 1000 verschiedenen nachgewiesenen bakteriellen Spezies die höchste Alpha Diversität des Verdauungstraktes (Beule 2018). Sie ist umso höher, je mehr OTUs in der Probe vorhanden sind. Es wurde die Anzahl der beobachteten bakteriellen Gattungen und OTUs genutzt und die Indizes Anzahl (observed), der Shannon-Index und der Chao-Index bestimmt. Observed gibt die Anzahl der ermittelten Spezies in einer bestimmten Anzahl von Sequenzen an. Der Shannon Index wird als Maß der Gleichheit bzw. Ungleichheit genutzt und beschreibt die Anzahl der verschiedenen Taxa in einer Gemeinschaft. Der Chao Index (Chao 1984) basiert auf der nur einmal ermittelten Spezies, d.h. er schätzt die Anzahl der in einer Gemeinschaft enthaltenen unterschiedlichen Taxa unter der Annahme, dass bei der Untersuchung von weiteren Proben desselben Individuums keine weiteren neuen Taxa entdeckt werden würden. Die untersuchten Alphadiversitätsmaße wurden mittels des Wilcoxon Tests (für nicht normalverteilte, abhängige Stichproben) auf signifikante Unterschiede gegeneinander getestet.

### 2.3.2 Beta Diversität

Die Beta Diversität misst die Differenz zwischen der Anzahl der Spezies probenübergreifend. Der Bray-Curtis Index (Bray und Curtis 1957) vergleicht das Vorkommen der unterschiedlichen Taxa und deren jeweiliger Abundanz und beschreibt somit die Ähnlichkeit zweier Gemeinschaften. Die Bray-Curtis Indizes wurden auf OTU- und Gattungsebene berechnet.

## 2.4 Dokumentation

### 2.4.1 Allgemeine Patientendaten

Am Tag der Probenentnahme wurde das Alter der Patienten dokumentiert, sowie das Geschlecht, Größe und Gewicht. Aus den Angaben von Größe und Gewicht wurde der Body-Maß-Index ermittelt und in drei Kategorien eingeteilt. Untergewicht (BMI < 18,5), Normalgewicht (BMI 18,5 - < 25), Adipositas (BMI ≥ 25) (WHO 2000). Zudem wurden die Patienten befragt, ob sie regelmäßig und in welchen Mengen Alkohol konsumieren. Außerdem gaben die Studienprobanden Auskunft über ihr Rauchverhalten, wie viele Zigaretten sie pro Tag rauchen und seit wie vielen Jahren. Daraus ergab sich die Angabe der „Pack years“ (Anzahl der Jahre als Raucher multipliziert mit der durchschnittlichen Anzahl von Packungen pro Tag). Das Rauchverhalten wurde nach den in Tabelle 3 gezeigten Kriterien eingeteilt (Tonetti et al. 2015).

**Tabelle 3:** Einteilung des Rauchverhaltens (Tonetti et al. 2015)

NS	Nichtraucher	Patienten, die nie geraucht haben
FS	Ehemalige Raucher	Wenn der Rauchstopp 5Jahre oder mehr zurückliegt
OS	Gelegentliche Raucher	Bis zu 10 Zigaretten täglich
S	Raucher	Bis zu 20 Zigaretten täglich
HS	Starke Raucher	Mehr als 20 Zigaretten täglich

Patienten, die erst seit weniger als 5 Jahren nikotinkarent waren, wurden entsprechend der gerauchten Menge analog der aktiven Raucher (Untersuchungszeitpunkt) als gelegentliche Raucher, Raucher oder starke Raucher gewertet.

## 2.4.2 Zahnmedizinische Parameter

### 2.4.2.1 Parodontaler Screening Index

Der Parodontale Screening Index (PSI) ist ein effektives, zeitsparendes Mittel zur Früherkennung einer Parodontitis (Rukat und Kielbassa 2004). In den USA 1992 von der American Academy of Periodontology, AAP, zusammen mit der American Dental Association, ADA, als Periodontal Screening and Recording (PSR) entwickelt, findet er in Deutschland seit seiner Einführung im Jahr 2002 durch die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DGP) Anwendung (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie 2002). Das Ergebnis weist auf einen bestimmten Grad an Behandlungsbedürftigkeit hin und macht eine umfassende klinische und radiologische Diagnostik erforderlich. Der PSI wurde mithilfe einer speziellen Parodontalsonde (sog. WHO Sonde) erhoben. Das Gebiss wird zur Erhebung des PSI in Sextanten eingeteilt (1. Sextant Zahn 17-14, 2. Sextant Zahn 13-23, 3. Sextant Zahn 24-27, 4. Sextant Zahn 37-34, 5. Sextant Zahn 33-43, 6. Sextant Zahn 44-47) und der jeweils höchste Codewert angegeben. Die Einteilung erfolgt in fünf Codes, siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Einteilung Parodontaler Screening Index

Code 0	Code 1	Code 2	Code 3	Code 4
Schwarzes Band der WHO-Sonde bleibt vollständig sichtbar (ST <3,5mm)			Schwarzes Band bleibt teilweise sichtbar (ST 3,5mm-5,55mm)	Schwarzes Band verschwindet ganz (ST >5,5mm)
Keine Blutung	Blutung auf Sondieren	Zahnstein und/ oder defekte		
Kein Zahnstein und keine defekte Restaurationsränder	Kein Zahnstein und keine defekten Restaurationsränder	Restaurationsränder		
Gesund	Gingivitis	Gingivitis	Mittelschwere Parodontitis	Schwere Parodontitis

### 2.4.2.2 Sondierungstiefen

Die ST wurden an sechs Stellen pro Zahn, wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, erhoben. Dazu wurde mit der Parodontalsonde mit Millimetereinteilung vom Sulkusboden bis zum marginalen Gingivarand gemessen.

#### 2.4.2.3 Rezessionen und Attachmentverlust

Die Größe der Rezession wurde ebenfalls an sechs Stellen pro Zahn mit der Parodontalsonde mit Millimetereinteilung bestimmt. Gemessen wurde hierbei ab der Schmelz-Zement-Grenze bis zum marginalen Gingivarand. Die gemessenen Rezession wurden jeweils mit den Sondierungstiefen addiert und somit die Größe des Attachmentverlustes (AV) bestimmt und dokumentiert.

#### 2.4.2.4 DMFT-Index

Der DMFT-Index gibt die Anzahl der kariösen (D für „decayed“), fehlenden (M für „missing“) und gefüllten (f für „filled“) Zähne (T für „teeth“) an und dient der Darstellung der Karieserfahrung (WHO 2013). Zähne wurden als kariös gewertet, wenn es sich um kariöse Dentinläsionen und bis ins Dentin reichende Sekundärkaries handelte. Als Sekundärkaries werden kariöse Läsionen am Rand einer bestehenden Restauration bezeichnet. Initialkaries oder kariöse Schmelzläsionen wurden nicht als „decayed“ gewertet. Unter „M“ wurden fehlende Zähne gewertet, die auf Grund von Karies oder Parodontitis extrahiert wurden. Zähne, die mit einer Füllung oder prothetischen Einzelzahn Restauration versorgt waren, wurden unter „F“ zusammengefasst. Weisheitszähne werden nicht berücksichtigt, dementsprechend kann der DMFT-Index zwischen 0 und 28 liegen.

#### 2.4.2.5 Zahnärztliche Anamnese und Angstfragebogen

Die Fragebögen zur zahnärztlichen Anamnese (siehe Abbildung 10) und zur Erfassung der Angst vor zahnärztlichen Behandlungen (siehe Abbildung 11) wurde von den Probanden der Fall- und Kontrollgruppe ausgefüllt. Die zahnärztliche Anamnese beinhaltete Fragen zur Mundgesundheit und Fragen zur häuslichen Mundhygiene sowie der Fragen zur Anzahl der jährlichen Zahnarztbesuche.

Der Fragebogen zur Hierarchischen Angsterfassung (HAF) nach Jöhren (Jöhren 1999) ist angelehnt an die international häufig verwendete Dental Anxiety Scale (Corah 1969). Der HAF besteht aus elf Fragen, in denen unterschiedliche Situationen der zahnärztlichen Behandlung geschildert werden. Die Probanden werden gebeten, sich in diese Situationen hineinzusetzen und zwischen fünf verschiedenen Angstaussprägungen zu wählen (von

„entspannt“ mit einem Punktwert, bis „krank vor Angst“ mit fünf Punktwerten). Durch die Punktwerte, die von 11 bis 55 möglich sind, lassen sich drei Klassen unterteilen:

≤ 30 Punkte: wenig ängstlich

31-38 Punkte: mittelmäßig ängstlich

> 38 Punkte: stark ängstlich

### **2.4.3 Psoriasis bezogene Daten**

Die Datenerhebung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und der aktuellen Psoriasisbehandlung sowie weiterer Angaben zu Vorerkrankungen und Dauermedikation erfolge mit Hilfe der Daten des Krankenhausinformationssystem ORBIS. Es wurden jeweils die Befunde und Angaben verwendet, welche am Tag der Probenentnahme erhoben wurden.

#### **2.4.3.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**

Der PASI dient zur Beurteilung der klinischen Symptome der Schuppenflechte und ermöglicht es, Vergleiche zwischen Patienten, Therapien und Verläufe zu ziehen. Er wird genutzt, um den Schweregrad der Psoriasis zu bestimmen und kann dabei Summenwerte zwischen 0 und 72 annehmen (Fredriksson und Pettersson 1978).

Es werden unterschiedliche Körperbereiche (Kopf, Rumpf, Arme, Beine) betrachtet und die Rötung (Erythem), die Erhabenheit (Infiltration) und Schuppung (Desquamation) bestimmt. Dabei werden Einzelwerte von 0 (=nicht vorhanden) bis 4(= sehr stark) für die verschiedenen Parameter vergeben. Die betroffene Körperfläche wird bestimmt und mit 0-6 Punkten bewertet und mit der Summe aus Erythem, Infiltration und Desquamation multipliziert.

Umso höher der Wert des PASI, desto schwerer ist der Hautbefall.

#### **2.4.3.2 Aktuelle Psoriasisbehandlung**

Weiterhin wurde die Art der Psoriasis-Therapie erfasst. Hierbei wurde zwischen keiner, topischer, systemischer und UV-Therapie differenziert und bei systemischer Therapie die Art der Medikation dokumentiert.

#### 2.4.3.3 Weitere Angaben

Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese, Nagelbeteiligung, Tonsillektomie und Psoriasis-Arthritis wurde mit Hilfe der Patientenakte erfasst (ja/nein). Weiterhin wurden der Juckreiz (0=kein, 1=geringer, 2=mittel, 3=starker, 4=starker Juckreiz) und der Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Finlay und Khan 1994) dokumentiert, der die subjektive Auswirkung der Schuppenflechte auf die Psyche des Patienten erfasst. Der DLQI wird über einen Fragebogen ermittelt und man erhält ein Ergebnis zwischen 0 und 30. 0 steht für keine und 30 für eine sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität auf Grund der Psoriasis.

### **2.5 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der allgemeinen Patientendaten, der zahnmedizinischen Parameter und der Psoriasis bezogenen Daten erfolgte mit SPSS (Statistical Package for Social Science) (Firma IBM, Armonk, New York, USA). Die kontinuierlichen Variablen wurden zunächst mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft und anschließend mit Hilfe des Mittelwertvergleichs bzw. des Mann-Whitney-Tests ausgewertet. Zur Analyse der kategorialen Variablen wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet. Mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman wurde ermittelt, ob es eine Korrelation zwischen der Höhe des PASI und zahnmedizinischen Parametern gab.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die in die Studie einbezogenen 64 Patienten wurden in den Jahren 2015 und 2016 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und der Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel ambulant behandelt.

#### 3.2 Allgemeine Patientendaten

##### 3.2.1 Alter, Geschlecht, BMI

Tabelle 5 gibt Auskunft über die Verteilung von Alter, Geschlecht und BMI der Fall- und Kontrollgruppe. Zwischen Fall- und Kontrollgruppe gab es hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0.05$ ). Der BMI war hingegen in der Fallgruppe statistisch signifikant höher ( $p = 0,040$ ) als in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 5:** Übersicht über das mittlere Alter, Altersverteilung, Anzahl und prozentuale Anteil von Geschlecht und BMI, sowie der P-Wert

		Fallgruppe (n=29)	Kontrollgruppe (n=35)	P-Wert zwischen Fall- vs. Kontrollgruppe
Alter		47,1 ±7,88 Jahre (28-55J.)	52,1 ±8,37 Jahre (31-73J.)	0,072 <sup>a</sup>
Geschlecht	männlich	18 (62,1%)	17 (48,6%)	0,280 <sup>b</sup>
	weiblich	11 (37,9%)	18 (51,4%)	
BMI	Mittelwert	29,29 ± 5,66	26,65 ± 4,92	0,040 <sup>a</sup>
	Normalgewicht	7 (24,1%)	13 (37,1%)	0,264 <sup>b</sup>
	Übergewicht	9 (31%)	16 (45,7%)	0,231 <sup>b</sup>
	Adipositas	13 (44,8%)	6 (17,1%)	0,016 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> = Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> = Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

### 3.2.2 Nikotinkonsum

Die Verteilung der Ergebnisse zum Rauchverhalten der Fall- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 6 einzusehen. Der prozentuale Anteil der Raucher war in der Fallgruppe mit 69 % höher als der der Kontrollgruppe mit 48,6 %, statistisch zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,100$ ).

**Tabelle 6:** Nikotinkonsum der Fall- und Kontrollgruppe. Einteilung siehe Tabelle 3. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit dem prozentualen Anteil in Klammern, Nichtraucher (NS), ehemalige Raucher (FS), gelegentliche Raucher (OS), Raucher (S), starke Raucher (HS), sowie der P-Wert.

	Fallgruppe (n=29)	Kontrollgruppe (n=35)	P-Wert zwischen Fall- vs. Kontrollgruppe
NS	9 (31 %)	18 (51,4 %)	0,100
FS	0	0	-
OS	6 (20,7 %)	7 (20 %)	0,946
S	13 (44,8 %)	8 (22,9 %)	0,062
HS	1 (3,5%)	2 (5,7 %)	0,669
Raucher gesamt	20 (69 %)	17 (48,6 %)	0,100

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

### 3.2.3 Alkoholkonsum

48,3% der Probanden der Fallgruppe gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. In der Kontrollgruppe waren es 25,7%, es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,061$ ).

Tabelle 7 zeigt die Verteilung von Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Alkoholkonsums.

**Tabelle 7:** Alkoholkonsum bei Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert

Regelmäßiger Alkoholkonsum	Fallgruppe n=29 (%)	Kontrollgruppe n=35 (%)	P-Wert Fall- vs Kontrollgruppe
Ja	14 (48,3%)	9 (25,7%)	0,061
Nein	15 (51,7%)	26 (74,3%)	

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

### 3.2.4 Vorerkrankungen, Dauermedikationen

In Tabelle 8 sind die Angaben dargestellt, welche von den Patienten der Fall- und Kontrollgruppe zu ihren Vorerkrankungen gemacht wurden. In der Fallgruppe gaben lediglich 4 Studienteilnehmer (13,8 %) an, von keiner Vorerkrankung betroffen zu sein, während es in der Kontrollgruppe 19 Probanden (54,3 %) waren. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant.

18 Probanden der Fallgruppe (62,1 %) nahmen regelmäßig Medikamente ein, in der Kontrollgruppe waren es 14 Probanden (40 %). Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,079$ ).

**Tabelle 8:** Vorerkrankungen bei Patienten der Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert

Vorerkrankung	Art der Vorerkrankung	Fallgruppe n=29 (%)	Kontrollgruppe n=35 (%)	P-Wert Fall- vs Kontrollgruppe
Ja	Arterieller Hypertonus	9 (31 %)	5 (14,3 %)	0,107
	Diabetes mellitus	2 (6,9 %)	1 (2,9 %)	0,447
	KHK	1 (3,4%)	0	0,288
	Depression	2 (6,9 %)	1 (2,9 %)	0,447
	Sonstige Vorerkrankung	20 (69,0 %)	10 (28,6 %)	0,001
Nein		4 (13,8 %)	19 (54,3 %)	0,001

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

## 3.3 Zahnmedizinische Patientendaten

### 3.3.1 D, M, F und DMFT-Index

Die Ergebnisse der Parameter D, M, F und des DMFT-Index sind in Tabelle 9 dargestellt. In der Fallgruppe betrug der Mittelwert des DMFT-Index 13,03, in der Kontrollgruppe 12,71. Somit zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,873$ ). Weiterhin gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe bei den Parametern D, M und F.

