

**Kombinierte Gewebespektrometrie- und  
Laser-Doppler-Messungen bei parodontal erkrankten  
Zähnen sowie bei Abheilungsvorgängen nach Extraktionen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Nadja Ciper geb. Burgmer**  
aus Bergisch Gladbach  
2016

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Werner Götz
2. Gutachter: PD Dr. med. Sebastian Rogenhofer

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.04.2016

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie, Zentrum für Zahn-, Mund- und  
Kieferheilkunde der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. dent. Andreas Jäger

Meinem Bruder Dr. Pascal Burgmer gewidmet



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
1.1 Parodontitis und Risikofaktoren für Parodontitis.....	11
1.2 Wundheilung.....	22
1.2.1 Wundheilung im Bereich des Knochens.....	25
1.2.2 Wundheilung im Rahmen der Extraktion.....	25
1.3 Wundheilungsstörung im Rahmen der Extraktion und Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen.....	27
1.4 Intraorale Messmethoden zur Erfassung der Sauerstoffsättigung und des Blutflusses im Gewebe.....	31
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	35
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>37</b>
2.1 Das O2C-Messgerät.....	37
2.2 Patientenkollektiv.....	40
2.3 Versuchsablauf.....	41
2.4 Vorversuche.....	45
2.5 Versuchsdurchführung: Patientenstudie.....	46
2.6 Datenerfassung und Statistik.....	49
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>50</b>
3.1 Hauptfragestellungen.....	50
3.2 Nebenfragestellungen.....	67
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>70</b>
4.1 Bewertung der Messmethode.....	70
4.2 Bewertung der Ergebnisse.....	72
4.3 Klinische Schlussfolgerung und Ausblick.....	77

<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>80</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>82</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>110</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AGE	advanced glycation endproducts
AU	arbitrary units
BMI	body mass index
BMP	bone morphogenic protein
BOP	bleeding on probing
CI	Konfidenzintervall
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
LA	Lokalanästhesie
LPS	Lipopolysaccharid
M	arithmetisches Mittel
N	Newton
O2C	oxygen to see
OP	Operation
p.e.	post extractionem

PGE-2	Prostaglandin E2
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
ROS	reactive oxygen species
rHb	relative Hämoglobinkonzentration
SD	Standardabweichung
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
ST	Sondierungstiefe
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha



## 1. Einleitung

„Sauerstoff ist der Spender des Lebens“

(Prof. Warburg, Nobelpreisträger)

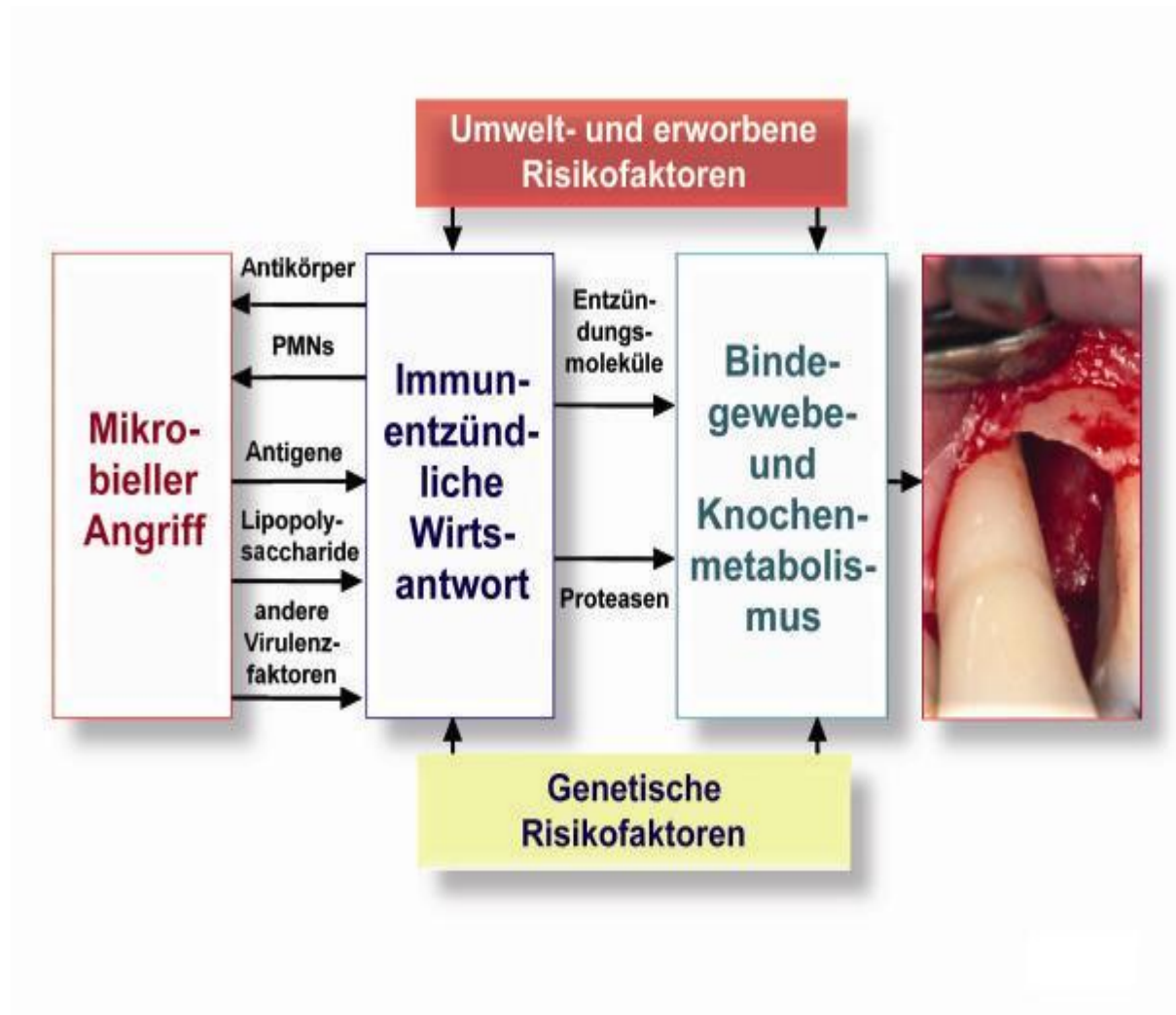
Sauerstoff ist für alle Stoffwechselfvorgänge in unserem Körper unverzichtbar, aus ihm gewinnt der Körper seine Energie (Carlier et al., 2015; Doenecke et al., 2005; Taylor, 2008). Sauerstoff dient ebenfalls der Regeneration der Körperzellen (Jež et al., 2015). Wenn zu wenig Sauerstoff zu den Körperzellen transportiert wird, führt dies zu einer gestörten Regeneration (Helmers et al., 2014).

Sauerstoff spielt damit auch eine große Rolle im Zuge der Wundheilung (Grassmann et al., 2015; Sen, 2009). Die wesentlichen Reaktionen der Wundheilung (Infektabwehr, Kollagensynthese, Neubildung von Gefäßen, Reepithelialisierung) unterliegen einer sauerstoffabhängigen Kinetik, eine ausreichende Perfusion und Oxygenierung ist somit essentiell für eine erfolgreiche Wundheilung (Beckert und Königsrainer, 2009; Carlier et al., 2015). Erkrankungen, die zu einer mangelhaften Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff führen (Gewebehypoxie), sind unter anderem ein vorliegender Diabetes mellitus und ein Nikotinabusus. Diese beeinflussen daher auch die Wundheilungsprozesse negativ (Guo und DiPietro, 2010; Sen, 2009). Im intraoralen Bereich ist eine vorliegende Parodontitis aufgrund ihrer entzündlichen Komponente ebenfalls mit einer Gewebehypoxie assoziiert (Gölz et al., 2015; Plagmann, 1998).

Die im Jahr 2005 in Deutschland durchgeführte Mundgesundheitsstudie DMS 4 zeigte, dass 52,7% der Erwachsenen unter mittelschweren und 20,5% sogar unter schweren Formen der Parodontitis leiden. Demnach kann man die Parodontitis heute als Volkskrankheit bezeichnen, denn sie ist für Patienten ab dem 50. Lebensjahr die häufigste Ursache für Zahnverlust (Michaelis und Schiffner, 2006).

Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Sie wird durch parodontalpathogene Mikroorganismen verursacht und durch genetische und Umweltfaktoren beeinflusst (Genco, 1996; Gölz et al., 2015; Page und Kornman, 1997) (Abb. 1). Zu diesen Risikofaktoren zählen unter anderem Rauchen und Diabetes mellitus (Gölz et al.,

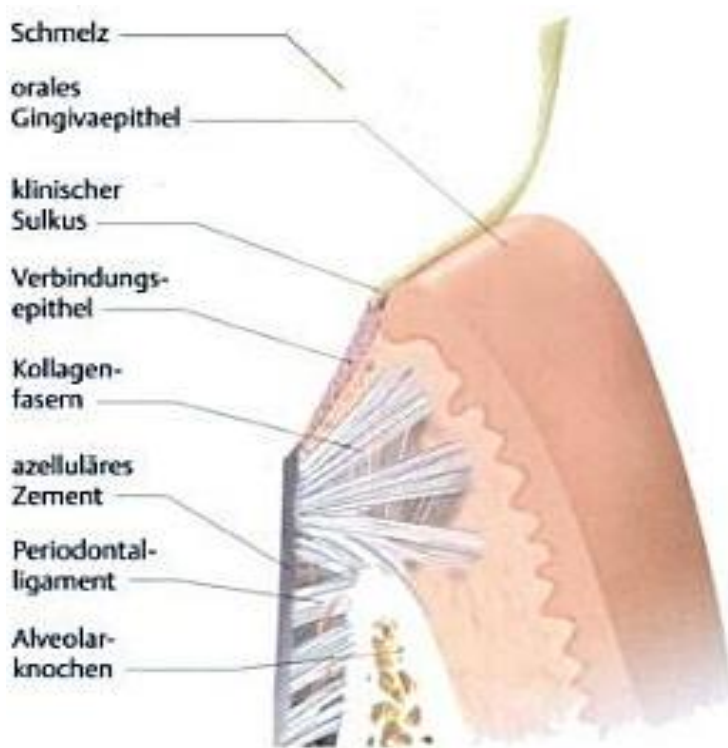
2015; Page und Beck, 1997). Diese Faktoren erhöhen die durch die Parodontitis entstehende Gewebhypoxie zusätzlich und führen demzufolge zu erheblich schlechteren Wundheilungsvoraussetzungen (Guo und DiPietro, 2010).



**Abb. 1:** Ätiopathogenese der Parodontitis (modifiziert nach Page und Kornman, 1997).

## 1.1 Parodontitis und Risikofaktoren für Parodontitis

Zu den am weitesten verbreiteten intraoralen Erkrankungen kann man heutzutage die Parodontitis zählen (Khan et al., 2015; Plagmann, 1998). Der Begriff Parodontitis bezeichnet eine chronisch bakterielle Entzündung des Zahnhalteapparates, des Parodontiums, bestehend aus Gingiva, Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen (Gängler et al., 2005) (Abb. 2).



**Abb. 2:** Zahnhalteapparat (Gängler und Arnold, 2005).

Eine Gingivitis geht hierbei fast immer einer Parodontitis voraus (Preshaw, 2015; Vassel, 2002). Eine Gingivitis entwickelt sich durch mangelhafte Mundhygiene innerhalb von zwei bis drei Wochen durch ungestörte Plaqueakkumulation (Axelsson, 2014). Infolge der eintretenden Entzündung lässt sich eine Rötung und Schwellung der Gingiva beobachten. Durch Fortbestehen der Entzündung kann sich nun eine

Parodontitis entwickeln, bei der es zusätzlich zu einem Attachmentverlust mit der Zerstörung des Bindegewebeapparates und des Knochens bis hin zum Zahnverlust kommen kann (Gonçalves et al., 2015; Kinane, 2001; Müller, 2001).

Im Jahre 1976 wurde der Verlauf einer Gingivitis bis hin zur Parodontitis in vier Stadien eingeteilt (Page und Schroeder, 1976) (Abb. 3).

Die *initiale Läsion* entwickelt sich nach zwei bis vier Tagen Plaqueablagerung auf der Zahnoberfläche durch schlechte Mundhygienemaßnahmen aus einer klinisch gesunden Gingiva. Es zeigt sich eine erhöhte Permeabilität der Arteriolen, Kapillaren und Venolen infolge einer Dilatation dieser Gefäße. Der Blutfluss und die Sulkusflüssigkeit nehmen zu, was zu einer entzündlich-ödematösen Schwellung der Gingiva führt. Daraufhin wandern neutrophile Granulozyten in das Saumepithel und den Sulkus ein. Es kommt zu einer Auflockerung des oberen Anteils des Saumepithels, wodurch ein subgingivaler Raum entsteht, in den die Plaque eindringen kann. Das perivaskuläre Kollagen wird abgebaut.

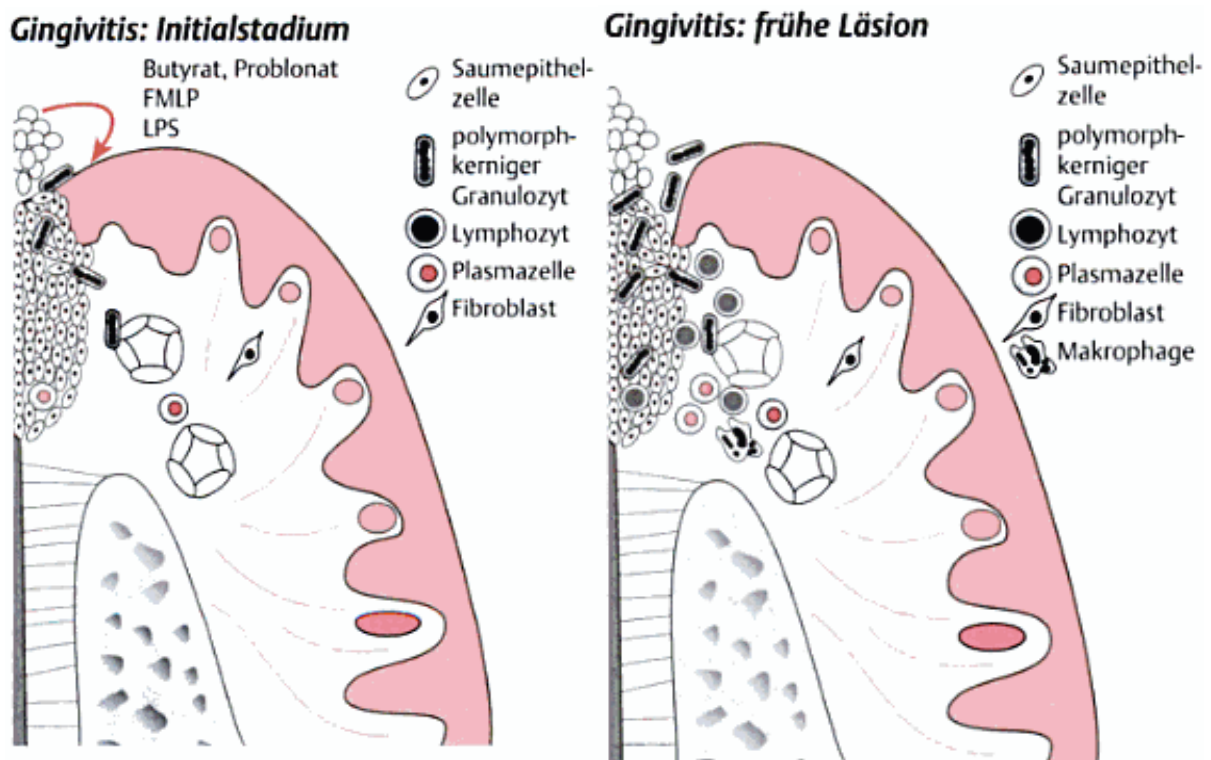
Die *initiale Läsion* gilt nach neueren Erkenntnissen nicht mehr als Frühstadium der Parodontitis, sondern als physiologische Antwort des Immunsystems auf die bei jedem Menschen in geringen Mengen vorhandene Plaque (Rateitschak und Wolf, 2003).