**Tabelle 9:** D, M, F und DMFT-Index von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	P-Wert Fall- vs Kontrollgruppe
DMFT	13,03	12,71	0,873 <sup>a</sup>
D	0,17	0,09	0,779 <sup>b</sup>
M	3,97	3,29	0,935 <sup>b</sup>
F	8,93	9,34	0,528 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> = T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>b</sup> = Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2 Parodontaler Screening Index (PSI)

Alle Studienprobanden wiesen in mindestens vier der sechs Sextanten PSI Code 4 auf. In der Fallgruppe betrug der PSI im Mittel 3,87 (Median 3,83), in der Kontrollgruppe 3,91 (Median 4). In der Kontrollgruppe trat der PSI Code 4 statistisch signifikant häufiger in allen Sextanten auf ( $p = 0,003$ ). Anzahl der PSI Code 4 Werte in Fall- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** PSI bei Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert

PSI	Fallgruppe	Kontrollgruppe	P-Wert Fall- vs Kontrollgruppe
Code 4 in allen Sextanten	9 (31%)	24 (68,6%)	0,003
Code 4 in fünf Sextanten	17 (58,6%)	9 (25,7%)	0,008
Code 4 in vier Sextanten	3 (10,3%)	2 (5,7%)	0,492

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

### 3.3.3 Sondierungstiefen und Attachmentverlust

Bei allen Studienteilnehmern konnten an mindestens 11 Zähnen  $ST \geq 6$  mm festgestellt werden. In der Fallgruppe waren es im Mittel  $13,38 \pm 2,27$  Zähne, in der Kontrollgruppe  $14,29 \pm 4,08$  Zähne mit einer  $ST \geq 6$  mm. Der Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,995$ ). Studienteilnehmern der Fallgruppe hatten im Mittel  $22,45 \pm 9,49$  parodontale Taschen mit  $ST \geq 6$  mm, wohingegen sich in der Kontrollgruppe signifikant mehr parodontalen Taschen fanden ( $35,09 \pm 21,54$ ,  $p = 0,03$ ).

Der Mittelwert aller ST unterscheidet sich statistisch signifikant ( $p = 0,009$ ). Er betrug in der Fallgruppe  $3,71 \pm 0,42$  mm, in der Kontrollgruppe waren es  $4,15 \pm 0,71$  mm. An den Frontzähnen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,782$ ) zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Der Mittelwert der ST der Frontzähne betrug in der Fallgruppe  $3,59 \pm 0,54$  mm, in der Kontrollgruppe  $3,67 \pm 0,82$  mm. In der Fallgruppe fanden sich im Mittel  $3,69 \pm 0,39$  mm an den Prämolaren, in der Kontrollgruppe hingegen  $4,2 \pm 0,92$  mm. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit einem P-Wert von  $0,034$  statistisch signifikant. Einen ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Probandengruppen gab es an den Molaren ( $p = 0,001$ ). Diese wiesen bei beiden Gruppen im Mittel die höchsten ST auf. Die ST betragen in der Fallgruppe im Mittel  $3,91 \pm 0,55$  mm, in der Kontrollgruppe  $4,96 \pm 0,84$  mm.

Unterschiede zeigten sich außerdem in den Max Werten. Die größte ST betrug in der Fallgruppe 10 mm, in der Kontrollgruppe 15 mm.

Der mittlere AV aller Zähne war in der Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) ausgeprägter als in der Fallgruppe. Der AV betrug in der Fallgruppe im Mittel  $3,93 \pm 0,44$  mm und maximal 12 mm, in der Kontrollgruppe  $4,75 \pm 0,92$  mm und hatte einen Max Wert von  $17 \pm$  mm. Probanden der Fallgruppe hatten an den Frontzähnen einen mittleren AV von  $3,89 \pm 0,65$  mm, bei Probanden der Kontrollgruppe betrug der mittlere AV  $4,3 \pm 1,16$  mm. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,177$ ). Dahingegen konnte an den Prämolaren und an den Molaren mit einem P-Wert von jeweils  $< 0,001$  ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen festgestellt werden. An den Prämolaren betrug der mittlere AV in der Fallgruppe  $3,88 \pm 0,39$  mm, in der Kontrollgruppe  $4,83 \pm 1,23$  mm. Die Molaren wiesen in der Fallgruppe einen mittleren AV von  $3,96 \pm 0,81$  mm auf, bei Probanden der Kontrollgruppe waren es  $5,76 \pm 1,15$  mm.

### **3.3.4 Zahnärztliche Anamnese**

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse des zahnärztlichen Anamnesebogens der Fall- und Kontrollgruppe zusammen. Laut Fragebogen waren sich 34,5 % der Studienprobanden der Fallgruppen ihrer parodontalen Erkrankung nicht bewusst, somit waren es signifikant mehr Probanden als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Probanden der Fallgruppe gaben seltener

an, an Problemen der Kaufähigkeit, Zahn- und Kiefergelenksschmerzen sowie Mundgeruch zu leiden als Probanden der Kontrollgruppe, die Unterschiede stellten sich statistisch jedoch nicht signifikant dar. In der Kontrollgruppe fiel des Weiteren die Frequenz der täglichen Mundhygiene höher aus. 17,2 % der Psoriasispatienten gaben an, lediglich einmal täglich ihre Zähne zu putzen, in der Kontrollgruppe waren es mit 2,9 % statistisch signifikant weniger Patienten ( $p = 0,049$ ). Probanden der Kontrollgruppe verwendeten signifikant häufiger Interdentalpflegeprodukte als Psoriasispatienten ( $p < 0,001$ ). Mit 27,6 % der Psoriasispatienten bezeichneten sich mehr Probanden als zahnärztliche Angstpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, statistisch zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 11:** Ergebnisse des zahnärztlichen Anamnesebogens von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert

		Fallgruppe n=29 (%)	Kontrollgruppe n=35 (%)	p-Wert
1. Haben Sie Probleme an den Zähnen oder Zahnfleisch	Ja	18 (62,1%)	34 (97,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
	Nein	10 (34,5%)	1 (2,9%)	<b>0,001</b>
	Keine Angabe	1 (3,4%)	0	0,268
2. Ist Ihre Kaufähigkeit beeinträchtigt	Ja	9 (31%)	16 (45,7%)	0,231
	Nein	20 (69%)	18 (51,4%)	0,155
	Keine Angabe	0	1 (2,9%)	0,359
3. Empfinden Sie das Aussehen Ihrer Zähne als Problem	Ja	5 (17,2%)	11 (31,4%)	0,192
	Nein	24 (82,8%)	23 (65,7%)	0,124
	Keine Angabe	0	1 (2,9%)	0,359
4. Haben Sie Schmerzen oder Spannungsgefühl im Kiefergelenk oder Gesichtsbereich	Ja	3 (10,3%)	7 (20%)	0,290
	Nein	25 (86,2%)	28 (80%)	0,512
	Keine Angabe	1 (3,5%)	0	0,268
5. Leiden Sie unter chronischen Kopf-, Hals- oder Schulterschmerzen?	Ja	7 (24,1%)	6 (17,1%)	0,537
	Nein	21 (72,4%)	27 (77,1%)	0,664
	Keine Angabe	1 (3,5%)	2 (5,7%)	0,669
6. Leiden Sie unter Mundgeruch?	Ja	3 (10,3%)	8 (22,9%)	0,187
	Nein	23 (79,3%)	26 (74,3%)	0,637
	Keine Angabe	3 (10,3%)	1 (2,9%)	0,218
7. Haben Sie häufig Zahnschmerzen?	Ja	0	2 (5,7%)	0,191
	Nein	28 (96,6%)	33 (94,3%)	0,669
	Keine Angabe	1 (3,5%)	0	0,268
8. Würden Sie sich als Angstpatient	Ja	8 (27,6%)	6 (17,1%)	0,314

bezeichnen?	Nein	20 (69%)	28 (80%)	0,310
	Keine Angabe	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0,892
9. Sehen Sie einen Zusammenhang zwischen Problemen mit Ihren Zähnen und der Stärke der Hauterkrankung	Ja	7 (24,1%)	-	-
	Nein	16 (55,2%)	-	-
	Keine Angabe	6 (20,7%)	-	-
10. Wie oft im Jahr gehen Sie zum Zahnarzt?	1 mal	10 (34,5%)	5 (14,3%)	0,058
	2 mal	12 (41,4%)	17 (48,6%)	0,565
	>2	4 (13,8%)	7 (20%)	0,512
	Keine Angabe	3 (10,3%)	6 (17,1%)	0,436
11. Welche Art von Zahnbürste benutzen Sie? (manuell/elektrisch)	Manuell	16 (55,2%)	18 (51,4%)	0,765
	Elektrisch	11 (37,9%)	14 (40%)	0,866
	Beides	2 (6,9%)	3 (8,6%)	0,804
12. Wie oft putzen Sie Ihre Zähne pro Tag?	1 mal	5 (17,2%)	1 (2,9%)	<b>0,049</b>
	2 mal	22 (75,9%)	27 (77,2%)	0,904
	>2	2 (6,9%)	7 (20%)	0,133
13. Benutzen Sie Hilfsmittel zur Interdentalraumpflege?	Ja	15 (51,7%)	32 (91,4%)	<b>&lt; 0,001</b>
	Nein	13 (44,8%)	3 (8,6%)	<b>0,001</b>
	Keine Angabe	1 (3,5%)	0	0,268

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

### 3.3.5 Zahnärztlicher Angstfragebogen

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse des Fragebogens zur hierarchischen Angsterfassung beider Probandengruppen aufgeführt. Wie bereits unter Abschnitt 3.3.4 erwähnt, bezeichneten sich Studienteilnehmer der Fallgruppe häufiger als Angstpatienten als Probanden der Kontrollgruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant. Diese Aussage sollte mit dem Angstfragebogen überprüft werden. Probanden der Kontrollgruppe beantworteten die Fragen häufiger mit den Kategorien „entspannt“ und „unruhig“, statistisch signifikant bei den Fragen 1,3 und 8. In der Fallgruppe wurde bei allen Fragen durchgehend häufiger „ängstlich“ und „krank vor Angst“ angegeben als in der Kontrollgruppe, statistisch signifikant war der Unterschied bei Frage 1-4, 6, 8, 10 und 11. Frage 9 „Stellen Sie sich vor, Sie hören das typische Geräusch eines Bohrers, wie fühlen Sie sich?“ wurde von Psoriasispatienten signifikant häufiger mit der Kategorie „krank vor Angst“ beantwortet, im Vergleich zu den Kontrollpatienten.

**Tabelle 12:** Auswertung der Ergebnisse des hierarchischen Angstfragebogens nach Jöhren der Fall- und Kontrollgruppe, sowie der P-Wert

		Fallgruppe n=29 (%)	Kontrollgruppe n=35 (%)	p-Wert
1. Wie fühlen Sie sich bei dem Gedanken, Sie müssten morgen zum Zahnarzt?	entspannt	15 (51,7%)	22 (62,9%)	0,369
	unruhig	1 (3,5%)	7 (20%)	<b>0,046</b>
	angespannt	5 (17,2%)	6 (17,1%)	0,992
	ängstlich	3 (10,3%)	0	0,051
	krank vor Angst	5 (17,2%)	0	<b>0,011</b>
2. Sie sitzen im Wartezimmer und warten darauf, aufgerufen zu werden. Wie fühlen Sie sich?	entspannt	15 (51,7%)	21 (60%)	0,506
	unruhig	4 (13,8%)	10 (28,6%)	0,155
	angespannt	2 (6,9%)	4 (11,4%)	0,536
	ängstlich	5 (17,2%)	0	<b>0,011</b>
	krank vor Angst	3 (10,3%)	0	0,051
3. Stellen Sie sich bitte vor, Sie betreten das Behandlungszimmer und riechen den typischen Geruch	entspannt	16 (55,2%)	22 (62,9%)	0,533
	unruhig	2 (6,9%)	9 (25,7%)	<b>0,047</b>
	angespannt	6 (20,7%)	3 (8,6%)	0,165
	ängstlich	4 (13,8%)	0	<b>0,023</b>
	krank vor Angst	1 (3,5%)	1 (2,9%)	0,892
4. Sie liegen auf dem Behandlungsstuhl und der Zahnarzt betritt das Zimmer.	entspannt	16 (55,2%)	24 (68,6%)	0,270
	unruhig	2 (6,9%)	6 (17,1%)	0,217
	angespannt	4 (13,8%)	4 (11,4%)	0,776
	ängstlich	6 (20,7%)	1 (2,9%)	<b>0,023</b>
	krank vor Angst	1 (3,5%)	0	0,268
5. Zusammen schauen Sie sich die Röntgenaufnahmen an und besprechen, was zu tun ist.	entspannt	16 (55,2%)	26 (74,3%)	0,109
	unruhig	6 (20,7%)	5 (14,3%)	0,499
	angespannt	3 (10,3%)	3 (8,6%)	0,809
	ängstlich	4 (13,8%)	1 (2,9%)	0,105
	krank vor Angst	0	0	-
6. Wie fühlen Sie sich, wenn man Ihnen erklärt, dass jetzt gleich Zahnstein entfernt wird?	entspannt	14 (48,3%)	22 (62,9%)	0,242
	unruhig	5 (17,2%)	7 (20%)	0,778
	angespannt	3 (10,3%)	5 (14,3%)	0,635
	ängstlich	6 (20,7%)	1 (2,9%)	<b>0,023</b>
	krank vor Angst	1 (3,5%)	0	0,268
7. Er erklärt Ihnen, dass Sie eine	entspannt	13 (44,8%)	18 (51,4%)	0,599

Karies haben und dass er diese jetzt behandeln will.	unruhig	4 (13,8%)	11 (31,4%)	0,097
	angespannt	5 (17,2%)	4 (11,4%)	0,505
	ängstlich	6 (20,7%)	2 (5,7%)	0,071
	krank vor Angst	1 (3,5%)	0	0,268
8. Er verändert die Stellung des Stuhles und bereitet die Spritze vor.	entspannt	12 (41,4%)	16 (45,7%)	0,728
	unruhig	3 (10,3%)	12 (34,3%)	<b>0,024</b>
	angespannt	6 (20,7%)	5 (14,3%)	0,499
	ängstlich	4 (13,8%)	2 (5,7%)	0,270
	krank vor Angst	4 (13,8%)	0	<b>0,023</b>
9. Stellen Sie sich vor, Sie hören das typische Geräusch eines Bohrers, wie fühlen Sie sich?	entspannt	13 (44,8%)	15 (42,9%)	0,874
	unruhig	5 (17,2%)	12 (34,3%)	0,192
	angespannt	3 (10,3%)	6 (17,1%)	0,097
	ängstlich	2 (6,9%)	2 (5,7%)	0,846
	krank vor Angst	6 (20,7%)	0	<b>0,005</b>
10. Der Zahnarzt erklärt Ihnen, dass die Karies zu tief ist und der Zahn entfernt werden muss.	entspannt	6 (20,7%)	9 (25,7%)	0,059
	unruhig	4 (13,8%)	12 (34,3%)	0,236
	angespannt	9 (31%)	8 (22,9%)	0,461
	ängstlich	5 (17,2%)	5 (14,3%)	0,746
	krank vor Angst	5 (17,2%)	1 (2,9%)	<b>0,049</b>
11. Ein Weisheitszahn soll bei Ihnen entfernt werden, die Spritze wurde bereits gesetzt. Der Zahnarzt nimmt das Skalpell auf.	entspannt	5 (17,2%)	10 (28,6%)	0,287
	unruhig	7 (24,1%)	11 (31,4%)	0,081
	angespannt	7 (24,1%)	9 (25,7%)	0,885
	ängstlich	4 (13,8%)	4 (11,4%)	0,776
	krank vor Angst	6 (20,7%)	1 (2,9%)	<b>0,023</b>

Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse)

Folgende Tabelle 13 zeigt die Zuordnung der Probanden in die jeweiligen Angstklassen. Die Unterschiede in den Klassen „wenig ängstlich“ und „stark ängstlich“ waren statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ;  $p = 0,023$ ).