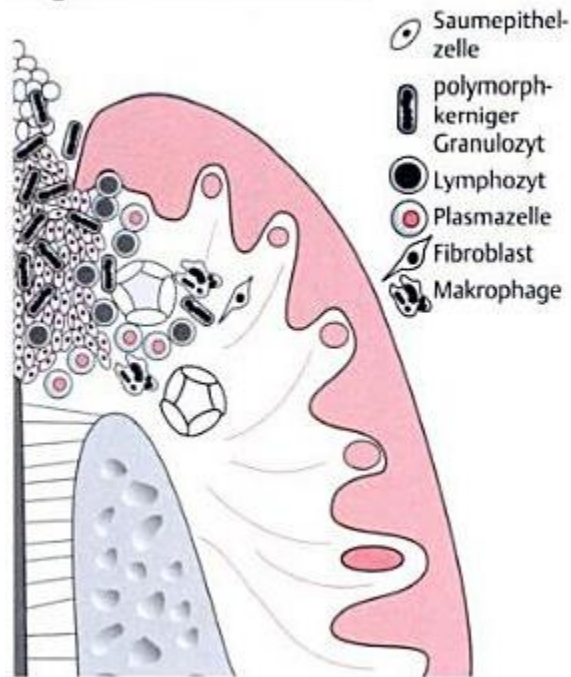
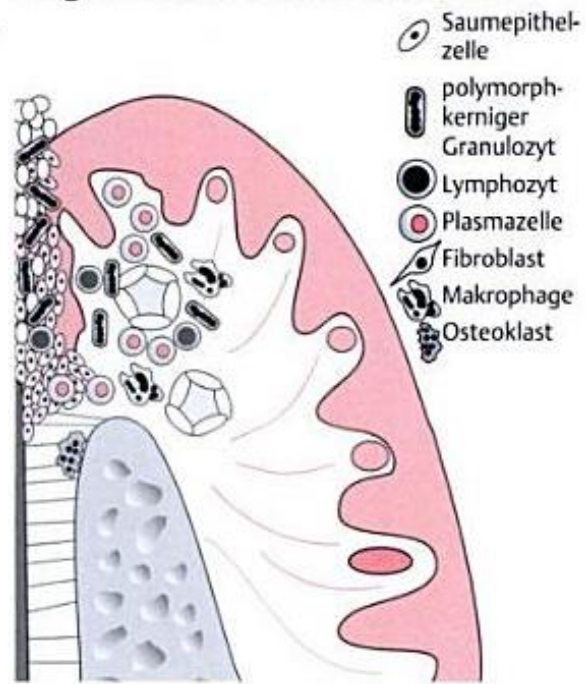
Die *frühe Läsion* entwickelt sich bei unverändert schlechter Mundhygiene innerhalb von 14 Tagen. In diesem Stadium zeigt sich eine Ansammlung von Lymphozyten. Es kommt zu zytopathischen Veränderungen der ortsständigen Fibroblasten bis hin zu deren Zelltod und Beseitigung (Phagozytose), um Platz für die einwandernden Leukozyten zu schaffen. Der Kollagenverlust schreitet weiter voran. Die Basalzellen des Saum- und Sulkusepithels proliferieren als Versuch des Körpers, eine Barriere gegen die Plaque zu errichten.

Die *etablierte Läsion* schließt sich innerhalb weniger Wochen an und ist wie beide vorangegangene Stadien bei optimaler Mundhygiene noch vollständig reversibel. In dieser Phase dominieren B-Lymphozyten, des Weiteren finden sich extravaskuläre

Immunglobuline im Bindegewebe und im Saumepithel. Das Saumepithel beginnt nach apikal und lateral zu proliferieren, wodurch sich der subgingivale Raum, also die parodontale Tasche, vertieft.

Die folgende *fortgeschrittene Läsion* führt durch alleinige Mundhygienemaßnahmen nicht mehr zur gesunden Gingiva zurück, es dominieren nun irreversible destruktive Prozesse, die sich auf den Alveolarknochen und das Desmodont ausdehnen. Es kommt zu einem weiteren Kollagenverlust mit gleichzeitigem Knochenabbau. Die entstandene Tasche dient nun als Schlupfwinkel und Reservoir für opportunistische pathogene Bakterien, welche die Parodontitis weiter unterhalten (Gängler et al., 2005; Hellwig et al., 2003; Kinane, 2001; Müller, 2001; Page und Schroeder, 1976; Plagmann, 1998; Seymour et al., 1983; Wolf et al., 2012).



**Gingivitis: etablierte Läsion****Fortgeschrittene Läsion: Parodontitis**

**Abb. 3:** Entwicklungsstadien der Parodontitis (Müller, 2001).

In der Mundhöhle kommen ca. 600 verschiedene Bakterienspezies vor, von denen jedoch nur eine geringe Anzahl entscheidend für die Entstehung einer Parodontitis ist. *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* und *Aggregatibacter actinomycetem comitans* sind typische Bakterien, die mit einer Parodontitis assoziiert sind (Moore und Moore, 1994; Silva et al., 2015). Diese Bakterien bevorzugen Lebensräume, die einen niedrigen Sauerstoffpartialdruck aufweisen, wie es im Bereich der parodontalen Tasche der Fall ist. Es handelt sich bei diesen Bakterien um anaerobe, gramnegative Bakterien, die im Zuge ihres Stoffwechsels eine Reihe zytotoxischer Substanzen und proteolytischer Enzyme ausscheiden, welche die Zerstörung des Zahnhaltapparates weiter vorantreiben. Gemäß der ökologischen Plaquehypothese nach Marsh baut sich so ein Teufelskreis auf: aufgrund der zunehmenden Taschentiefen und Entzündung nimmt die Sulkusflussrate zu und der Sauerstoffgehalt in der Umgebung ab, was zu einer verbesserten Nährstoffversorgung der Bakterien führt und in Folge

dessen zur stetigen Bakterienzunahme (Hellwig et al., 2003; Silva et al., 2015; Wolf et al., 2012).

Neben dieser direkten Gewebedestruktion durch parodontalpathogene Keime bzw. deren Produkte tragen vor allem immunpathologische Wirtsreaktionen zur Destruktion des Parodonts bei. Die Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus lassen sich in eine unspezifische und eine spezifische Immunabwehr einteilen.

Die *unspezifische Abwehr* setzt sich aus einer zellulären Komponente, bestehend aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN-Granulozyten), Monozyten/Makrophagen sowie natürlichen Killerzellen und einer humoralen Komponente, bestehend aus dem Komplementsystem und Akute-Phase-Proteinen, zusammen. Polymorphkernige Leukozyten sind im parodontalen Sulkus die vorherrschenden Zellen. Aufgrund chemotaktischer Stimuli der dentalen Plaque und der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße wandern sie vom Blut in den Sulkus ein und phagozytieren und zerstören Bakterien mithilfe ihrer Enzyme, was jedoch gleichzeitig auch zum eigenen Zelltod führt, verbunden mit einer Zerstörung der umgebenden Gewebe, vor allem des Kollagens. Das Komplementsystem besteht aus einem Komplex von 17 verschiedenen Proteinen, die unter anderem die Gefäßpermeabilität erhöhen, die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten auslösen, die Phagozytose von Bakterien erleichtern und letztendlich die Lyse von gramnegativen Bakterien hervorrufen (Hellwig et al., 2003; Plagmann, 1998; Silva et al., 2015; Wolf et al., 2012).

Die *spezifische Abwehr* lässt sich in ein humorales und zelluläres System unterteilen und ist für die Feinregulierung der Abwehr zuständig. Lymphozyten sind hier die Schlüsselzellen. Es werden B- und T-Lymphozyten unterschieden. Nach Antigenkontakt reifen B-Lymphozyten als Teil des humoralen Systems zu Plasmazellen heran und produzieren spezifische Antikörper, die Immunglobuline. Diese besitzen verschiedene Aufgaben, sie bewirken eine Aggregation der Bakterien, verhindern deren Anheftung an das Epithel, führen zusammen mit dem Komplementsystem zu einer Bakteriolyse und vermitteln den polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten die Phagozytose. Für die zellvermittelte Immunreaktion