**Tabelle 13:** Zuordnungen zu der jeweiligen Angstklasse von Fall- und Kontrollgruppe und P-Wert

Angstklasse	Fallgruppe	Kontrollgruppe	P-Wert
wenig ängstlich	19 (65,51 %)	31 (88,57 %)	<b>0,026</b>
mittelmäßig ängstlich	4 (13,79 %)	3 (8,57 %)	0,505
stark ängstlich	6 (20,69 %)	1 (2,86 %)	<b>0,023</b>

### 3.4 Psoriasis bezogene Datenerhebung

#### 3.4.1 PASI

86,2% (n=25) der Studienteilnehmer der Fallgruppe zeigten am Tag der Probenentnahme einen PASI <10, bei 13,8% (n=4) war der PASI >10. Im Mittel betrug der PASI 5,13.

#### 3.4.2 Art der Psoriasis- Therapien

Folgende Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Art und Verteilung der Psoriasis- Therapie am Tag der Probenentnahme.

**Tabelle 14:** Art und Verteilung der aktuellen Psoriasis- Therapien der Fallgruppe.

Art der Therapie	Keine	Topisch	Fumarsäure-ester	MTX	Biologikum	Ciclosporin	Acitretin (Neotigason)	Systemische Kombinations-therapie
n=29 (%)	2 (6,9%)	6 (20,69%)	5 (17,24%)	2 (6,9%)	8 (27,99%)	1 (3,45%)	1 (3,45%)	4 (13,79%)

#### 3.4.3 Weitere psoriasisassoziierte Parameter

Die Ergebnisse der Angaben zur positiven Familienanamnese, Nagelbeteiligung, Tonsillektomie und Psoriasis-Arthritis sind in Tabelle 15, Angaben zum Symptom Jucken in Tabelle 16 einzusehen. Der DLQI wurde bei 86,2% (n=25) der Studienprobanden nicht erfasst. Im Mittel lag der DLQI bei 7 (n=4), wobei die Verteilung von 0 bis 14 reichte.

**Tabelle 15:** Ergebnisse der psoriasisassoziierten Parameter

	Positive Familienanamnese	Nagelbeteiligung	Tonsillektomie	Psoriasis-Arthritis
Ja	14 (48,3%)	12 (41,4%)	7 (24,1%)	9 (31%)
Nein	15 (51,7%)	17 (58,6%)	22 (75,9%)	20 (69%)

**Tabelle 16:** Angabe zum Symptom Jucken in der Fallgruppe

Jucken	0 (kein)	1 (gering)	2 (mittel)	3 (stark)	4 (sehr stark)	Keine Angabe
n=29 (%)	12 (41,4%)	4 (13,8%)	1 (3,5%)	3 (10,3%)	3 (10,3%)	6 (20,7%)

### 3.4.4 Korrelation des PASI mit zahnmedizinischen Parametern

Statistisch zeigte sich keine Korrelation zwischen PASI und ST ( $p = 0,984$ ), PASI und AV ( $p = 0,673$ ) und PASI in Korrelation zur Anzahl der erkrankten Zähne ( $p = 0,291$ ). Zwischen der Höhe des PASI und dem DMFT Wert gab es eine signifikante Korrelation ( $p = 0,020$ ), nicht jedoch zwischen PASI und Anzahl der fehlenden Zähne ( $p = 0,064$ ), gefüllten Zähne ( $p = 0,811$ ) und Anzahl der kariösen Zähne ( $p = 0,169$ ).

## 3.5 Mikrobiologische Auswertung

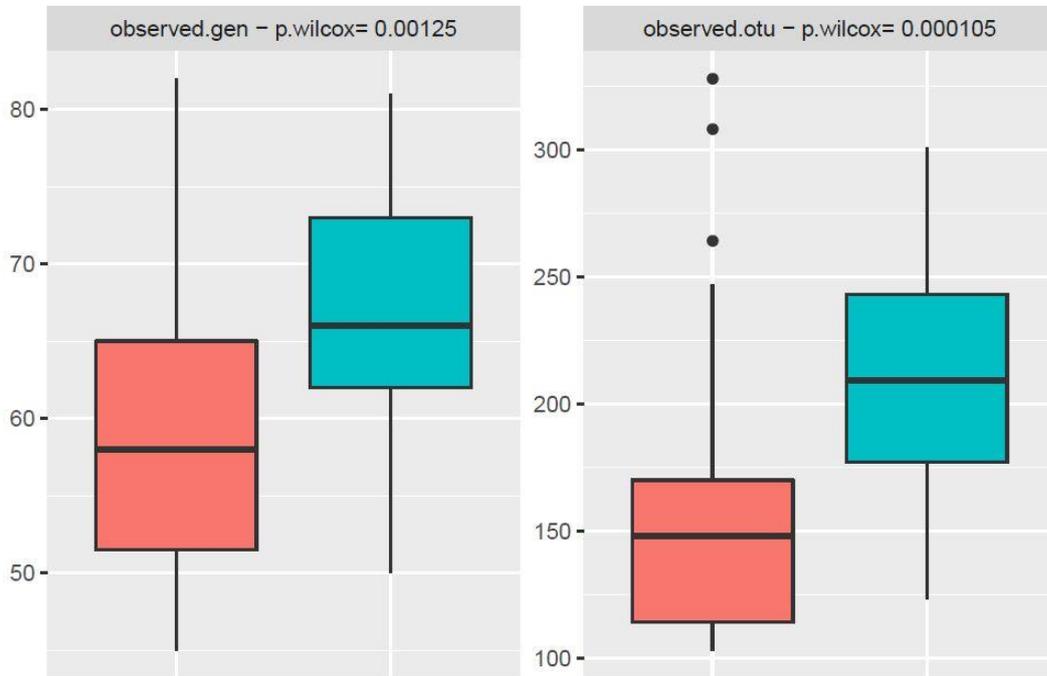
### 3.5.1 Ergebnisse der Alpha Diversität

Die Ergebnisse der Alpha Diversität der Fall- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

**Tabelle 17:** Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Fall- und Kontrollgruppe

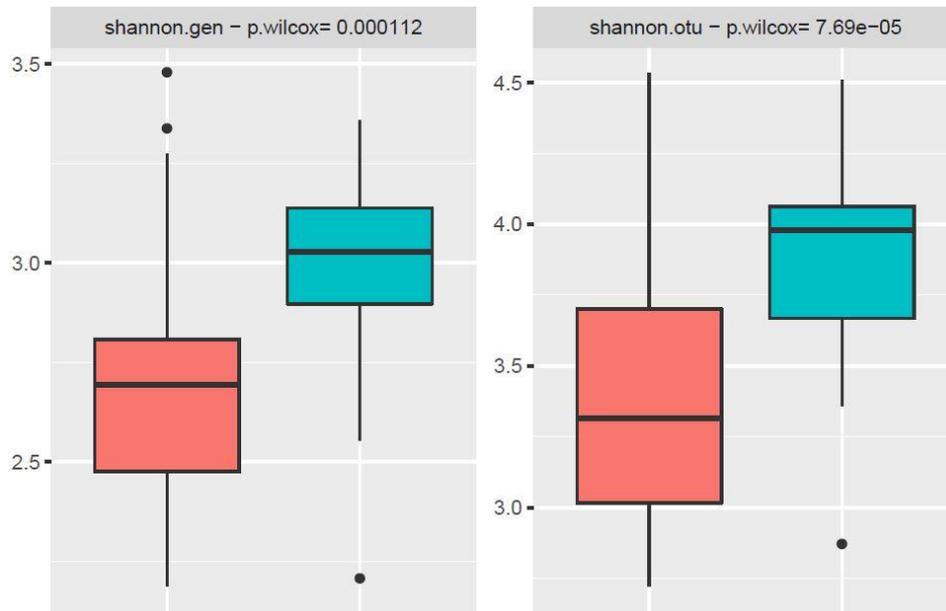
	Maß der Alpha Diversität	P-Wert
Gattung	Anzahl der Gattung	0,00125
	Shannon-Index	0,000112
	Chao-Index	0,00225
OTUs	Anzahl der OTUs	0,00105
	Shannon-Index	7,69e-05
	Chao-Index	0,00152

In der Fallgruppe war die Anzahl der bakteriellen Gattungen und der OTUs signifikant ( $p = 0,00125$  bzw.  $p = 0,000105$ ) höher als in der Kontrollgruppe, dargestellt in Abbildung 1.

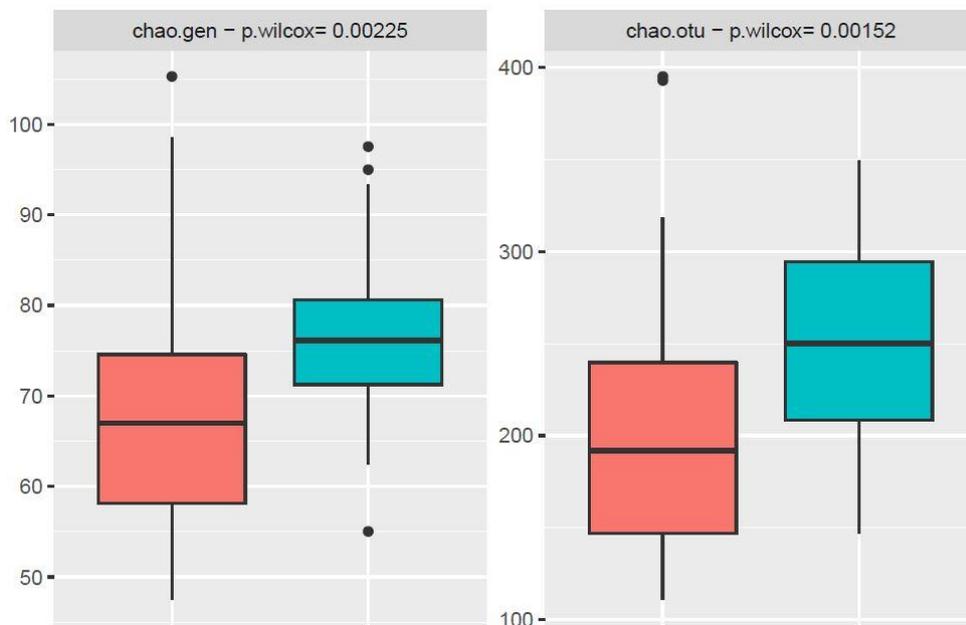


**Abbildung 1:** Unterschiede in der Alpha Diversität der Anzahl der bakteriellen Gattungen und der OTUs zwischen Kontroll-und Fallgruppe. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt

Abbildung 2 zeigt einen signifikant höheren Shannon Index auf Basis der Gattungen ( $p = 0,000112$ ) und der OTUs ( $p = 7.69e-05$ ) von Kontroll- und Fallgruppe. Der errechnete Chao Index ist ebenfalls für die Fallgruppe signifikant höher, sowohl bei der Gattung ( $p = 0,00225$ ) als auch bei den OTUs ( $p = 0,00152$ ), siehe Abbildung 3.



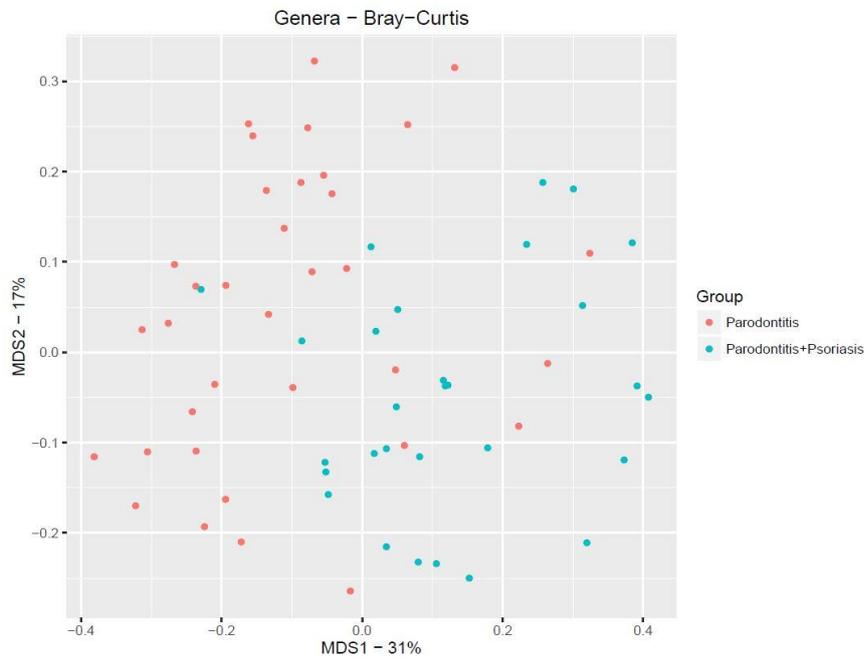
**Abbildung 2:** Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Kontroll- und Fallgruppe. Shannon Chao Index auf Basis der Gattungen und der OTUs. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt



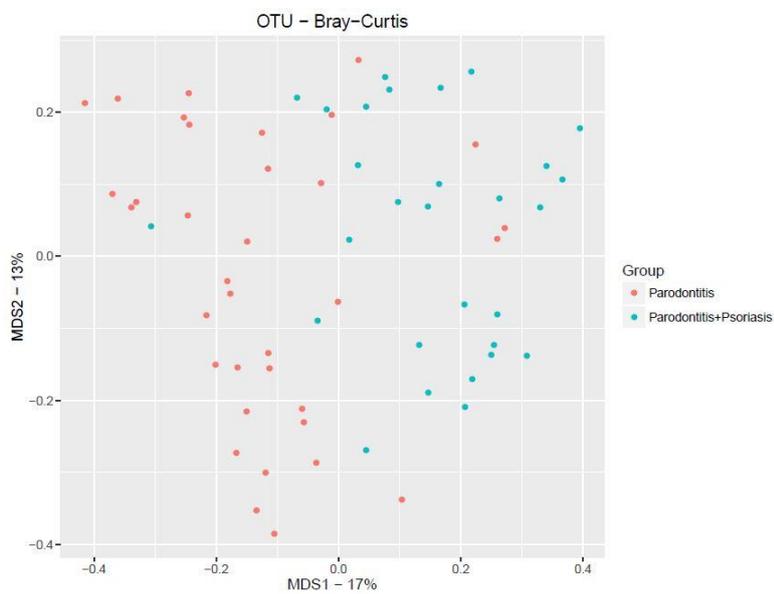
**Abbildung 3:** Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen Kontroll- und Fallgruppe. Shannon Index auf Basis der Gattungen und der OTUs. Kontrollgruppe in rot, Fallgruppe in blau dargestellt

### 3.5.2 Ergebnisse der Beta Diversität

Abbildung 4 zeigt in der Multidimensionalen Skalierung (MDS-Plot) die Verschiedenheit der Bakterien auf Gattungsniveau von Fall- (in blau dargestellt) und Kontrollgruppe (rot), in Abbildung 5 ist die Verschiedenheit auf Basis der OTUs dargestellt.