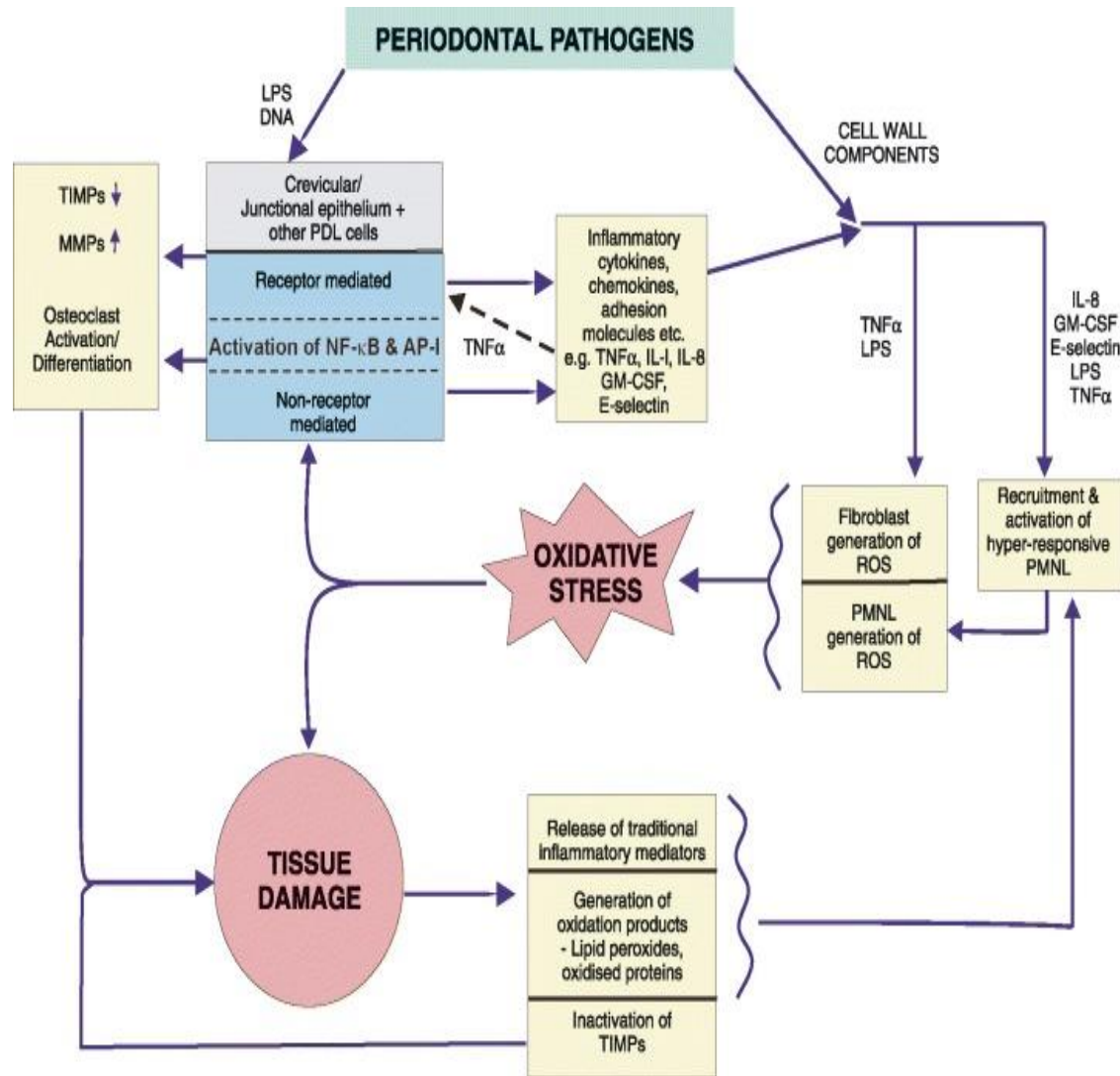
sind die T-Lymphozyten verantwortlich. Durch Antigenkontakt aktivierte T-Lymphozyten schütten Lymphokine aus, die unter anderem der Chemotaxis von Makrophagen und polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten sowie der Regulation der Antikörperproduktion von B-Lymphozyten, der Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese dienen und zur Aktivierung von Osteoklasten und unspezifischen Zytolyse von Wirtszellen führen (Hellwig et al., 2003; Plagmann, 1998; Silva et al., 2015; Wolf et al., 2012).

Aufgrund des hohen metabolischen Bedarfs der einwandernden Immunzellen im Rahmen einer Parodontitis entsteht eine Gewebhypoxie. Es zeigt sich eine verringerte Sauerstoffversorgung des entzündeten Gewebes (Gölz et al., 2015; Taylor, 2008). Ebenso führen die schnell proliferierenden Mikroorganismen zu hypoxischen Zuständen, da sie den nur reduziert bereitstehenden Sauerstoff rasch verbrauchen (Eltzschig und Carmeliet, 2011) (Abb. 4).

Ein effektiv arbeitendes Immunsystem schützt den Körper in der Regel wirksam gegen aggressive Bakterien der Mundhöhle. Jede Störung in den natürlichen Abwehrmechanismen kann jedoch zu einer starken Zunahme bakterieller Plaque am Zahn und damit zu einer schädlichen Entzündungsreaktion führen (Graf, 2001). Parodontitis kann somit nicht als isolierte Erkrankung betrachtet werden, es handelt sich vielmehr um einen Symptomkomplex, der mit bestimmten Risiken vergesellschaftet ist (Genco et al., 1996; Nakagawa et al., 1996; Stoykova et al., 2014).

Parodontalpathogene Mikroorganismen stellen eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Entstehung einer Parodontitis dar, zusätzliche exogene und endogene Faktoren gehören zu den Kofaktoren für die Entstehung und Progression einer Parodontitis, dazu gehören unter anderen der Diabetes mellitus und das Rauchen (Deschner und Jepsen, 2008; Harnack et al., 2007; Kinane, 2001; Nunn, 2003; Salvi et al., 2008; Stoykova et al., 2014; Vasel, 2002). Johnson erkannte schon 1989, dass es ein großer Durchbruch sei, Risiko-Gruppen für die Entwicklung einer Parodontitis zu identifizieren (Johnson, 1989).





**Abb. 4:** Zentrale Rolle von ROS (reactive oxygen species) bei der Entstehung von chronischen Entzündungen und Gewebeschäden in Reaktion auf Parodontalpathogene (Chapple und Matthews, 2007).

Raucher haben ein deutlich höheres Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken als Nichtraucher. Die Parodontitis schreitet hier schneller und mit vermehrtem Knochenabbau voran (Hellwig et al., 2003; Paulander et al., 2004; Saxer et al., 2007; Teughels et al., 2005; Van Winkelhoff et al., 2001 ). Dies zeigte auch die Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie aus dem Jahr 2006 (Michaelis und Schiffner, 2006). Zahlreiche weitere Studien belegen die starke Assoziation von Parodontitis und Tabakkonsum (Albander et al., 2000; Arno et al., 1958; Bergström, 1989; Gelsky, 1999; Grossi et al., 1995; Haber et al., 1993; Heitz-Mayfield, 2005; Ismail et al., 1983; Martinez-Canut et al., 1995). Das Ausmaß der parodontalen Schädigung scheint hierbei dosisabhängig zu sein (Albander, 2002; Bolin et al., 1993; Teughels et al., 2005; Walter et al., 2007). Auch bei optimaler Mundhygiene besteht bei Rauchern ein höheres Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken (Bergström und Eliasson, 1987; Natto et al., 2005). Die Odds-Ratio für die Entwicklung einer Parodontitis durch regelmäßigen Tabakkonsum reichen von 3,25 für gelegentliche Raucher, bis zu 7,28 für starke Raucher (Grossi et al., 1994 und 1995). Mit Odds-Ratio wird die Auswirkung einer Exposition gegenüber einem Risikofaktor geschätzt, das Maß gibt an, wie viel häufiger das Erkrankungsrisiko ist (Nunn, 2003). Eine Analyse der mikrobiellen Zusammensetzung der im Zuge einer Parodontitis entstandenen Zahnfleischtaschen ergab bei Rauchern keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Sulkusflüssigkeit bei Nichtrauchern (Hanioka et al., 2000; Martinez-Canut et al., 1995).

Die klinischen Zeichen einer Parodontitis sind bei Rauchern maskiert, da es zu einer Hyperkeratose und Fibrose der Gingiva kommt, wodurch weniger Rötung und Schwellung festzustellen sind. Zudem kommt es durch die vasokonstriktorische Wirkung des Nikotins seltener zu Blutungen im Rahmen der Parodontitis (Hanioka et al., 2000; Mirbod et al., 2001; Müller et al., 2002; Persson et al., 1999; Salvi et al., 1997; Saxer et al., 2007).

Rauchen führt zu einer Verengung der Blutgefäße, daraus resultiert eine schlechtere Durchblutung im gesamten Körper und damit auch in der Mundhöhle (Grossi et al., 1994; Hanioka et al., 2000). Verantwortlich für die schlechtere Durchblutung sind Inhaltsstoffe im Tabak, wie zum Beispiel das Nikotin, die zu Plaquebildungen in den

Gefäßen führen und einen vasokonstriktorisches Effekt aufweisen (Mullally et al., 1999). Infolgedessen gelangen weniger Abwehrzellen in den Bereich bestehender Zahnfleischtaschen, und Bakterien können somit eine intensivere Destruktion des Zahnhalteapparates verursachen. Die Gingiva wird zudem nicht mehr ausreichend mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt (Albänder, 2002). Zellen sterben infolgedessen ab und bilden so einen Nährboden für weitere Bakterien.

Zusätzlich werden Abwehrzellen des Körpers, vor allem die neutrophilen Granulozyten, in ihrer Funktion eingeschränkt. Ihre Chemotaxis und Phagozytose ist verringert und sie weisen eine stark erhöhte Apoptoserate auf (Grossi et al., 1994; MacFarlane et al., 1992; Persson et al., 1999). Nikotin verursacht durch seine sympathikomimetischen Eigenschaften einen reduzierten Stoffwechsel in den parodontalen Geweben und die Verbrennungsprodukte verringern die Chemotaxis und Phagozytose der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten. Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Elastase durch die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten, dies führt zu einer Gewebedestruktion im Rahmen der Parodontitis (Persson et al., 2001). Nikotin erhöht zudem die lipopolysaccharidinduzierte Freisetzung von IL-1 $\beta$  und Prostaglandin E<sub>2</sub>, die ihrerseits wiederum zum Abbau des Zahnhalteapparates führen (Payne et al., 1996). Auch eine erhöhte T-Zell-Proliferation könnte für die Entwicklung und das schnellere Voranschreiten der Parodontitis bei Rauchern verantwortlich sein (Loos et al., 2004). Diese Zellen sezernieren verschiedene Mediatoren wie IL-2 und IL-6 und stimulieren darüber die Knochenresorption.

Weiterhin führt Nikotin zu einer Vakuolenbildung in den Fibroblasten, was als Zeichen degenerativer Vorgänge gewertet werden kann. Darüber hinaus inhibiert es die DNA- und Proteinsynthese der Fibroblasten (Saxer et al., 2007).

Aufgrund all dieser Faktoren weisen Raucher mit einer chronischen Parodontitis höhere Taschentiefen, einen höheren Attachmentverlust sowie Zahnverlust auf.

Patienten mit einem Diabetes mellitus haben ebenfalls ein stark erhöhtes Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken (Guzman et al., 2003; Heitz-Mayfield, 2005; Hellwig et al., 2003; Holmstrup et al., 2003; Kinane und Chestnutt, 1997; Lalla, 2007; Mahabadi und Meyle, 2006; Taylor, 2001). Viele klinische Studien zeigen, dass eine Parodontitis bei Diabetes-Patienten stärker ausgeprägt ist und auch schneller voranschreitet als beim gesunden Patienten (Cutler et al., 1999; Mealey und Ocampo, 2007; Preshaw et al., 2007; Salvi et al., 2008; Taylor et al., 1998; Thorstensson und Huguson, 1993). Genco konnte nachweisen, dass das Ausmaß der parodontalen Destruktion mit der Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus korreliert (Genco, 1996; Tervonen und Karjalainen, 1997). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Diabetiker ein 2-3-fach höheres Risiko für das Auftreten einer Parodontitis aufweisen, die Odds-Ratio beträgt hiermit 2-3 (Harnack et al., 2007, Heitz-Mayfield, 2005; Lim et al., 2007). Zahlreiche Pathomechanismen werden diskutiert, die das Auftreten einer Parodontitis bei Diabetes-Patienten begünstigen (Graves et al., 2007; Nishimura et al., 2007). Dazu gehören die gestörte Funktion der polymorphkernigen Leukozyten, Veränderungen im Bereich der Blutgefäße und an Strukturproteinen wie Kollagen sowie die Bildung von glykosylierten Endprodukten (Duarte et al., 2007).

Es bestehen nur geringe Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung des subgingivalen Biofilms zwischen Diabetikern und gesunden Patienten, daher werden als Pathomechanismus für die verstärkte parodontale Destruktion infolge des Diabetes mellitus vor allem eine Störung in der Wirtsabwehr oder im Metabolismus der parodontalen Gewebe infolge des Diabetes angenommen (Deschner und Jepsen, 2008; Lim et al., 2007).

Infolge einer persistierenden Hyperglykämie (Überangebot an Glukose) im Zuge des Diabetes mellitus kommt es zu einer insulinunabhängigen Reaktion von Glukose mit Proteinen (Glykosylierung). Durch das Überangebot der Glukose erfolgt letztendlich eine langsame und irreversible Umwandlung in unphysiologische glykosylierte Endprodukte, den sogenannten AGEs (Advanced Glycation End Products), diese können weder um- noch abgebaut werden (Albandar et al., 2002; King, 2008; Schleicher, 2006). AGE binden an bestimmte Rezeptoren auf Entzündungszellen

wie Makrophagen und Leukozyten, deren Anzahl sowohl bei entzündlichen Prozessen als auch infolge eines Insulinmangels bei Diabetes zunimmt (Christgau, 2001; Hepp und Häring, 2003; Palitzsch und Bollheimer, 2001). Binden AGEs an ihre Rezeptoren, wird die Freisetzung von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 sowie anderen Entzündungsmediatoren aus den jeweiligen Körperzellen verstärkt (Chapple und Matthews, 2007; Lim et al., 2007; Preshaw, 2009; Vlassam et al., 1988; Wolf et al., 2012). TNF- $\alpha$  führt über eine Stimulation der Osteoklasten zu einem vermehrten Knochenabbau (Nishimura et al., 2003). Vlassara und Bucala zeigten, dass über AGEs zahlreiche Proteine, wie zum Beispiel das Kollagen, quervernetzt werden, dadurch kann es zu einer massiven Sklerosierung und Fibrosierung der extrazellulären Matix kommen, sowohl in den Gefäßwänden als auch in den Organen des Körpers (Preshaw, 2009; Salvi et al., 1997; Vlassara und Bucala, 1996). Durch eine Verdickung der Basalmembranen wird der Austausch von Zellen, Sauerstoff und Stoffwechselprodukten in den Geweben gestört (Deschner und Jepsen, 2008; Schleicher, 2006). AGEs führen zudem zur Apoptose (programmierter Zelltod) von Fibroblasten und Osteoklasten. Dadurch wird die Synthese von Kollagen und Knochen gehemmt, was zu einer verminderten Reparaturbereitschaft von zerstörtem Gewebe, zum Beispiel im Zuge einer Parodontitis, führt (Graves et al., 2007; Preshaw, 2009).

Da AGEs weder um- noch abgebaut werden können, erkennt das Immunsystem sie als schädlich an und reagiert mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie IL-6, PGE-2 und TNF- $\alpha$ , was zu einer erhöhten Entzündungsbereitschaft bei Diabetikern führt (Deschner und Jepsen, 2008; Kaur et al., 2009; Takeda et al., 2006).

In einigen Studien konnten bei Diabetikern mikroangiopathische Veränderungen in Gingiva und Alveolarmukosa nachgewiesen werden (Listgarten et al., 1974). Es wird angenommen, dass diese Angiopathien im Bereich der parodontalen Gefäße eine Progression der Parodontitis begünstigen, da sie zu einer schlechteren Durchblutung führen und somit zu einer verminderten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung (Rylander, 1987). Der gesamte Gewebestoffwechsel wird beeinträchtigt und die

Schutzwirkung des Immunsystems eingeschränkt (Willershausen-Zönnchen und Pistorius, 2003).

Zudem wurden bei Diabetikern vermehrt Defekte der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten in Form einer verminderten Phagozytosefähigkeit nachgewiesen (Manouchehr-Pour et al., 1981). Es kommt zu einer gestörten Chemotaxis der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten ins entzündete Gewebe (Cutler et al., 1999; Martin et al., 2001; Viollier und Senn, 1978), dadurch wird das Überleben von Bakterien im gingivalen Sulkus begünstigt und die Zerstörung des Parodonts kann ungehindert voranschreiten (Mealey und Ocampo, 2007).

All diese Mechanismen sind für einen erhöhten Attachmentverlust und das schnellere Fortschreiten einer Parodontitis bei Diabetes-Patienten verantwortlich. Zudem kommt es bei diesen Patientengruppen im Zuge einer Wundsetzung zu einer verzögerten Wundheilung.