**Abbildung 4:** MDS Plot der Beta Diversitäten der Häufigkeit auf Gattungsniveau

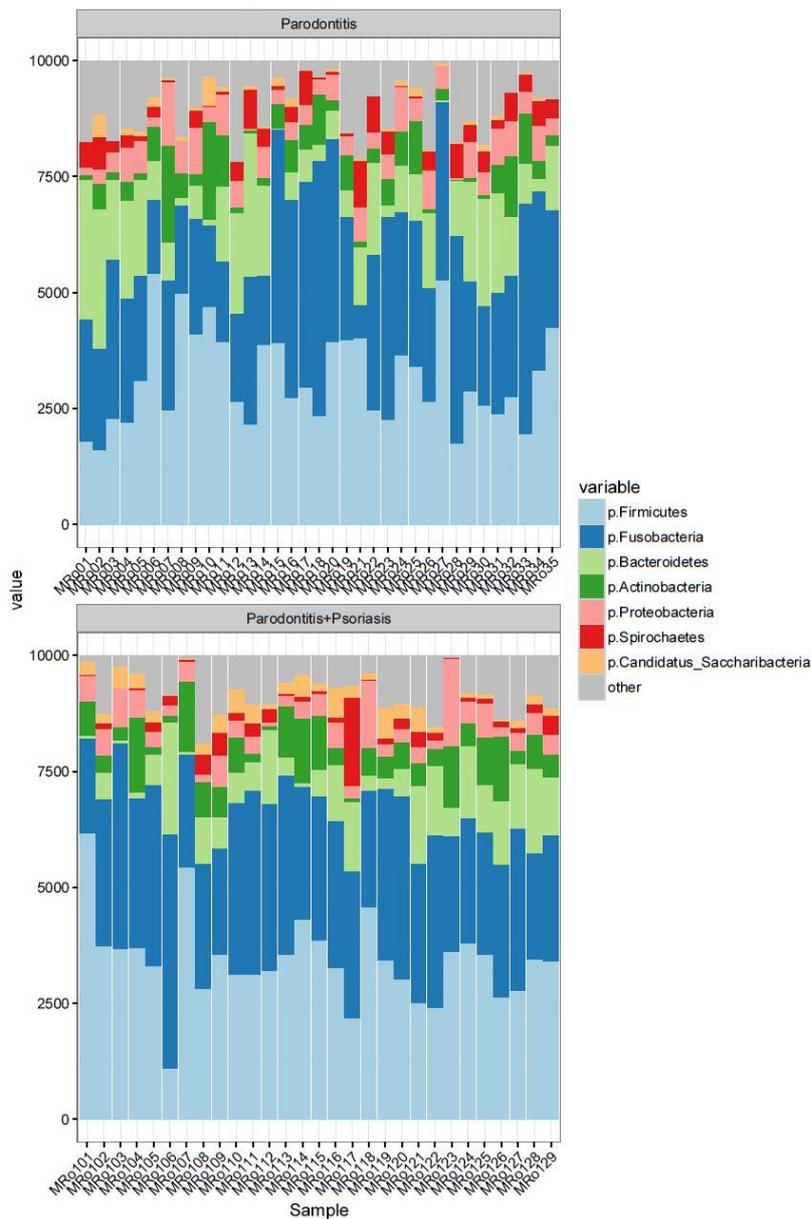


**Abbildung 5:** MDS Grafik der Bray-Curtis Indizes auf Basis der OTUs

### 3.5.3 Unterschiede in der Abundanz einzelner Bakterien

Auf Stamm-, Familien-, Gattungs- und OTU-Ebene wurde mittels GLM geprüft, ob einzelne Taxa in den Proben der Fallgruppe im Vergleich zu Proben der Kontrollgruppe signifikant gehäuft oder vermindert vorkamen.

Abbildung 6 zeigt die Zusammensetzung aller Proben auf Stammebene.



**Abbildung 6:** Zusammensetzung aller Proben auf Stammebene

Auf Stammebene kam *Bacteroidetes* in der Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0,0340$ ) häufiger vor als in der Fallgruppe, während sich *Candidatus Saccharibacteria* signifikant ( $p = 0,0064$ ) häufiger in der Fallgruppe fand, siehe Tabelle 18.

**Tabelle 18:** Abundanz auf Stammebene

Stamm	p.GLM	p.fdr
<i>p.Firmicutes</i>	0.1815	0.2400
<i>p.Fusobacteria</i>	0.6148	0.7000
<i>p.Bacteroidetes</i>	0.0084	<b>0.0340</b>
<i>p.Actinobacteria</i>	0.1430	0.2300
<i>p.Proteobacteria</i>	0.6974	0.7000
<i>p.Sporpchaetes</i>	0.0232	0.0620
<i>p.Candidatus_Saccharibacteria</i>	0.0008	<b>0.0064</b>
<i>other</i>	0.1039	0.2100

p.GLM: linearen Regressionsanalyse, p.fdr: Korrektur für multiples Testen

In Abbildung 7 ist die Zusammensetzung aller Proben auf Familienebene dargestellt.

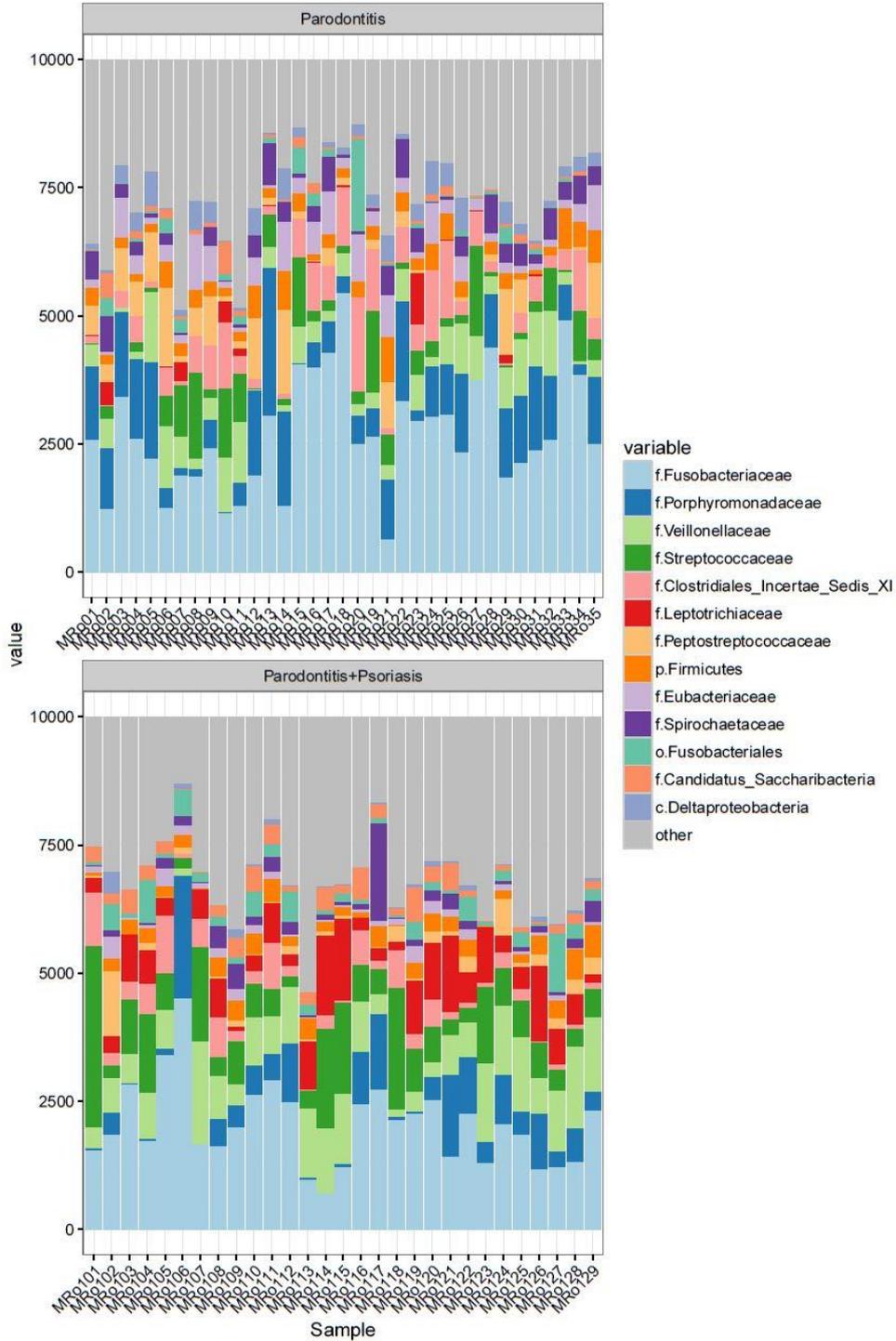


Abbildung 7: Zusammensetzung aller Proben auf Familienebene

Die Auswertung in Tabelle 19 zeigt, dass in den Proben der Psoriasispatienten die bakterielle Familie *Leptotrichiaceae* hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) und *Candidatus\_Saccharibacteria* sehr signifikant ( $p = 0,003$ ) häufiger vorkam als in der Kontrollgruppe. Auf Familienebene kamen hingegen *Eubacteriaceae* hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) und eine Klasse der *Deltaproteobacteria* ebenfalls hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger in den Proben der Kontrollgruppe vor.

**Tabelle 19:** Abundanz auf Familienebene

Familie	p.GLM	p.fdr
<i>f.Fusobacteriaceae</i>	0.0017	<b>0.00340</b>
<i>f.Porphyrimonadaceae</i>	0.0017	<b>0.00340</b>
<i>f.Veillonellaceae</i>	0.0030	<b>0.00520</b>
<i>f.Streptococcaceae</i>	0.0063	<b>0.00980</b>
<i>f.Clostridiales_Incertae_Sedis_XI</i>	0.0146	<b>0.01900</b>
<i>f.Leptotrichiaceae</i>	0.0001	<b>0.00070</b>
<i>f.Peptostreptococcaceae</i>	0.0128	<b>0.01800</b>
<i>p.Firmicutes</i>	0.1740	0.19000
<i>f.Eubacteriaceae</i>	0.0002	<b>0.00093</b>
<i>f.Spirochaetaceae</i>	0.0269	<b>0.03100</b>
<i>o.Fusobacteriales</i>	0.3142	0.31000
<i>f.Candidatus_Saccharibacteria</i>	0.0011	<b>0.00310</b>
<i>c.Deltaproteobacteria</i>	0.0001	<b>0.00070</b>
<i>other</i>	0.0004	<b>0.00140</b>

Abbildung 8 stellt die Zusammensetzung aller Proben auf Gattungsebene dar.

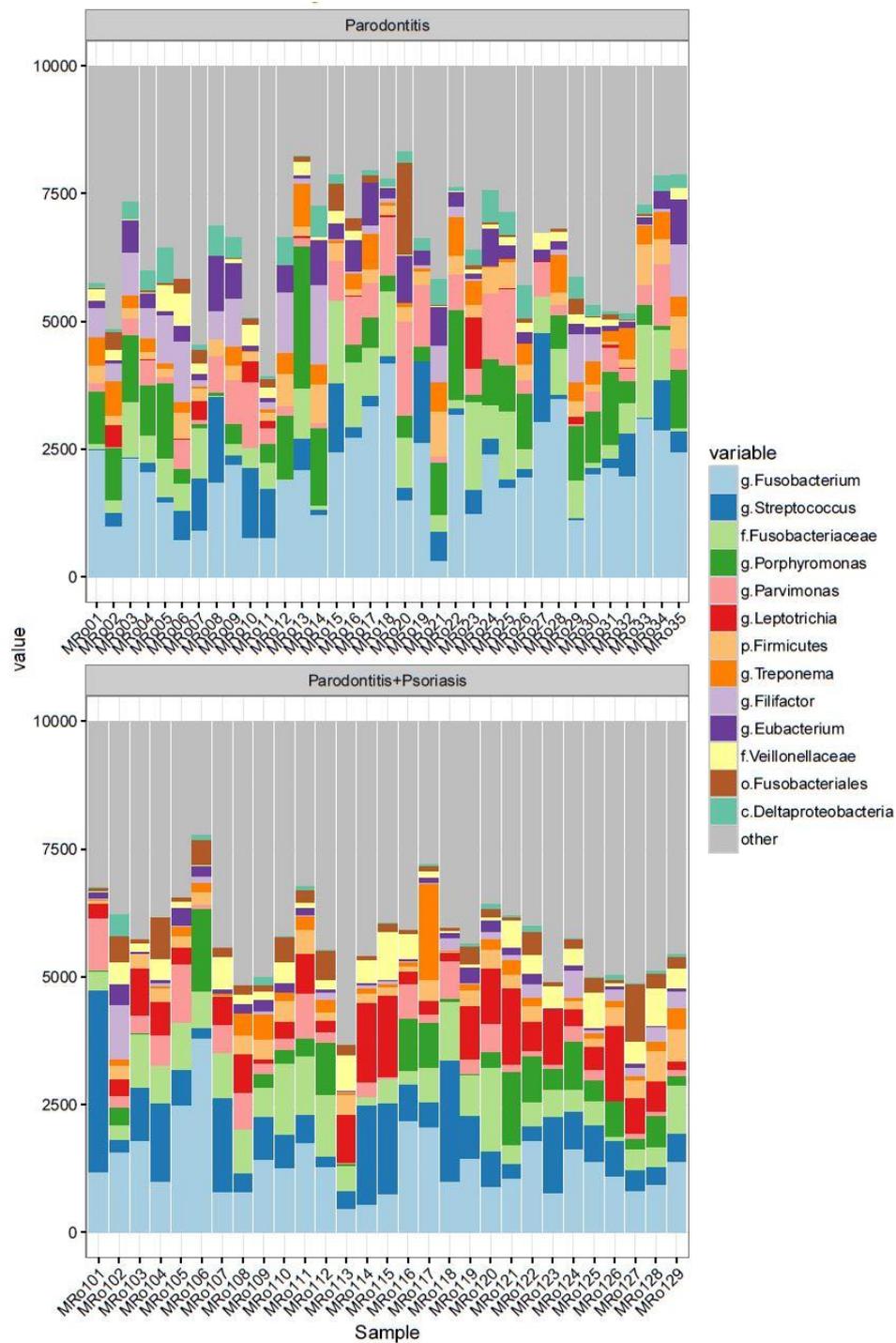


Abbildung 8: Zusammensetzung aller Proben auf Gattungsebene

Auf Gattungsebene kamen *Leptotrichia* in der Fallgruppe hoch signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe. *Eubacterium* und eine Klasse der *Deltaproteobacteria* zeigten sich auch auf Gattungsebene hoch signifikant häufiger in der Kontrollgruppe, siehe Tabelle 20.

**Tabelle 20:** Abundanz auf Gattungsebene

Gattung	p.GLM	p.fdr
<i>g.Fusobacterium</i>	0.0006	<b>0.00180</b>
<i>g.Streptococcus</i>	0.0074	<b>0.01400</b>
<i>f.Fusobacteriaceae</i>	0.6955	0.70000
<i>g.Porphyrromonas</i>	0.0035	<b>0.00760</b>
<i>g.Parvimonas</i>	0.0139	<b>0.02300</b>
<i>g.Leptotrichia</i>	0.0001	<b>0.00065</b>
<i>p.Firmicutes</i>	0.1743	0.21000
<i>g.Treponema</i>	0.0280	<b>0.03600</b>
<i>g.Filifactor</i>	0.0157	<b>0.02300</b>
<i>g.Eubacterium</i>	0.0002	<b>0.00087</b>
<i>f.Veillonellaceae</i>	0.0007	<b>0.00180</b>
<i>o.Fusobacteriales</i>	0.2991	0.32000
<i>c.Deltaproteobacteria</i>	0.0001	<b>0.00065</b>

*G.Leptotrichia* kamen auch auf OTU-Ebene in den Proben der Fallgruppe hochsignifikant häufiger vor, ebenso wie *o.Actinomycetales*, *p.Fusobacteria* und *o.Clostridiales*. Sehr signifikant häufiger kamen *g.Campylobacter* und *g.Fusobacterium* in den Proben der Fallgruppe vor. In den Proben der Kontrollgruppe fanden sich hingegen hoch signifikant mehr *c.Deltaproteobacteria* und *p.Firmicutes* und sehr signifikant mehr *g.Eubacterium* als in der Fallgruppe, vergleiche Tabelle 21.