## **1.2 Wundheilung**

Unter Wundheilung versteht man alle Vorgänge, die der Vereinigung durchtrennter Gewebe dienen und zum Verschluss dieser Wunde führen (Schubert, 2008). Dabei wird eine Reihe von Reaktionen durchlaufen, die sowohl dem Materialabbau (katabole Phase) als auch dem Materialaufbau (anabole Phase) dienen. Alle Wunden folgen grundsätzlich den gleichen physiologischen, biochemischen und morphologischen Gesetzmäßigkeiten, unterschieden wird lediglich, ob es sich um eine regenerative Wundheilung (vollständige Regeneration) oder um eine reparative Wundheilung (Narbenbildung) handelt. Zur vollständigen Regeneration sind jedoch nur die Gewebe Blut, Knochen, Bindegewebe und Epithel fähig, nur diese Gewebe können verloren gegangenes Gewebe durch gleiches ersetzen, was man als Restitutio ad integrum bezeichnet (Engelhardt, 1998; Piatek und Tautenhahn, 2012; Rechmann, 2002; Schubert, 2008).

Klinisch unterscheidet man eine primäre Wundheilung von einer sekundären Wundheilung.

Eine primäre Wundheilung (*sanatio per primam intentionem*) findet bei Wunden mit glatten Rändern statt, die dicht beieinander liegen oder durch eine Naht angenähert werden können. Zudem muss die Wunde frei von Keimen und Fremdkörpern sein. Die primäre Wundheilung ist nach 6-8 Tagen mit der Epithelialisierung abgeschlossen.

Unter sekundärer Wundheilung (*sanatio per secundam intentionem*) versteht man einen zeitlich verzögerten Wundverschluss aufgrund von nicht adaptierbaren Wundrändern oder einer Infektion der Wunde. Hier findet der Verschluss der Wunde durch Bildung eines Granulationsgewebes im Wundgrund und Epithelialisierung von den Wundrändern her bei gleichzeitiger Wundkontraktion statt (Engelhardt, 1998; Gutwald und Weidekamm, 2003; Piatek und Tautenhahn, 2012; Rechmann, 2002; Schubert, 2008).

Beide Formen der Wundheilung laufen in vier Phasen ab (Abb. 5).

Die *exsudative Phase* wird in den ersten 8 Stunden als Folge jeder Wundsetzung durchlaufen. Aus den verletzten Gefäßen tritt Blut und Plasma aus, der Wunddefekt wird mit dem Wundsekret aus Blut und Lymphe aufgefüllt. Mit dem Einsetzen der Blutgerinnung wird daraufhin die Wundheilung eingeleitet. Die ersten 5-10 Minuten zeigt sich eine durch Gewebshormone ausgelöste Vasokonstriktion. Es folgt eine Vasodilatation, in deren Zuge eine enorme Einwanderung von Thrombozyten und Leukozyten in den Wundspalt stattfindet. Von Thrombozyten ausgeschüttete Wachstumsfaktoren führen zur Chemotaxis (Anlockung) weiterer Zellen der körpereigenen Immunabwehr. Durch Thrombozytenaggregation und Bildung eines Fibrinnetzes im Laufe der Blutgerinnung wird die primäre Blutung gestoppt, es bildet sich ein Blutkoagel aus. Die Blutgefäße erweitern sich nun, was diese durchlässig für weitere Zellen macht. Diese Vasodilatation führt zu einer Hyperämie (erhöhte Durchblutung des Wundbereichs). Durch die Hyperämie zeigen sich die typischen Entzündungszeichen: Rubor = Rötung, Calor = Erwärmung, Tumor = Schwellung, Dolor = Schmerz und Functio laesa = Funktionsstörung des Gewebes.

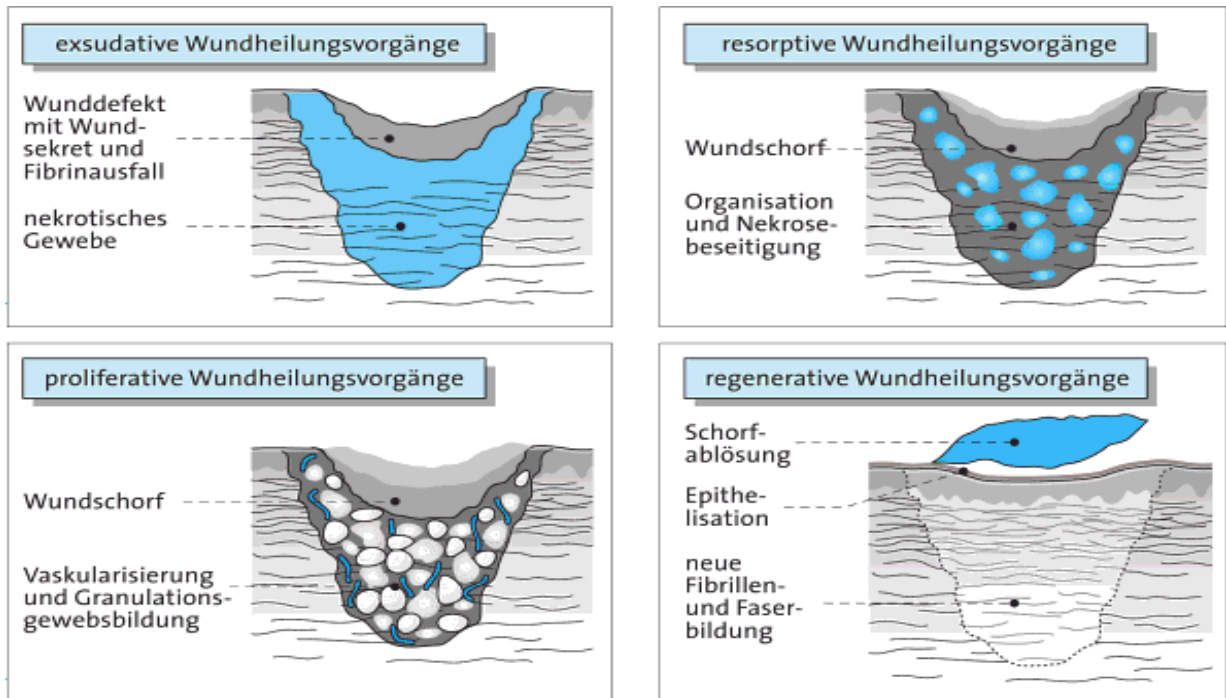
Mit der Einwanderung neutrophiler Granulozyten schließt sich die *resorptive Phase* mit einer Dauer von 1-4 Tagen an. In dieser Zeit findet die Phagozytose (Abbau) von Bakterien und abgestorbener Zellen sowie nekrotischer Wundprodukte statt. Es folgen Lymphozyten und Monozyten, die durch Freisetzung verschiedener Faktoren die Neoangiogenese (Gefäßneubildung) anregen.

Im Weiteren findet die etwa sieben Tage andauernde *proliferative Phase* statt, die durch Fibroblasteneinwanderung, weitere Angiogenese, Kapillarendotheleinsprossung zum Zentrum der Wunde und Epithelialisierung vom Wundrand her gekennzeichnet ist. Fibroblasten bilden ein den Gewebesdefekt ausfüllendes Granulationsgewebe aus, zudem wandeln sie sich in Myofibroblasten um, die eine Wundkontraktion hervorrufen, wodurch sich die Wunde täglich verkleinert. Keratinozyten sorgen derweil für die Reepithelialisierung.

Zuletzt schließt sich ab dem 7.Tag die *reparative Phase* an, in der es zur Wiederherstellung der Gewebekontinuität durch Ausreifung der Kollagenfasern und Abschluss der Epithelialisierung kommt, und die je nach Wunde bis zu mehreren Monaten andauern kann (Eckelt, 2006; Gutwald und Weidekamm, 2003; Piatek und Tautenhahn, 2012; Polimeni et al., 2006; Rechmann, 2002; Schubert, 2008; Smola et al., 2001).

Sauerstoff ist wichtig für den Zellmetabolismus und spielt eine wesentliche Rolle im Zuge der Wundheilung. Er schützt die Wunden vor einer Infektion, leitet die Angiogenese ein, erhöht die Differenzierung der Keratinozyten und deren Migration zur Ausbildung einer neuen Basalmembran, er sorgt für die Reepithelialisierung der Wunde, fördert die Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese (Guo und DiPietro, 2010). Hypoxie ist der Hauptfaktor für die Beeinträchtigung von Angiogenese, Zellbeweglichkeit und der Proteinsynthese (Schubert, 2008).