**Tabelle 21:** Abundanz auf OTU Ebene

OTU Abundanz	p.GLM	p.fdr
<i>g.Fusobacterium</i>	0.2758	0.33000
<i>g.Parvimonas</i>	0.0158	<b>0.02700</b>
<i>g.Porphyroonas</i>	0.0054	<b>0.01400</b>
<i>g.Tannerella</i>	0.0145	<b>0.02700</b>
<i>g.Eubacterium</i>	0.0046	<b>0.01300</b>
<i>f.Fusobacteriaceae</i>	0.0376	0.05800
<i>g.Filikactor</i>	0.1777	0.23000
<i>g.Streptococcus</i>	0.9795	0.98000
<i>c.Deltaproteobacteria</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>g.Treponema</i>	0.3176	0.36000
<i>g.Campylobacter</i>	0.0003	<b>0.00130</b>
<i>g.Eubacterium</i>	0.0005	<b>0.00170</b>
<i>g.Porphyromonas</i>	0.8654	0.89000
<i>g.Rothia</i>	0.1292	0.17000
<i>g.Veillonella</i>	0.0097	<b>0.02300</b>
<i>d.Bacteria</i>	0.0152	<b>0.02700</b>
<i>g.Leptotrichia</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>o.Fusobacteriales</i>	0.6896	0.74000
<i>p.Candidatus_Saccharibacteria</i>	0.0122	<b>0.02500</b>
<i>p.Firmicutes</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>o.Actinomycetales</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>g.Streptococcus</i>	0.0444	0.06300
<i>g.Fusobacterium</i>	0.0004	<b>0.00160</b>
<i>d.Bacteria</i>	0.0120	<b>0.02500</b>
<i>g.Selenomonas</i>	0.2653	0.33000
<i>f.Veillonellaceae</i>	0.3264	0.36000
<i>p.Fusobacteria</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>o.Clostridiales</i>	0.0001	<b>0.00052</b>
<i>g.Fusobacterium</i>	0.0036	<b>0.01100</b>

<i>g.Filifactor</i>	0.0413	0.06100
<i>g.Fusobacterium</i>	0.0276	<b>0.04500</b>

## **4. Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Konzeption der vorliegenden Untersuchung**

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Mikrobiom des Sulcus gingivalis von 64 Patienten analysiert. 29 Probanden litten an Psoriasis vulgaris und einer generalisierten schweren Parodontitis. Die Kontrollgruppe bestand aus 35 hautgesunden Patienten mit generalisierter schwerer Parodontitis. Neben der mikrobiologischen Untersuchung wurden allgemein- und zahnmedizinische sowie Psoriasis-bezogene Parameter erfasst. Die Studienprobanden der Fallgruppe wurden in der Psoriasis-Sprechstunde der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert. Da sie auf eine zahnmedizinische Untersuchung nicht vorbereitet waren, konnten sie, im Gegensatz zu den Patienten der Kontrollgruppe, vor der Untersuchung keine gezielten Mundhygienemaßnahmen durchführen. Dies dürfte keine Auswirkungen auf die Qualität und die Ergebnisse der subgingivalen Proben haben, da supragingivale Plaque vor der subgingivalen Probenentnahme vorsichtig unter Sicht entfernt wurde.

### **4.2 Diskussion der erhobenen Parameter**

#### **4.2.1 Allgemeine Patientendaten**

In vorliegender Untersuchung konnte bei Patienten der Fallgruppe ein statistisch signifikant höherer BMI als bei Patienten der Kontrollgruppe festgestellt werden ( $p = 0,040$ ). 44,8 % der Psoriasispatienten konnten der BMI-Klasse Adipositas zugeordnet werden, das waren mit einem P-Wert von 0,016 statistisch signifikant mehr Patienten als in der Kontrollgruppe (17,1 %). Im Durchschnitt wiesen an Psoriasis Erkrankte einen höheren BMI im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung auf (Chen et al. 2008). Aus einer Untersuchung von Naldi et al. geht hervor, dass Menschen mit Adipositas häufiger als Normalgewichtige an Schuppenflechte erkranken (Naldi et al. 2014). Auf der anderen Seite scheint die Psoriasis Übergewicht wiederum zu begünstigt (Carrascosa et al. 2014). Doch nicht nur auf die Psoriasis scheint Übergewicht einen Einfluss zu haben, es konnte auch in mehreren Metaanalysen bestätigt werden, dass Adipositas ebenso das Risiko für Parodontitis erhöht

(Moura-Grec et al. 2014; Nascimento et al. 2015). Die parodontale Erkrankung bei Adipositas könnte mit einem veränderten oralen Mikrobiom zusammenhängen. Im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten konnten Haffajee und Socransky bei adipösen Patienten vermehrt *Tannerella forsythia* nachweisen (Haffajee und Socransky 2009).

In die Studie wurden sowohl Raucher als auch Nichtraucher eingeschlossen. Es ist Gegenstand aktueller Diskussionen, ob Rauchen Einfluss auf die Zusammensetzung des subgingivalen Mikrobioms hat. Laut einer Literaturübersicht von Nociti et al. konnten bei Rauchern und Nichtrauchern keine Unterschiede in der Zusammensetzung des subgingivalen Mikrobioms gefunden werden (Nociti et al. 2015), während jedoch von Jiang et al. wesentliche Veränderungen der Mikroflora von Rauchern, unabhängig von ihrem parodontalen Zustand, nachgewiesen wurden (Jiang et al. 2020). Gefäßveränderungen, welche mit dem Nikotinkonsum einhergehen, führen zur geringeren Durchblutung des parodontalen Gewebes (Nociti et al. 2015). Auf Grund der begrenzten Stichprobengröße der vorliegenden Untersuchung wurde die Blutung nach Sondierung (BOP), die als Gingivitisindex auf eine aktuelle Entzündung der jeweiligen Tasche hinweisen würde, nicht erhoben.

Der negative Einfluss des Nikotinkonsums bei Psoriasispatienten auf die parodontale Gesundheit konnte in einer Untersuchung von Antal et al. gezeigt werden. Das Risiko für Psoriasispatienten, an einer schweren Parodontitis zu erkranken, ist bei Rauchern bis zu sechsmal höher als bei Nichtrauchern (Antal et al. 2014). Da aber 69 % der Psoriasispatienten in vorliegender Untersuchung Raucher waren, und somit statistisch signifikant mehr als in der Kontrollgruppe, bleibt es offen, ob die Veränderung des Mikrobioms der Psoriasis-erkrankung oder dem Nikotinkonsum geschuldet ist.

In vorliegender Untersuchung lag der Anteil der Probanden, die regelmäßig Alkohol konsumierten, in der Fallgruppe höher. Der Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe war, wenn auch knapp, nicht signifikant ( $p = 0,061$ ). Dies steht im Gegensatz zur Literatur die belegt, dass an Psoriasis erkrankte Personen häufiger Alkohol konsumierten als nichterkrankte Personen (Higgins und Du Vivier 1994; Al-Jefri et al. 2017; Lim et al. 2018). Weiterhin wurde ein gesteigerter Alkoholkonsum mit einem erhöhten Schweregrad der Psoriasis in Verbindung gebracht (Kirby et al. 2008). Eine Erklärung hierfür könnte der erhöhte Spiegel des TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE) sein, das im Körper die Bildung von TNF- $\alpha$  bewirkt, wodurch wiederum die Entzündungsprozesse gefördert werden.

Bereits bei an Schuppenflechte erkrankten Kindern zeigt sich eine erhöhte Rate an begleitenden Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kindern (Augustin et al. 2015). So ist die Tatsache, dass die Psoriasispatienten in vorliegender Untersuchung im Mittel zwar fünf Jahre jünger waren (47,1 Jahre vs. 52,1 Jahre), aber dennoch statistisch signifikant häufiger an Vorerkrankungen litten, nicht auffällig.

#### **4.2.2 Zahnmedizinische Patientendaten**

Die Hypothese, dass die Parodontitis bei Psoriasispatienten klinisch stärker ausgeprägt war und diese außerdem einen schlechteren dentalen Zustand aufwiesen, konnte in vorliegender Untersuchung nicht bestätigt werden.

Zunächst wurde der PSI, der in der parodontalen Diagnostik als Screening für Patienten mit unbekanntem Parodontalstatus Anwendung findet, auch in dieser Arbeit herangezogen. Der PSI betrug in der Fallgruppe im Mittel 3,87, während er in der Kontrollgruppe mit 3,91 statistisch nicht signifikant höher lag ( $p = 0,074$ ). Jedoch konnten bei signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe Code 4 in allen Sextanten festgestellt werden ( $p = 0,003$ ). Obwohl mit diesem Ergebnis bereits ein Trend dahingehend beobachtet werden konnte, dass die Parodontitis in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war, ist der PSI dennoch ungeeignet, um die Schwere der Parodontitis beider Probandengruppen zu vergleichen. Grund dafür ist, dass nur der am höchsten gemessene Sondierungswert pro Sextant ausschlaggebend ist, jedoch die weitere Anzahl und Schwere der parodontal geschädigten Zähne in dem jeweiligen Sextant keine Berücksichtigung findet.

Weiterhin wurde, um oben genannte Hypothese zu untersuchen, ein Parodontalstatus, bestehend aus Sondierungstiefen und Attachmentverlust erhoben. Die ST spiegeln das mögliche Entzündungspotenzial wieder, während der AV, der sich aus der Summe von ST und Rez ergab, den lebenslang kumulierten Abbau der parodontalen Strukturen beschrieb. Mit einer mittleren ST von 3,71 mm wiesen Patienten der Fallgruppe statistisch signifikant niedrigere Werte ( $p = 0,009$ ) als Probanden der Kontrollgruppe mit 4,15 mm auf. Die Anzahl der betroffenen Zähne mit einer  $ST \geq 6$  mm unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen mit 13,38 Zähnen in der Fallgruppe und 14,29 Zähnen in der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant ( $p = 0,995$ ). Ein auffälliges Ergebnis lieferte jedoch die Betrachtung der reinen Anzahl an  $ST \geq 6$  mm. So waren es in der Fallgruppe mit 22,45 Taschen statistisch signifikant weniger ( $p = 0,03$ ) als in der Kontrollgruppe mit 35,09 Taschen.

Auch der mittlere Attachmentverlust war bei den Probanden der Kontrollgruppe mit 4,75 mm signifikant ( $p = < 0,001$ ) stärker ausgeprägt als bei den Psoriasispatienten mit 3,93 mm.

Als Erklärung, warum die Parodontitis bei den Patienten der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war, könnte das fünf Jahre jüngere Durchschnittsalter der Psoriasispatienten in Erwägung gezogen werden. Die fünfte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) aus dem Jahr 2014 bestätigte, dass der Anteil der an Parodontitis erkrankten Personen mit dem zunehmenden Lebensalter stieg. So waren in Deutschland 8,2 % der jüngeren Erwachsenen (35- bis 44- Jährige) von einer schweren Parodontitis betroffen, während bei den jüngeren Senioren (65- bis 74-Jährigen) 19,8 % an einer schweren Parodontitis erkrankt waren (Jordan et al. 2014). Die Patienten der Kontrollgruppe, die in dieser Untersuchung schwerer an Parodontitis erkrankt waren, wurden wie oben beschrieben in der Klinik für konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel rekrutiert. Möglicherweise wurden somit Patienten in die Studie eingeschlossen, die auf Grund der Schwere der Parodontitis in der spezialisierten Abteilung des Universitätsklinikums vorstellig wurden. Der DMFT-Index wurde herangezogen, um den dentalen Zustand der Patienten der jeweiligen Vergleichsgruppen zu untersuchen. In der Fallgruppe lag er mit 13,03 Zähnen etwas über der Kontrollgruppe mit 12,71 Zähnen, jedoch war das Ergebnis mit einem P-Wert von 0,873 statistisch nicht signifikant.

Der Parameter „D“ (kariöse Zähne) lag bei Psoriasispatienten mit 0,17 Zähnen zwar höher als bei hautgesunden Patienten mit 0,09 Zähnen, der Unterschied ist statistisch aber nicht signifikant ( $p = 0,779$ ). Eine erhöhte Kariesprävalenz konnte bisher in Studien zur Mundgesundheit bei Psoriasispatienten ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Fadel et al. 2013; Woeste et al. 2019).

Fadel et al. untersuchten auch den Parameter „F“ (gefüllte Zähne) und konnten dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Schuppenflechte erkennen (Fadel et al. 2013), ebenso wenig wie in vorliegender Arbeit. In der Fallgruppe lag die Anzahl der gefüllten Zähne etwas niedriger als in der Kontrollgruppe (8,93 Zähne vs. 9,34 Zähne).

Die Anzahl der fehlenden Zähne (Parameter „M“) war mit 3,97 Zähnen in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 3,29 Zähnen leicht erhöht, der Unterschied war in dieser

Untersuchung ebenfalls statistisch nicht signifikant ( $p = 0,935$ ). Dies steht im Gegensatz zur Literatur, in der in mehreren Studien eine signifikant höhere Anzahl fehlender Zähne bei Psoriasispatienten nachgewiesen werden konnte (Fadel et al. 2013; Preus et al. 2010; Sharma et al. 2015; Skudutyte-Rysstad et al. 2014).

#### **4.2.3 Wie schätzen Psoriasispatienten mit Parodontitis ihre parodontale und dentale Gesundheit ein?**

34,5 % der Psoriasispatienten gaben an, keine Probleme mit den Zähnen oder dem Zahnfleisch zu haben. Oft wird eine schwere Parodontitis erst spät im Krankheitsverlauf bemerkt, da es sich lange Zeit um einen asymptomatischen und meist schmerzlosen destruktiven Prozess handelt (Gaurilcikaite et al. 2017). Als erstes Symptom einer Parodontitis werden häufig Blutungen des Zahnfleischs bei der häuslichen Mundhygiene beschrieben.

In Deutschland leiden etwa 11,5 Millionen Menschen an einer schweren Parodontitis (Jordan et al. 2014). Laut einer Erhebung der gesetzlichen Krankenkasse BARMER nahmen 25,3 % der Versicherten eine diagnostische Leistung für Parodontopathien in Anspruch. Bei lediglich 1,8 % der Versicherten wurde auch eine therapeutische Leistung erbracht (Rädel et al. 2017). Es besteht also eine deutliche Diskrepanz hinsichtlich Behandlungsbedarf und tatsächlich stattgefundener Diagnostik bzw. Therapie. Dem gegenüber steht das vergleichsweise hohe Bewusstsein der Psoriasispatienten mit 62,1 % für ihre subjektiv wahrgenommene dentale Problematik, siehe Tabelle 11.

#### **4.2.4 Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Angst vor zahnärztlichen Behandlungen zwischen Fall- und Kontrollgruppe?**

Zur Beantwortung obiger Frage wurden zunächst die gegebenen Antworten der zahnärztlichen Anamnese betrachtet. Auf die Frage „Würden Sie sich als Angstpatient bezeichnen?“ antworteten 27,6 % der Patienten der Fallgruppe mit „ja“, in der Kontrollgruppe waren es 17,1 %. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Umso überraschender stellten sich die Ergebnisse des HAF dar. 20,69 % der Psoriasispatienten

konnten der Kategorie stark ängstlich zugeordnet werden und somit statistisch signifikant mehr ( $p = 0,023$ ) als in der Kontrollgruppe mit 2,86 %.

Obwohl Zahnbehandlungen durch den Einsatz von Lokalanästhesien heute weitgehend schmerzfrei durchgeführt werden können, werden sie von vielen Patienten als unangenehme und bedrohliche Situationen empfunden (Jöhren und Sartory 2002). In Industrieländern leiden etwa 5 bis 15 % der Erwachsenen an starker Zahnbehandlungsangst (Armfield und Heaton 2013; Chanpong et al. 2005; Nicolas et al. 2007), laut einer Erhebung aus dem Jahr 2011 waren es in Deutschland ca. 12 % der Befragten (Micheelis und Süßlin 2012). Der Anteil der Psoriasispatienten, die in dieser Untersuchung der stark ängstlichen Kategorie zugeordnet werden konnte lag also über dem Anteil der Normalbevölkerung. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Psoriasispatienten häufig mit schwerwiegenden psychischen Belastungen wie Depressionen und Ängsten zu kämpfen haben (Kurd et al. 2010; Leibovici et al. 2010). Außerdem stuften an Psoriasis erkrankte Personen ihre Lebensqualität häufig als gering ein (Finlay und Coles 1995; Wolf et al. 2018). Laut Studien von Reisine et al., sowie Hakeberg und Berggren besteht ein Zusammenhang zwischen der Zahnbehandlungsangst und geringer Lebensqualität (Reisine et al. 1989; Hakeberg und Berggren 1993). Es erscheint durchaus denkbar, dass an Psoriasis erkrankte Personen auf Grund ihrer Angst vor zahnärztlichen Behandlungen Zahnarztbesuche meiden, was dazu führt, dass insbesondere schmerzlose Parodontitiserkrankungen erst spät erkannt werden.