**Abb. 5:** Wundheilungsphasen (Gutwald und Weidekamm, 2003).

### 1.2.1 Wundheilung im Bereich des Knochens

Da im Falle einer Extraktionswunde auch der Alveolarknochen beteiligt ist, ist hier auch die Knochenheilung im Speziellen von Interesse. Die Knochenheilung wird ebenfalls unterteilt in eine primäre und eine sekundäre Heilung. Eine primäre Knochenheilung findet nur statt, wenn ein lückenloser Kontakt zwischen den Frakturspalten besteht, andernfalls wird die sekundäre Knochenheilung über den Umweg einer Kallusbildung durchlaufen (Schubert, 2008). Beeinflusst wird die Knochenheilung hierbei zusätzlich durch die Durchblutung des Knochens sowie der beteiligten Weichgewebe (Gutwald und Schmelzeisen, 2003).

Im Falle der primären Knochenheilung differenzieren sich Mesenchymzellen zu Osteoklasten und Osteoblasten. Daraufhin bilden Osteoklasten über den Frakturspalt hinweg Kanäle, in die Gefäße und Osteoblasten folgen. Osteoblasten formen nun Osteone aus, die den Frakturspalt direkt überbrücken. Es bildet sich lamellärer Knochen (Gutwald und Schmelzeisen, 2003).

Die sekundäre Knochenheilung folgt prinzipiell den gleichen Vorgängen wie die Weichteilheilung und ist zu einer Restitutio ad integrum in der Lage. Auch hier kommt es zunächst zur Hämatombildung, nachdem sich der interfragmentäre Raum mit Blut gefüllt hat. Daraufhin werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, das Komplementsystem aktiviert und schließlich nekrotische Gewebeanteile abgeräumt. Im Anschluss werden die proliferativen und Differenzierungsvorgänge durch Wachstumsfaktoren, v.a. Bone Morphogenic Proteins (BMPs), gesteuert. Sie sorgen für die Bildung von Knorpel- und Knochenzellen aus pluripotenten Vorstufen und fördern die Angiogenese. Die Kallusbildung wird eingeleitet, in dem das Bruchspalthämatom durch einspritzende Fibroblasten und Kapillarbildung organisiert wird. Aus diesem Granulationskallus entsteht durch die nun einsetzende Kollagensynthese durch Osteoblasten ein straffer, kollagenreicher Bindegewebskallus. Dieser wird im weiteren Verlauf zum Knorpelkallus umgebaut. Es schließt sich die Mineralisation durch Einlagerung von Hydroxylapatit an, dadurch entsteht zunächst Geflechtknochen. Das Remodeling durch Osteoblasten und Osteoklasten beendet die Heilung des Knochens, es kommt zum Umbau in den belastungsstabileren lamellären Knochen (Gutwald und Schmelzeisen, 2003; Gutwald und Weidekamm, 2003; Schubert, 2008).

### **1.2.2 Wundheilung im Rahmen der Extraktion**

Im Falle einer Extraktionswunde handelt es sich um eine komplizierte Wunde mit gleichzeitiger Weichgewebs- und Knochenbeteiligung. Man spricht von einer Quetschwunde, denn durch die Luxationsbewegungen im Rahmen der Extraktion eines Zahnes es kommt zu einer Quetschung des Knochens und zum Abriss desmodontaler Fasern (Rechmann, 2002). Im Bereich einer Extraktionswunde wird die sekundäre Wundheilung durchlaufen, da durch eine Naht keine exakte Adaptation der Wundränder erfolgen kann. Die Wundränder werden durch die manuelle Kompression im Zuge der Naht lediglich angenähert (Eckelt, 2006).

Die Zahnextraktion führt zu einer Eröffnung vieler Gefäße, dadurch kommt es zu einer Einblutung in die Alveole (Zahnfach) und im Anschluss zur Gerinnung, es bildet

sich das Koagulum. In diesem Blutpfropf bildet sich ein Fibrinnetz aus, das die Extraktionswunde vorläufig mit einer dicken Schicht nach außen abdichtet. Entlang dieses Fibringerüsts wandern nun innerhalb der ersten 48 Stunden neutrophile Granulozyten, Monozyten und Fibroblasten ein. Die ersten endothelialen Sprossen wachsen ein, und das Koagulum wird nach und nach durch Granulationsgewebe ersetzt. Die Fibroblastendichte nimmt hierbei ab dem 4.Tag stark zu, und das Gingivaepithel beginnt vom Alveolenrand ausgehend mit seiner Proliferation. Eine Woche nach der Extraktion des Zahnes ist das Koagulum vollständig durch Granulationsgewebe ersetzt und die Wunde weitgehend epithelial geschlossen. Osteoklasten beginnen nun mit der Glättung der knöchernen Alveolenränder, und das Granulationsgewebe wird nun durch Bindegewebe ersetzt. Zeitgleich werden durch Osteoblasten am Alveolenfundus osteoide Trabekel gebildet. Erst 15 Wochen nach der Extraktion ist die Alveole vollständig knöchern aufgefüllt (Araújo et al., 2015; Filippi, 2001; Rechmann, 2002; Schroeder, 1996; Younis et al., 2013).

Für die komplikationslose Heilung einer Extraktionswunde sind die Entstehung und der Erhalt des Koagulums von zentraler Wichtigkeit. Sowohl das Koagulum als auch das in ihm befindliche Fibringerüst können als biologischen Wundverband angesehen werden. Sie dienen dem Schutz des eröffneten Knochens und sind Grundlage der (Knochen-) Regeneration (Schroeder, 1996).

### **1.3 Wundheilungsstörung im Rahmen der Extraktion und Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen**

Als Wundheilungsstörung bezeichnet man alle Vorgänge, die zu einer Änderung oder Verzögerung der oben genannten physiologische Abläufe der Wundheilung führen (Piatek und Tautenhahn, 2012). Die Phasen der Wundheilung werden nicht regulär durchlaufen, es kommt insbesondere zu einem Verharren der Wunde in der *exsudativen Phase*.

Im Falle einer Wundheilungsstörung bei Extraktionswunden spricht man von einer Ostitis circumscripta post extractionem (umschriebene Knochenentzündung im

Bereich der Alveole nach Extraktion), auch als Alveolitis bezeichnet (Rechmann, 2002). Es werden zwei Formen der Alveolitis unterschieden, eine akute und eine chronische (Hoffmann und Roser, 2002).

Im Falle der akuten Alveolitis kommt es nach einem beschwerdefreien Intervall von 2-3 Tagen zu einem heftigen, ausstrahlenden Wundschmerz (Houston et al., 2002). Diese Form der Alveolitis kann zum einen durch eine insuffiziente primäre Koagelbildung infolge lokaler Durchblutungsstörungen, zum Beispiel durch Nikotinabusus hervorgerufen, verursacht werden. Zum anderen ist auch eine insuffiziente sekundäre Koagelbildung durch eine bakterielle Infektion des Koagels, eine gesteigerte Fibrinolyse, einen mechanisch bedingten Koagel-Verlust oder scharfe Kanten denkbar (Akinbami und Godspower, 2014). Diese Form der Alveolitis kann auch durch einen eitrigen Zerfall des Koagels im Zuge einer Extraktion im entzündlichen Stadium, z. B. bei bestehender Parodontitis, entstehen. Anstelle eines stabilen Koagels ist die Alveole im Rahmen einer akuten Alveolitis leer oder lediglich mit Detritus (Zerfallsprodukte) bzw. Speiseresten gefüllt (Rechmann, 2002). Die absterbenden Gewebsanteile und Reste des Koagulums bilden hierbei einen perfekten Nährboden für Bakterien. Die akute Alveolitis ist zudem an geröteten Wundrändern und an dem bestehenden Foetor ex ore (Mundgeruch) erkennbar (Parthasarathi et al., 2011). Der Allgemeinzustand kann beeinträchtigt sein und die Körpertemperatur erhöht.

Die chronische Alveolitis zeichnet sich durch ein beschwerdefreies Intervall von bis zu drei Wochen aus. Es folgt ein dumpfer, periodisch auftretender Schmerz. Im Bereich der Alveole zeigt sich ein polypartiges, rötliches Weichgewebe, ggf. einhergehend mit Sequestrierungen der Alveolenwand. Häufigste Ursache der chronischen Alveolitis ist ein Fremdkörperrelikt, zum Beispiel ein belassener Wurzelrest (Filippi, 2001; Krakowiak, 2011).

Verantwortlich für diese gestörte Wundheilung können Knochenquetschungen im Rahmen der Extraktion sein, Extraktionen im akuten Entzündungsstadium, zum Beispiel bei bestehender Parodontitis, sowie die trockene Alveole (dry socket), zum Beispiel durch Rauchen verursacht (Akinbami und Godspower, 2014; Rud, 1970).