### **4.3. Diskussion der mikrobiologischen Ergebnisse**

Die Bestimmung des Mikrobioms mittels Analyse des 16S-rRNA Gens eignete sich für die in Abschnitt 1.3 genannte Fragestellung, welche Bakterienarten in den Proben der subgingivalen Plaque zu finden sind, wobei sie jedoch keine Aussage über die Stoffwechselgeschehnisse der Bakterienproben machte. Da mittels traditioneller kultureller Anzuchtverfahren nur ein Bruchteil der Mikroorganismen des Mikrobioms isoliert und charakterisiert werden können (Beule 2018) wurde für die vorliegende Untersuchung die Analyse des 16S-rRNA Gens verwendet.

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien zur Assoziation zwischen Psoriasis und der dentalen, gingivalen und parodontalen Gesundheit durchgeführt. Insbesondere die Beziehung zwischen Psoriasis und Parodontitis wurde häufig untersucht. Eine Fall-Kontroll-

Studie von Mendes et al. mit 756 Personen, davon 397 Psoriasispatienten und 359 Kontrollen, zeigte, dass die Prävalenz der Parodontitis bei Psoriasispatienten im Vergleich zu Kontrollprobanden erhöht ist. Bei den Psoriasispatienten wurde außerdem festgestellt, dass es eine starke Korrelation zwischen dem Schweregrad der Psoriasis und allen parodontalen, klinischen Parametern gab (Mendes et al. 2019). Bisher wurde die Ursache für diesen Zusammenhang allerdings nicht geklärt. In Frage kommen genetische Faktoren, pathophysiologische Überschneidungen und gemeinsame Risikofaktoren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf das subgingivale Mikrobiom gelegt, um Rückschlüsse auf die Pathogenese der Psoriasis ziehen zu können.

Die erste Hypothese, dass sich das Mikrobiom der subgingivalen Plaque von Patienten mit Psoriasis und Parodontitis gegenüber dem Mikrobiom von hautgesunden Patienten mit Parodontitis unterscheidet, konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Die Auswertung der Proben ergab, dass es auf Stamm-, Gattungs-, Familien- und OTU-Ebene signifikante Unterschiede gab.

Auf Familienebene kamen *Leptotrichiaceae* und auf Gattungsebene *Leptotrichia* in der Fallgruppe Psoriasis signifikant häufiger vor als bei Probanden der Kontrollgruppe. Die fakultativ anaerob/anaeroben, gramnegativen Stäbchen besiedeln neben der Mundhöhle auch Darm, Urogenitalsystem und den weiblichen Genitaltrakt (Eribe und Olsen 2017). Eine Häufung von *Leptotrichia* im oralen Mikrobiom wurde bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom beschrieben (CFS) (Wang et al. 2018). Fan et al zeigten in einer Studie mit 1044 Probanden den Einfluss von Alkoholkonsum auf das orale Mikrobiom, eine Häufung von *Leptotrichia* konnte bei höherem Alkoholkonsum nachgewiesen werden (Fan et al. 2018). Verschiedene Studien belegten, dass der Missbrauch von Alkohol auch häufig bei Patienten mit Psoriasis auftrat (Higgins und Du Vivier 1994; Al-Jefri et al. 2017; Lim et al. 2018). Weiterhin wurde ein gesteigerter Alkoholkonsum mit einem erhöhten Schweregrad der Psoriasis in Verbindung gebracht (Kirby et al. 2008).

In einer Studie von Graves et al. wird berichtet, dass ein systemischer Lupus erythematodes die Anfälligkeit für parodontale Destruktion erhöht. Dabei wurde von einer Erhöhung des Spiegels von *Leptotrichia* berichtet (Graves et al. 2019). Lupus erythematodes ist bisher nicht als Komorbidität der Psoriasis bekannt, auffällig ist jedoch, dass in vorliegender

Untersuchung ein Psoriasispatient an dieser Erkrankung litt, in dessen Probe ein hoher Anteil *Leptotrichiaceae* gefunden wurde (Prob.114).

Weiterhin kamen auf Familienebene Phylum *Candidatus\_Saccharibacteria* in der Fallgruppe häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Pérez-Chaparro et al. überprüfte Studien, in denen mikrobielle Daten von subgingivalen Plaque-Proben von Probanden mit Parodontitis mit parodontal Gesunden verglichen wurden und mindestens ein Mikroorganismus gefunden wurde, der bisher nicht mit Parodontitis in Verbindung gebracht wurde. Die Daten weisen darauf hin, dass Phylum *Candidatus Saccharibacteria* bei der Ätiologie der Parodontitis eine Rolle spielen könnte (Pérez-Chaparro et al. 2014).

In einer Studie von Griffen et al., in der das Mikrobiom der subgingivalen Plaque mittels Sequenzierung der 16S-rRNA-Gene bei 29 Probanden mit Parodontitis und 29 Probanden ohne Parodontitis verglichen wurde, zeigte sich, dass *Proteobakterien* bei den gesunden Kontrollen in höheren Konzentrationen gefunden wurden und *Leptotrichia* auf Grund der Häufigkeit mit Parodontitis assoziiert wird (Griffen et al. 2012).

Auf der anderen Seite kamen *Deltaproteobacteria* hoch signifikant häufiger in der Kontrollgruppe vor. Campbell et al. beschrieben, dass die oralen Deltaproteobakterien möglicherweise eine Rolle bei der Ätiologie der Parodontitis spielen (Campbell et al. 2013).

Um die oben dargestellten Zusammenhänge auch im klinischen Kontext einordnen zu können, muss die Rolle des Mikrobioms bei der Entstehung von Krankheiten zunächst genauer verstanden werden.

In einer Meta-Analyse von Guerra et al. wurde die Rolle des oralen Mikrobioms für Parodontalerkrankungen überprüft. Die Autoren kamen zum Schluss, dass nicht einzelne Pathogene, sondern vielmehr die Änderung in der taxonomischen Zusammensetzung des Mikrobioms die Schlüsselfaktoren für Parodontitis sind (Guerra et al. 2018).

Ungrasert et al. untersuchten in einer Meta Analyse veröffentlichte Kohorten- und Fallstudien, die sich mit dem Zusammenhang von Psoriasis und Parodontitis beschäftigten. Es wurde eine statistisch signifikante Relation zwischen Psoriasis und Parodontitis beschrieben (Ungrasert et al. 2017). Ungeklärt ist bisher, welche Mechanismen zur Assoziation zwischen diesen beiden Erkrankungen führen.

Die Immunaktivierung durch dysbiotische Krankheitserreger scheint eine Rolle zu spielen. *P. gingivalis* gilt als Schlüsselpathogen, das dafür bekannt ist, sowohl die angeborene (Einschließlich des Komplementsystems) als auch die adaptive Immunabwehr zu aktivieren. Durch den Komplementfaktor 5a werden Makrophagen und neutrophile Granulozyten aktiviert, die sich in frühen Läsionen der Psoriasis finden. Tierversuche und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass orale Pathogene das systemische Immungleichgewicht stören können. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde festgestellt, dass sich *P. gingivalis* in atherosklerotischen Plaques befinden. In Psoriasisplaques wurden dahingegen bisher keine Hinweise auf gingivale Pathogene gefunden. Möglicherweise wirken die oralen Bakterien als Immunpotentioren (Christophers 2017).

Sowohl bei der Pathogenese der Psoriasis als auch bei der Pathogenese der Parodontitis wurde eine übermäßige Produktion von IL-17 festgestellt (Bunte und Beikler 2019). Die starke proinflammatorische Wirkung von IL-17 beruht auf dem synergistischen Effekt mit anderen Zytokinen und außerdem der Fähigkeit, Entzündungszellen wie Neutrophile zu rekrutieren und aufrechtzuerhalten. Während bei der Psoriasis die Rolle eines dysbiotischen kutanen Mikrobioms kontrovers diskutiert wird, ist bei der Parodontitis bekannt, dass ein dysbiotisches orales Mikrobiom eine Rolle beim Ausbruch und des Fortschreitens der Krankheit spielt. Der Anstieg von IL-17 im parodontal erkrankten Gewebe scheint wiederum zum Anstieg pathologischer Bakterien zu führen, was zu einem *circulus vitiosus* in der parodontalen Entzündung führt. In einer Studie von Moutsopoulos et al. konnte gezeigt werden, dass die IL-23 abhängige IL-17-Produktion zu einer Zunahme der Bakterienmenge bei Mäusen mit Leukozytenadhäsionsdefekt Typ 1 (LAD-1) führte. Die Hemmung der IL-17-Produktion verringerte wiederum das Bakterienwachstum, dies brachte die Überexpression von IL-17 mit der mikrobiellen Dysbiose bei der Parodontitis in Verbindung (Moutsopoulos et al. 2017). Studien deuten darauf hin, dass die übermäßige Entzündungsreaktion durch IL-17 zur Manifestation der Parodontitis bei Patienten mit LAD-1 beiträgt (Moutsopoulos et al. 2014; Hajishengallis und Moutsopoulos 2014). Neben des lokalen Anstiegs von IL-17 im parodontalen Gewebe konnte bei Parodontitispatienten ein bis zu neunfach höherer Serumspiegel von IL-17 im Vergleich zu gesunden Patienten festgestellt werden (Bunte und Beikler 2019). Eine hohe Konzentration an IL-17 führt bei Psoriasispatienten wiederum zur Verschlechterung des Krankheitsbildes. Es erscheint denkbar, dass die Behandlung der

Parodontitis, die somit zu einer Reduktion an IL-17 führen würde, möglicherweise auch zu einer Verbesserung der Psoriasis führe könnte.

Neue Ansätze in der Psoriasisstherapie stellen so genannte IL-17A-Inhibitoren dar, die eine spezifische Hemmung des Zytokins ermöglichen (Ly et al. 2019). Auf Grund oben beschriebener Zusammenhänge könnten IL-17A-Inhibitoren auch positive Auswirkungen für die Behandlung der Parodontitis haben, Studien wurden diesbezüglich bisher allerdings noch nicht publiziert. Bei der Auswahl der antipsoriatischen Therapie stellt der parodontale Status bisher keinen entscheidenden Faktor dar (Dalmády et al. 2020).

#### **4.4 Limitationen der Untersuchung**

Während die Assoziation zwischen Psoriasis und Parodontitis in aktuellen Untersuchungen beschrieben wurden (Antal et al. 2014; Egeberg et al. 2017; Fadel et al. 2013; Keller und Lin 2012; Lazaridou et al. 2013; Mendes et al. 2019; Painsi et al. 2017; Preus et al. 2010; Sharma et al. 2015; Skudutyte-Rysstad et al. 2014; Ungeprasert et al. 2017; Woeste et al. 2019) gibt es bisher wenige Studien, die sich mit der Rolle des Mikrobioms auseinandersetzten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen mit 29 Psoriasis- und 35 Kontrollpatienten sollten mit Studien mit größerer Probandenanzahl bestätigt werden, insbesondere um mögliche Einflussfaktoren wie den Nikotinkonsum als Störfaktoren ausschließen zu können.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse einer Studie von Ucan Yarkac et al. legten nahe, dass eine nicht-chirurgische, mechanische Parodontitistherapie einen positiven Effekt auf den Entzündungsstatus und den Schweregrad der Psoriasis bei Patienten mit Parodontitis und Psoriasis hatte. Es konnte eine signifikante Reduktion der IL-2-, IL-6-Spiegels und des PASI beobachtet werden. Gleichzeitig wurde ein signifikanter Anstieg der sekretorischen Immunglobulin-A-Spiegel beobachtet ( $p < 0,05$ ) (Ucan Yarkac et al. 2020).

Die Relevanz des subgingivalen Mikrobioms in der Pathogenese der Psoriasis erscheint durch die oben dargestellten Zusammenhänge denkbar. In Zukunft könnte die gezielte Behandlung

der Parodontitis bei betroffenen Patienten einen positiven Effekt auf die Progression der Psoriasis haben.

Im Juni 2018 wurde auf der EuroPerio9 in Amsterdam eine neue Einteilung der parodontalen und peri-implantären Erkrankungen vorgestellt (Papapanou et al. 2018). Die Einteilung in chronische und aggressive Parodontitis wurde aufgehoben, da keine Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms oder genetische Komponente ausreichend wissenschaftlich belegt werden konnten. Stattdessen erfolgt eine Einteilung der Parodontitis hinsichtlich ihres Schweregrades und Progression (Tonetti et al. 2018), was schlussendlich auch zu einer verbesserten Therapieplanung aus klinischer Sicht führen kann (Graetz et al. 2019). Auch kann die neue Klassifikation kontinuierlich an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden und bietet damit auch die Möglichkeit Psoriasis als Risikofaktor für die Parodontitis möglicherweise zukünftig mit einzubringen. Um aber diese ersten vielversprechenden Ergebnisse einer möglichen Assoziation auf Basis des Mikrobioms bei Parodontitis und Psoriasis besser zu verstehen, müssen weitere Studien durchgeführt werden, die den Einfluss des subgingivalen Mikrobioms auf die Pathogenese der Psoriasis untersuchen. In Zukunft könnten dann Psoriasispatienten gezielt über Prophylaxe Maßnahmen bzw. eine notwendige Parodontitistherapie aufgeklärt und behandelt werden.

## 5. Zusammenfassung

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Haut, Nägel und Gelenke. Sie zeigt auf Grund einer multifaktoriellen Ätiologie einen engen Zusammenhang mit Parodontitis, einer chronischen Entzündung des Zahnhalteapparates. Ein Kennzeichen der Parodontitis ist die Dysbiose des subgingivalen Mikrobioms, die eine durch Interleukin-17 dominierte Immunantwort und Ansammlung von neutrophilen Granulozyten auslöst. Derzeit wird diskutiert, ob die Dysbiose durch systemische Entzündungen oder äußere Faktoren verursacht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Mikrobiom des subgingivalen Biofilms von Psoriasispatienten mit schwerer Parodontitis mit hautgesunden Patienten mit schwerer Parodontitis verglichen. Dazu wurden 29 Psoriasispatienten und 35 Kontrollpatienten rekrutiert und ein dentaler und parodontaler Zahnstatus erhoben. Im Rahmen der Untersuchungen wurden auch Proben der subgingivalen Plaque von parodontal erkrankten Zähnen zur Analyse des 16S-rRNA-Gens entnommen. Außerdem wurden Angaben zur allgemeinmedizinischen Gesundheit, zahnärztlichen Anamnese und Zahnarztangst erfasst.

Die mikrobiologische Auswertung ergab signifikante Unterschiede im Mikrobiom zwischen Psoriasis- und hautgesunden Patienten mit schwerer Parodontitis. Mögliche Störfaktoren wie der BMI und das Geschlecht waren ohne Auswirkungen auf die Daten. Bei Psoriasispatienten wurden auf Familienebene eine signifikant größere Menge an *Leptotrichiaceae* ( $p < 0,001$ ) und eine signifikant größere Menge an *Candidatus Saccharibacteria* ( $p < 0,01$ ) gefunden. Auf der anderen Seite wurden auf Familienebene *Eubacteriaceae* und eine Klasse der *Deltaproteobacteria* signifikant häufiger ( $p = 0,001$ ) in den Proben der Kontrollgruppe nachgewiesen.

Es ist denkbar, dass die Zusammensetzung des subgingivalen Mikrobioms in der Pathogenese der Psoriasis eine Rolle spielt. Dysbiotische Mikroorganismen, insbesondere *P.gingivalis* führen zur Aktivierung der angeborenen und der adaptiven Immunabwehr, wodurch es zur übermäßigen Produktion von IL-17 kommt. IL-17 gilt als proinflammatorisches Schlüsselzytokin in der Pathogenese der Psoriasis. Eine Reduktion des IL-17 Spiegels durch eine gezielte Parodontitistherapie könnte möglicherweise zu einer Verbesserung der Psoriasis führen. Weiterhin könnten neuartige Psoriasis Therapien, wie die

IL-17-Inhibitoren, auch einen positiven Effekt auf die Progression von Parodontitis haben. Dies würde voraussetzen, dass Parodontitis als eine weitere Komorbidität der Psoriasis verstanden wird und wiederum Psoriasis als Risikofaktor für die Entstehung einer Parodontitis betrachtet werden würde. Dies würde zukünftig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Dermatologen und Zahnärzten voraussetzen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abel E. A., DiCicco L. M., Orenberg E. K., Fraki J. E., Farber E. M. (1986):** Drugs in exacerbation of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 15, 1007–1022.
- Abusleme L., Moutsopoulos N. M. (2017):** IL-17. Overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral diseases* 23, 854–865.
- Al-Jefri K., Newbury-Birch D., Muirhead C. R., Gilvarry E., Araújo-Soares V., Reynolds N. J. et al. (2017):** High prevalence of alcohol use disorders in patients with inflammatory skin diseases. *The British journal of dermatology* 177, 837–844.
- Antal M., Braunitzer G., Mattheos N., Gyulai R., Nagy K. (2014):** Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. *PloS one* 9, e92333.
- Aquino S. G., Talbot J., Sônego F., Turato W. M., Grespan R., Avila-Campos M. J. et al. (2017):** The aggravation of arthritis by periodontitis is dependent of IL-17 receptor A activation. *Journal of clinical periodontology* 44, 881–891.
- Armfield J. M., Heaton L. J. (2013):** Management of fear and anxiety in the dental clinic. A review. *Australian dental journal* 58, 390-407.
- Armitage G. C. (1999):** Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology* 4, 1–6.
- Augustin M., Herberger K., Hintzen S., Heigel H., Franzke N., Schäfer, I. (2011):** Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology* 165, 865–873.
- Augustin M., Radtke M. A., Glaeske G., Reich K., Christophers E., Schaefer I., Jacobi A. (2015):** Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 231, 35–40.
- Bao X., Wiehe R., Dommisch H., Schaefer A. S. (2020):** Entamoeba gingivalis Causes Oral Inflammation and Tissue Destruction. *Journal of dental research* 99, 561–567.
- Benjamini Y., Hochberg Y. (1995):** Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 57, 289–300.

- Beule A. G. (2018):** The Microbiome - The Unscheduled Parameter for Future Therapies. *Laryngo- rhino- otologie* 97, 279-311.
- Boehncke W.-H.; Schön, M. P. (2015):** Psoriasis. *Lancet* 386, 983–994.
- Bray J. R.; Curtis, J. T. (1957):** An Ordination of the Upland Forest Communities of Southern Wisconsin. *Ecological Monographs* 27, 325–349.
- Bunte K., Beikler T. (2019):** Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *International journal of molecular sciences* 20, 3394.
- Campbell A. G., Campbell J. H., Schwientek P., Woyke T., Sczyrba A., Allman S. et al. (2013):** Multiple single-cell genomes provide insight into functions of uncultured Deltaproteobacteria in the human oral cavity. *PloS one* 8, e59361.
- Carrascosa J. M., Rocamora V., Fernandez-Torres R. M., Jimenez-Puya R., Moreno J. C., Coll-Puigserver N., Fonseca, E. (2014):** Obesity and psoriasis. Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas dermo-sifiliograficas* 105, 31–44.
- Chambrone L., Chambrone D., Lima L. A., Chambrone, L. A. (2010):** Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance. A systematic review of observational studies. *Journal of clinical periodontology* 7, 675–684.
- Chanpong B., Haas D. A., Locker, D. (2005):** Need and demand for sedation or general anesthesia in dentistry. A national survey of the Canadian population. *Anesthesia progress* 52, 3–11.
- Chao, A. (1984):** Nonparametric Estimation of the Number of Classes in a Population. *Scandinavian Journal of Statistics* 11, 265–270.
- Chen Y.-J., Wu C.-Y., Shen J.-L., Chu S.-Y., Chen C.-K., Chang Y.-T., Chen C.-M. (2008):** Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Archives of dermatology* 144, 1571–1575.
- Christophers E. (2001):** Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology* 26, 314–320.
- Christophers E. (2007):** Comorbidities in psoriasis. *Clinics in dermatology* 25, 529–534.

- Christophers E. (2017):** Periodontitis and risk of psoriasis. Another comorbidity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 31, 757–758.
- Corah N. L. (1969):** Development of a dental anxiety scale. Journal of dental research 48, 596.
- Dalmády S., Kemény L., Antal M., Gyulai, R. (2020):** Periodontitis. A newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. Expert review of clinical immunology 16, 101–108.
- Danielsen K., Olsen A. O., Wilsgaard T., Furberg A.-S. (2013):** Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. The British journal of dermatology 168, 1303–1310.
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (2002):** Klassifikation der Parodontalerkrankungen. Quintessenz-Verlag, Berlin, 272–296.
- Ding X., Wang T., Shen Y., Wang X., Zhou C., Tian S. et al. (2012):** Prevalence of psoriasis in China. A population-based study in six cities. European journal of dermatology: EJD 22, 663–667.
- Dowlatshahi E. A., Wakkee M., Arends L. R., Nijsten T. (2010):** The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients. A systematic review and meta-analysis. The Journal of investigative dermatology 6, 1542–1551.
- Edgar R. C. (2010):** Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. Bioinformatics 26, 2460–2461.
- Egeberg A., Mallbris L., Gislason G., Hansen P. R., Mrowietz U. (2017):** Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 31, 288–293.
- Eickholz P. (2013):** Parodontologie von A bis Z. Grundbgriffe für die Praxis. 1. Auflage, Quintessenz-Verlag, Berlin, 85-94.
- Eribe E. R. K., Olsen I. (2017):** Leptotrichia species in human infections II. Journal of oral microbiology 9, 1368848.

- Fadel H. T., Flytström I., Calander A.-M., Bergbrant I.-M., Heijl L., Birkhed, D. (2013):** Profiles of dental caries and periodontal disease in individuals with or without psoriasis. *Journal of periodontology* 84, 477–485.
- Fan X., Peters B. A., Jacobs E. J., Gapstur S. M., Purdue M. P., Freedman N. D. et al. (2018):** Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome* 6, 59.
- Ferrándiz C., Bordas X., García-Patos V., Puig S., Pujol R., Smandía A. (2001):** Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project. Phase I). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 15, 20–23.
- Finlay A. Y., Coles E. C. (1995):** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *The British journal of dermatology* 132, 236–244.
- Finlay A. Y., Khan G. K. (1994):** Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology* 19, 210–216.
- Fredriksson T., Pettersson U. (1978):** Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157, 238–244.
- Gaurilcikaite E., Renton T., Grant A. D. (2017):** The paradox of painless periodontal disease. *Oral diseases* 23, 451–463.
- Gerdes S., Mrowietz U. (2012):** Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete* 63, 202– 213.
- Goodson J. M., Dewhirst F. E., Brunetti A. (1974):** Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 6, 81–85.
- Graetz C., Mann L., Krois J., Sälzer S., Kahl M., Springer C., Schwendicke, F. (2019):** Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *Journal of clinical periodontology* 46, 908–917.
- Graves D. T., Corrêa J. D., Silva T. A. (2019):** The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of dental research* 98, 148–156.

- Griffen A. L., Beall C. J., Campbell J. H., Firestone N. D., Kumar P. S., Yang Z. K. et al. (2012):** Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *The ISME journal* 6, 1176–1185.
- Grozdev I., Korman N., Tsankov N. (2014):** Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in dermatology* 32, 343–350.
- Guerra F., Mazur M., Ndokaj A., Corridore D., La Torre G., Polimeni A., Ottolenghi, L. (2018):** Periodontitis and the microbiome. A systematic review and meta-analysis. *Minerva Stomatologica* 6, 250–258.
- Haffajee A. D., Socransky S. S. (2009):** Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *Journal of clinical periodontology* 36, 89–99.
- Hajishengallis G., Moutsopoulos N. M. (2014):** Etiology of leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis revisited. Not a raging infection but a raging inflammatory response. *Expert review of clinical immunology* 8, 973–975.
- Hakeberg M., Berggren U. (1993):** Changes in sick leave among Swedish dental patients after treatment for dental fear. *Community dental health* 10, 23–29.
- Harder J., Schröder J.-M. (2005):** Psoriatic scales. A promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *Journal of leukocyte biology* 77, 476–486.
- Hellwig E., Klimek J., Attin T. (2010):** Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie. 5. Auflage, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, 447-470
- Henseler T., Christophers E. (1985):** Psoriasis of early and late onset. Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 13, 450–456.
- Higgins E. M., Du Vivier A. W. (1994):** Cutaneous disease and alcohol misuse. *British medical bulletin* 50, 85–98.
- Holde G. E., Oscarson N., Trovik T. A., Tillberg A., Jönsson B. (2017):** Periodontitis Prevalence and Severity in Adults. A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *Journal of periodontology* 88, 1012–1022.

- Jiang Y., Zhou X., Cheng L., Li M. (2020):** The Impact of Smoking on Subgingival Microflora. From Periodontal Health to Disease. *Frontiers in microbiology* 11, 66.
- Jöhren, H.-P.; Sartory, G. (2002):** Zahnbehandlungsangst – Zahnbehandlungsphobie. Ätiologie, Diagnose, Therapie, 1. Auflage. Schlütersche. Hannover, 15–19.
- Jöhren P. (1999):** Validierung eines Fragebogens zur Erkennung von Zahnbehandlungsangst. ZWR, Das Deutsche Zahnärzteblatt 108, 104–114.
- Jordan R. A., Bodechtel C., Hertrampf K., Hoffmann T., Kocher T., Nitschke I. et al. (2014):** The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC oral health* 14, 161.
- Kassebaum N. J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C. J. L., Marcenes W. (2014):** Global burden of severe periodontitis in 1990-2010. A systematic review and meta-regression. *Journal of dental research* 11, 1045–1053.
- Kato I., Vasquez A., Moyerbrailean G., Land S., Djuric Z., Sun J. et al. (2017):** Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome. *Journal of the American College of Nutrition* 36, 88–98.
- Keller J. J., Lin H.-C. (2012):** The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *The British journal of dermatology* 167, 1338–1344.
- Kirby B., Richards H. L., Mason D. L., Fortune D. G., Main C. J., Griffiths C. E. M. (2008):** Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology* 158, 138–140.
- Kurd S. K., Troxel A. B., Crits-Christoph P., Gelfand J. M. (2010):** The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis. A population-based cohort study. *Archives of dermatology* 146, 891–895.
- Lazaridou E., Tsirikoni A., Fotiadou C., Kyrmanidou E., Vakirlis E., Giannopoulou C. et al. (2013):** Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis. A hospital based case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 27, 967–972.

- Lee E., Trepicchio W. L., Oestreicher J. L., Pittman D., Wang F., Chamian F. et al. (2004):** Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *The Journal of experimental medicine* 199, 125–130.
- Leibovici V., Canetti L., Yahalomi S., Cooper-Kazaz R., Bonne O., Ingber A., Bachar E. (2010):** Well being, psychopathology and coping strategies in psoriasis compared with atopic dermatitis. A controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 24, 897–903.
- Lim D. S., Bewley A., Oon H. H. (2018):** Psychological Profile of Patients with Psoriasis. *Annals of the Academy of Medicine* 47, 516–522.
- Listgarten M. A. (1986):** Pathogenesis of periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 13, 418–430.
- Ly K., Smith M. P., Thibodeaux Q., Reddy V., Liao W., Bhutani T. (2019):** Anti IL-17 in psoriasis. *Expert review of clinical immunology* 15, 1185–1194.
- Madianos P. N., Bobetsis Y. A., Kinane D. F. (2005):** Generation of inflammatory stimuli. How bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of clinical periodontology* 32 Suppl 6, 57–71.
- Mendes V. S., Cota L. O. M., Costa A. A., Oliveira A. M. S. D., Costa F. O. (2019):** Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis. A case-control study. *Journal of periodontology* 90, 358–366.
- Menter A. (2016):** Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *The American journal of managed care* 22, 216-224.
- Michalek I. M., Loring B., John S. M. (2017):** A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2, 205–212.
- Micheelis W., Schiffner U. (2006):** Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Neue Ergebnisse zu oralen Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. *Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV (IDZ-Materialienreihe, Bd. 31), Köln, 436-448.*

- Micheelis W., Süßlin W. (2012):** Einstellungen und Bewertungen der Bevölkerung zur zahnärztlichen Versorgung in Deutschland. Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage 2011. IDZ, Institut der Deutschen Zahnärzte, Köln, 11–14.
- Mombelli A. (2003):** Periodontitis as an infectious disease. Specific features and their implications. *Oral diseases* 9 Suppl 1, 6–10.
- Moura-Grec P. G. d., Marsicano J. A., Carvalho C. A. P. d., Sales-Peres S. H. d. C. (2014):** Obesity and periodontitis. Systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva* 6, 1763–1772.
- Moutsopoulos N. M., Konkeli J., Sarmadi M., Eskin M. A., Wild T., Dutzan N. et al. (2014):** Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Science translational medicine* 6, 229-240.
- Moutsopoulos N. M., Zerbe C. S., Wild T., Dutzan N., Brenchley L., DiPasquale G. et al. (2017):** Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *The New England journal of medicine* 376, 1141–1146.
- Mrowietz, U.; Prinz, J. Christoph (2018):** Psoriasis. In: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M., 7. Auflage, Springer, Berlin, 677-702.
- Mrowietz, U.; Reich, K. (2009):** Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 106, 11-18.
- Naber C. K., Erbel R., Baddour L. M., Horstkotte D. (2007):** New guidelines for infective endocarditis. A call for collaborative research. *International journal of antimicrobial agents* 29, 615–616.
- Naldi L., Conti A., Cazzaniga S., Patrizi A., Pazzaglia M., Lanzoni A. et al. (2014):** Diet and physical exercise in psoriasis. A randomized controlled trial. *The British journal of dermatology* 170, 634–642.
- Naldi L., Parazzini F., Brevi A., Peserico A., Veller Fornasa C., Grosso G. et al. (1992):** Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *The British journal of dermatology* 127, 212–217.

- Nascimento G. G., Leite F. R. M., Do L. G., Peres K. G., Correa M. B., Demarco F. F., Peres M. A. (2015):** Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology* 6, 495–505.
- Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W.-H., Dressler C., Gaskins M. et al. (2018):** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 16, 645–670.
- Nevitt G. J., Hutchinson P. E. (1996):** Psoriasis in the community. Prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *The British journal of dermatology* 135, 533–537.
- Nibali L., Henderson B., Sadiq S. T., Donos N. (2014):** Genetic dysbiosis. The role of microbial insults in chronic inflammatory diseases. *Journal of oral microbiology* 6.
- Nickoloff B. J., Karabin G. D., Barker J. N., Griffiths C. E., Sarma V., Mitra R. S. et al. (1991):** Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *The American journal of pathology* 138, 129–140.
- Nicolas E., Collado V., Faulks D., Bullier B., Hennequin M. (2007):** A national cross-sectional survey of dental anxiety in the French adult population. *BMC oral health* 7, 12.
- Nociti F. H., Casati M. Z., Duarte P. M. (2015):** Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000* 67, 187–210.
- Offenbacher S., Heasman P. A., Collins J. G. (1993):** Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *Journal of periodontology* 64, 432–444.
- Page R. C. (1991):** The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research* 26, 230–242.
- Painsi C., Hirtenfelder A., Lange-Asschenfeldt B., Quehenberger F., Wolf, P. (2017):** The Prevalence of Periodontitis Is Increased in Psoriasis and Linked to Its Inverse Subtype. *Skin pharmacology and physiology* 30, 324–328.
- Papapanou P. N., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D. H. et al. (2018):** Periodontitis. Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the

Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, 162–170.

**Parisi R., Symmons D. P. M., Griffiths C. E. M., Ashcroft D. M. (2013):** Global epidemiology of psoriasis. A systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology* 2, 377–385.

**Pérez-Chaparro P. J., Gonçalves C., Figueiredo L. C., Faveri M., Lobão E., Tamashiro N. et al. (2014):** Newly identified pathogens associated with periodontitis. A systematic review. *Journal of dental research* 9, 846–858.

**Plagmann H.-C. (1998):** Lehrbuch der Parodontologie. 1. Auflage, Carl Hanser Verlag, München, 84-113.

**Preshaw P. M., Alba A. L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. (2012):** Periodontitis and diabetes. A two-way relationship. *Diabetologia* 55, 21–31.

**Preus H. R., Khanifam P., Kolltveit K., Mørk C., Gjermo P. (2010):** Periodontitis in psoriasis patients. A blinded, case-controlled study. *Acta odontologica Scandinavica* 68, 165–170.

**Rädel M., Bohm S., Priess H.-W., Walter M. (2017):** Zahnreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 2, BARMER, Berlin, 92-103.

**Raychaudhuri S. P., Farber E. M. (2001):** The prevalence of psoriasis in the world. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 15, 16–17.

**Reich K., Krüger K., Mössner R., Augustin M. (2009):** Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany. A prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology* 160, 1040–1047.

**Reisine S. T., Ferti J., Weber J., Leder S. (1989):** Impact of dental conditions on patients' quality of life. *Community dentistry and oral epidemiology* 17, 7–10.

**Remröd C., Sjöström K., Svensson A. (2013):** Psychological differences between early- and late-onset psoriasis. A study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *The British journal of dermatology* 169, 344–350.

- Rukat H., Kielbassa A. M. (2004):** Der Parodontale Screening-Index (PSI) - Eine Möglichkeit zur parodontalen Frühdiagnostik. *Zahnärztl Welt* 113, 271–275.
- Schätzle M., Löe H., Bürgin W., Anerud A., Boysen H., Lang N. P. (2003):** Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *Journal of clinical periodontology* 30, 887–901.
- Sharma A., Raman A., Pradeep A. R. (2015):** Association of chronic periodontitis and psoriasis. Periodontal status with severity of psoriasis. *Oral diseases* 21, 314–319.
- Sigurdardottir S. L., Thorleifsdottir R. H., Valdimarsson H., Johnston A. (2013):** The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *The British journal of dermatology* 168, 237–242.
- Skudutyte-Rysstad R., Slevolden E. M., Hansen B. F., Sandvik L., Preus H. R. (2014):** Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC oral health* 14, 139.
- Socransky S. S., Haffajee A. D. (1991):** Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases. A critical assessment. *Journal of periodontal research* 26, 195–212.
- Stuart P. E., Nair R. P., Tsoi L. C., Tejasvi T., Das S., Kang H. M. et al. (2015):** Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *American journal of human genetics* 97, 816–836.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., van Voorhees A. S., Gelfand J. M. (2017):** Psoriasis and comorbid diseases. *Epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology* 76, 377–390.
- Taylor G. W., Burt B. A., Becker M. P., Genco R. J., Shlossman M., Knowler W. C., Pettitt D. J. (1996):** Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology* 67, 1085–1093.
- Tonetti M. S., Eickholz P., Loos B. G., Papapanou P., van der Velden U., Armitage G. et al. (2015):** Principles in prevention of periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology* 42 Suppl 16, 5-11.

- Tonetti M. S., Greenwell H., Kornman K. S. (2018):** Staging and grading of periodontitis. Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of clinical periodontology* 45 Suppl 20, 149-161.
- Tsankov N., Angelova I., Kazandjieva J. (2000):** Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *American journal of clinical dermatology* 1, 159–165.
- Ucan Yarkac F., Ogrum A., Gokturk O. (2020):** Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis. A randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology* 47, 193–201.
- Unprasert P., Wijarnpreecha K., Wetter D. A. (2017):** Periodontitis and risk of psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 5, 857–862.
- Wang T., Yu L., Xu C., Pan K., Mo M., Duan M. et al. (2018):** Chronic fatigue syndrome patients have alterations in their oral microbiome composition and function. *PLoS one* 13, e0203503.
- Wang Y., Naumann U., Wright S. T., Warton D. I. (2012):** mvabund - an R package for model-based analysis of multivariate abundance data. *Methods in Ecology and Evolution* 3, 471–474.
- Weber T. (2017):** *Memorix Zahnmedizin*. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 357-396.
- Woeste S., Graetz C., Gerdes S., Mrowietz U. (2019):** Oral Health in Patients with Psoriasis-A Prospective Study. *The Journal of investigative dermatology* 139, 1237–1244.
- Wolf P., Weger W., Legat F., Painsi C., Saxinger W., Müllegger R. et al. (2018):** Lebensqualität und Behandlungsziele bei Psoriasis aus Patientensicht. Ergebnisse eines österreichweiten Querschnitt-Survey. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 16, 981–991.
- WHO (2000):** Obesity. Preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. Genf, 5–15.
- WHO (2013):** Health Surveys. Basic Methods. World Health Organization. 5. Auflage, Genf, 35-56

## 7. Anhang

Psorias_PA_2015	Probanden-Nr.: _____	Datum: ____ / ____ / ____ TT    MM    JJ
-----------------	----------------------	---------------------------------------------

### Allgemeine Anamnese:

Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

Geschlecht: \_\_\_\_\_

Rauchen: \_\_\_\_\_ Ja / \_\_\_\_\_ Nein

Wenn Ja, wie viele Zigaretten aktuell/Tag: \_\_\_\_\_

Wieviele „packyears“: \_\_\_\_\_

(„Packyears“: Anzahl der Jahre als Raucher multipliziert mit der durchschnittlichen Anzahl von Packungen pro Tag)

Regel. Alkoholkonsum: \_\_\_\_\_ Ja / \_\_\_\_\_ Nein

Wieviel: \_\_\_\_\_

Gewicht in kg: \_\_\_\_\_ Größe in m: \_\_\_\_\_

BMI [Körpergewicht : (Körpergröße in m)<sup>2</sup>]: \_\_\_\_\_

Vorerkrankungen:

Dauermedikation:

Allergien:

Notizen:

**Abbildung 9:** Allgemeine Anamnese

Psorias_PA_2015	Probanden-Nr.:	Datum: <u>   </u> / <u>   </u> / <u>   </u> TT MM JJ
-----------------	----------------	---------------------------------------------------------

### Zahnärztliche Anamnese

	Bitte ankreuzen	
	Ja	Nein
1. Haben Sie Probleme an den Zähnen oder Zahnfleisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wo? _____		
2. Ist Ihre Kaufähigkeit beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Empfinden Sie das Aussehen Ihrer Zähne als Problem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Haben Sie Schmerzen oder Spannungsgefühl im Kiefergelenk oder Gesichtsbereich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Leiden Sie unter chronischen Kopf-, Hals- oder Schulterschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Leiden Sie unter Mundgeruch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Haben Sie häufig Zahnschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Würden Sie sich als Angstpatient bezeichnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sehen Sie einen Zusammenhang zwischen Problemen mit Ihren Zähnen und der Stärke der Hauterkrankung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wie oft im Jahr gehen Sie zum Zahnarzt? _____		
11. Welche Art von Zahnbürsten benutzen Sie? (manuell/ elektrisch) _____		
12. Wie oft putzen Sie ihre Zähne pro Tag? _____		
13. Benutzen Sie Hilfsmittel zur Interdentalraumpflege? (Z.B. Interdentalraumbürstchen/ Zahnseide) Welche? _____		

**Abbildung 10:** Zahnärztliche Anamnese

<b>Psorias_PA_2015</b>	<b>Probanden-Nr.:</b> _____	<b>Datum:</b> ___ / ___ / ___ TT MM JJ
------------------------	--------------------------------	-------------------------------------------

### Fragebogen zur hierarchischen Angsterfassung

Bitte stellen Sie sich die genannten Situationen in Ruhe vor. Dann kreuzen Sie bitte Ihre entsprechende Empfindung auf dem Fragebogen an.

	entspannt (1)	unruhig (2)	angespannt (3)	ängstlich (4)	krank vor Angst (5)
Wie fühlen Sie sich bei dem Gedanken, Sie müssten morgen zum Zahnarzt?					
Sie sitzen im Wartezimmer und warten darauf, aufgerufen zu werden. Wie fühlen Sie sich?					
Stellen Sie sich vor, Sie betreten das Behandlungszimmer und riechen den typischen Geruch.					
Sie liegen auf dem Behandlungsstuhl und der Zahnarzt betritt das Zimmer.					
Zusammen schauen Sie sich die Röntgenaufnahmen an und besprechen, was zu tun ist.					
Wie fühlen Sie sich, wenn man Ihnen erklärt, dass jetzt gleich Zahnstein entfernt wird?					
Er erklärt Ihnen, dass Sie eine Karies haben und dass er diese jetzt behandeln will.					
Er verändert die Stellung des Stuhles und bereitet eine Spritze vor.					
Stellen Sie sich vor, Sie hören das typische Geräusch eines Bohrers, wie fühlen Sie sich?					
Der Zahnarzt erklärt Ihnen, dass die Karies zu tief ist und der Zahn entfernt werden muss.					
Ein Weisheitszahn soll bei Ihnen entfernt werden, die Spritze wurde bereits gesetzt. Der Zahnarzt nimmt das Skalpell auf.					

1) Quelle: Jöhren, 1999

**Abbildung 11:** Fragebogen zur hierarchischen Angsterfassung

Psoriasis_PA_2015	Probanden-Nr.:	Datum: <u>    </u> / <u>    </u> / <u>    </u> TT MM JJ
-------------------	----------------	------------------------------------------------------------

**Bisherige Psoriasis Therapien:** (Dauer der Anwendung, Verträglichkeit, Ansprechen u. a.)

**Topisch:**

Kortikosteroide  Ja /  Nein

Vitamin D<sub>3</sub> Analoga  Ja /  Nein

Sonstiges  Ja /  Nein

**Systemisch:**

Fumaderm  Ja /  Nein

MTX  Ja /  Nein

Ciclosporin A  Ja /  Nein

Retinoide  Ja /  Nein

Biologics  Ja /  Nein

Sonstiges  Ja /  Nein

**UV-Therapie:**

UVB  Ja /  Nein

Orale PUVA  Ja /  Nein

Bade PUVA  Ja /  Nein

**Abbildung 12:** Bisherige Psoriasis Therapien

Psoriasis_PA_2015	Probanden-Nr.:	Datum: ___ / ___ / ___ TT MM JJ
-------------------	----------------	------------------------------------

Psoriasis-Erfassungsbogen

Erstbesuch von:

Datum:

Patientenaufkleber

Erstdiagnose der Psoriasis: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Form der Psoriasis: Ps. vulgaris \_\_, Ps. guttata \_\_, Ps. pustulosa \_\_, andere \_\_\_\_\_

Familienanamnese: \_\_Ja / \_\_Nein Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Nagelbeteiligung: \_\_Ja / \_\_Nein Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Tonsillektomie: \_\_Ja / \_\_Nein Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Gelenkbeteiligung: \_\_Ja / \_\_Nein Wenn Ja: ED Pso-Arthritis: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Wenn Ja: Ausprägung: 0=keine 1=gering 2=mittel 3=stark 4=sehr stark

**PASI:**

Wert	0	1	2	3	4	5	6
Erythem, Infiltration, Desquamation	kein	gering	mittel	stark	sehr stark	/	
betroffene Fläche	0	1 – 9	10 – 29	30 – 49	50 – 69		

	Kopf	Rumpf	Arme	Beine	PASI
Fläche (Hände)					
X Faktor	10	3,33	5	2,5	
% der Region					
<b>BSA (Summe der „Hände“ aus Zeile 1)</b>					
=					
Erythem					
Infiltration					
Desquamation					
Summe					
x Fläche					
Ergebnis					
	x 0,1 =	x 0,3 =	x 0,2 =	x 0,4 =	
Gesamtergebnis	+	+	+	=	

DLQI: \_\_\_\_\_

Juckreiz: \_\_\_\_\_ 0=keine 1=gering 2=mittel 3=stark 4=sehr stark

**Abbildung 13:** Psoriasis-Erfassungsbogen



**Tabelle 22:** Ergebnisse der ST von Fall- und Kontrollgruppe

ST		Fallgruppe	Kontrollgruppe
<b>Gesamt</b>	Mittelwert	3,71 mm	4,15 mm
	Maximalwert	10 mm	15 mm
	Standardabweichung	0,42	0,71
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,003	0,006
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,009	
<b>Frontzähne</b>	Mittelwert	3,59 mm	3,67 mm
	Maximalwert	10 mm	13 mm
	Standardabweichung	0,54 mm	0,82
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,005	0,540
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,782	
<b>Prämolaren</b>	Mittelwert	3,69 mm	4,2 mm
	Maximalwert	10 mm	15 mm
	Standardabweichung	0,39 mm	0,92
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,007	0,015
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,034	
<b>Molaren</b>	Mittelwert	3,91 mm	4,96 mm
	Maximalwert	10 mm	14 mm
	Standardabweichung	0,55	0,84
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,327	0,027
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	< 0,001	
<b>Anzahl der Zähne mit ST ≥ 6 mm</b>	Mittelwert	13,38 mm	14,29 mm
	Maximalwert	18	27
	Standardabweichung	2,27	4,08
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,001	< 0,001
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,995	
<b>Anzahl der Taschen mit ST &gt; 6 mm</b>	Mittelwert	22,45	35,09
	Maximalwert	46	110
	Standardabweichung	11	14
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,005	< 0,001
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,003	

**Tabelle 23:** Ergebnisse des AV von Fall- und Kontrollgruppe

AV		Fallgruppe	Kontrollgruppe
<b>Gesamt</b>	Mittelwert	3,93 mm	4,75 mm
	Maximalwert	12 mm	17 mm
	Standardabweichung	0,44	0,92
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,051	0,185
	p-Wert (T-Test unabhängige Stichproben)	< 0,001	
<b>Frontzähne</b>	Mittelwert	3,89 mm	4,3 mm
	Maximalwert	12 mm	16 mm
	Standardabweichung	0,65	1,16
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,022	0,237
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	0,177	
<b>Prämolaren</b>	Mittelwert	3,88 mm	4,83 mm
	Maximalwert	10 mm	17 mm
	Standardabweichung	0,39	1,23
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	0,045	0,001
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	< 0,001	
<b>Molaren</b>	Mittelwert	3,96 mm	5,76 mm
	Maximalwert	11 mm	16 mm
	Standardabweichung	0,81	1,15
	Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	< 0,001	0,740
	p-Wert (Mann Whitney-U-Test)	< 0,001	

## 8. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz, Direktor der Abteilung Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bedanken, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte.

Sehr herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz, Leiter des Psoriasis-Zentrums der Universitätsklinik Kiel, der mir das Thema meiner Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat und mir mit viel Vertrauen und Unterstützung stets zur Seite stand. Weiter danke ich ganz besonders Herrn PD Dr. med. dent. Christian Graetz, Oberarzt an der Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die großartige Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andre Franke, Herrn Dr. rer. nat. Malte Christoph Rühlemann und Frau Dr. oec. troph. Femke-Anouska Heinsen-Groth für die Auswertung der mikrobiologischen Proben.

Für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung während der praktischen Phase dieser Arbeit danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Psoriasis-Zentrums sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universitätsklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie Kiel.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern Marlies und Ferdinand Hofmann und meinem Mann Joram Brune für die fortwährende liebevolle Unterstützung aussprechen.

## 9. Lebenslauf

Dieser Abschnitt enthält persönliche Daten und ist nicht Bestandteil der Online Veröffentlichung.

### Wissenschaftliche Poster-Publikation

26th EADV Congress, Genf, September 2017 (Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology) Hofmann K., Graetz C., Rühlemann M., Heinsen F., Franke A., Mrowietz U. (Kiel, Germany): *The microbiome of the gingival crevice in chronic periodontitis differs significantly in psoriasis patients compared to non-psoriatic individuals*