Eine Reihe von Stoffwechselerkrankungen wie der Diabetes mellitus können ebenfalls zu Wundheilungsstörungen führen (Akinbami und Godspower, 2014; Piatek und Tautenhahn, 2012).

Eine bestehende chronische Parodontitis führt über mehrere Faktoren zu einer verzögerten Wundheilung: die mikrobielle Plaque, Variationen des pH-Wertes und der Temperatur im Bereich der parodontalen Tasche sowie die Zerstörung der extrazellulären Matrix (Amar, 1996).

Viele Studien konnten zeigen, dass eine bakterielle Infektion wie die chronische Parodontitis ein großes Risiko für die Entstehung einer Alveolitis nach Zahnextraktion darstellt (Ahn und Shin, 2008; Nitzan, 1983). Nitzan et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen anaeroben Bakterien und der Entstehung einer Alveolitis. In Kulturen mit *Treponema denticola*-Bakterien, die eine große Rolle in der Pathogenese einer chronischen Parodontitis spielen, konnte eine fibrinolytische Aktivität beobachtet werden. Eine verzögerte Wundheilung war die Folge einer Kontamination der Extraktionswunde mit den entsprechenden Mikroorganismen (Nitzan et al., 1978).

Mehrere Studien konnten aufdecken, dass auch Rauchen zu Wundheilungsstörungen führen kann (Mosely und Finseth, 1977; Parthasarathi et al., 2011; Rivera-Hidalgo, 2003). Manassa et al. konnten 2003 in einer klinischen Studie nachweisen, dass Raucher dreimal so häufig Wundheilungsstörungen aufweisen wie Nichtraucher (Manassa et al., 2003). Dies ist zum einen durch eine Störung der Mikrozirkulation aufgrund des zugeführten Nikotins zu erklären, denn Nikotin führt über die lokale Freisetzung von Noradrenalin und Epinephrin zu einer Vasokonstriktion der peripheren Gefäße (Guo und DiPietro, 2010; Meehan et al., 1988). Zum anderen besteht bei Rauchern eine Störung der Zellmigration und –proliferation (Fang und Svoboda, 2005). Raucher weisen eine Einschränkung des Sauerstofftransports und des Sauerstoffmetabolismus auf, es entsteht eine hypoxische Umgebung, wodurch es zu einer verzögerten oder gestörten Wundheilung kommen kann (Guo und DiPietro, 2010; Mosely und Finseth, 1977; Silverstein, 1992). Manassa et al. konnten zeigen, dass die Hypoxie zudem durch ein

erhöhtes Level an Carboxyhämoglobin entsteht. Vermehrt anfallendes Fibrinogen und Hämoglobin im Serum führen zu einer erhöhten Viskosität im Blut, dies wiederum führt zu einer schlechteren Blutversorgung und somit Wundheilung (Manassa et al., 2003). Rauchen während der *exsudativen Phase* im Rahmen der Wundheilung reduziert die Einwanderung von Leukozyten und vermindert die IL-1-Produktion. Während der *proliferativen Phase* zeigt sich eine verringerte Migration und Proliferation von Fibroblasten, ebenso ist die Epithelregeneration und die Produktion von extrazellulärer Matrix beeinträchtigt. Nikotin interferiert mit dem Vitamin C-Metabolismus, infolgedessen kommt es zu einer insuffizienten Kollagenvernetzung. Weiterhin produzieren Fibroblasten deutlich weniger Kollagen (Rivera-Hidalgo, 2003; Yin et al., 2000). All diese Mechanismen führen zu einer verzögerten Wundheilung mit einer erhöhten Infektionsgefahr (Ahn et al., 2008; Guo und DiPietro, 2010).

Diabetiker weisen eine schlechtere Wundheilung im Zuge von Operationen auf, denn sie leiden unter einer Fehlfunktion der polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen, einer Störung der Produktion von Wachstumsfaktoren und einer behinderten Angiogenese (Lalla, 2007; Yalda et al., 1994). Zudem führt eine erhöhte Apoptoserate der Matrix-produzierenden Zellen zu einer minderwertigen Qualität des sich im Zuge der Wundheilung bildenden Granulationsgewebes (Graves et al., 2007). Weiterhin bestehen Störungen der Kollagensynthese durch die Inhibition von Osteoblasten, was sich weiterhin negativ auf die Wundheilung auswirkt (Maruyama et al., 2007; Piatek und Tautenhahn, 2012; Salvi et al., 1997).

Viele pathogenetische Mechanismen können bei einem Diabetes mellitus zu Wundheilungsstörungen führen (Engelhardt, 1998; Younis et al., 2013). Dazu gehören eine defekte Immunabwehr durch die T-Lymphozyten, eine gestörte Chemotaxis der Leukozyten und eine Fehlfunktion der Fibroblasten (Gary Sibbald und Woo, 2008; Loots et al., 1998). Auch die Funktion der Makrophagen ist durch eine langfristige Hyperglykämie vermindert (Maruyama et al., 2007).

Chronisch erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) führen bei Diabetikern zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und damit zu chronischen Entzündungen und Wundheilungsstörungen. Glukose stimuliert Monozyten zur vermehrten Bildung und Ausschüttung von proinflammatorischen Molekülen wie IL-6 und TNF- $\alpha$  (Deschner und Jepsen, 2008; Geerlings und Hoepelman, 1999). Zudem führen die im Zuge der Hyperglykämie gebildeten Advanced Glycation Endproducts zu einer vermehrten Freisetzung der Entzündungsmediatoren IL-6, PGE2 und TNF- $\alpha$  (Kaur et al., 2009).

Diabetes führt zu Mikroangiopathien, nämlich Veränderungen und Verdickungen der Basalmembran an den kleinen Gefäßen (Arteriolen, Kapillaren und Venolen), die zu Stenosierungen bzw. Verschlüssen in den entsprechenden Gefäßen führen können (Goodson und Hunt, 1977). Dadurch entwickeln sich Durchblutungsstörungen und eine Hypoxie. Aufgrund der verminderten Sauerstoffversorgung kann der Prozess der Wundheilung nicht mehr optimal ablaufen (Smola et al., 2001).

Es ist daher von besonderem Interesse, eine eintretende Wundheilungsstörung frühzeitig erkennen zu können, um ihr entgegenwirken zu können. Verschiedene Messmethoden sollen daher im Anschluss erörtert werden, mit deren Hilfe verschiedene Parameter erhoben werden können, die auf eine Wundheilungsstörung hinweisen.

#### **1.4 Intraorale Messmethoden zur Erfassung der Sauerstoffsättigung und des Blutflusses im Gewebe**

Die rechtzeitige klinische Erfassung eines Zustandes der Sauerstoffminderversorgung und seine Behebung sind von entscheidender Bedeutung zur Vorbeugung von Wundheilungsstörungen.

Es sind verschiedene Techniken für ein intraorales Monitoring bekannt, diese können dabei in zwei große Gruppen eingeteilt werden: Verfahren zur Beurteilung der Gewebepfusion und Techniken zur Bestimmung der Gewebeoxygenierung.

### *Gewebespektrophotometrie*

Bei diesem Verfahren wird Licht einer Weißlichtquelle (Halogenlampe) zunächst ins Gewebe emittiert, um dann abhängig von der Hämoglobinoxygenierung zum Teil absorbiert und zum Teil reflektiert zu werden. Dabei wird die Sauerstoffsättigung durch den Grad der Farbveränderung des Lichtes, das nicht absorbiert wird und das auf dem Weg durch das durchleuchtete Gewebe die Farbe des Blutes annimmt, bestimmt. Vollständig gesättigtes Blut spiegelt sich in einer hellroten Farbgebung wieder, teiloxygeniertes venöses Blut eher in einer dunkelroten Farbgebung (Fournell et al., 2002; Hanioka et al., 1990; Shizukuishi et al., 1988).

Diese Messmethode kam bereits in mehreren Studien zur Anwendung. Shizukuishi et al. konnten mittels der Gewebespektrophotometrie 1988 zeigen, dass experimentell ausgelöste Parodontitis bei Hunden zu einer Reduktion der Sauerstoffsättigung im Bereich der Gingiva führt, vermutlich aufgrund der vorliegenden Hypoxie im Zuge der Parodontitis (Shizukuishi et al., 1988). Hanioka et al. bestätigten in ihren Messungen, dass die Sauerstoffsättigung im Bereich gesunder Gingiva höher liegt als im Bereich entzündeter Gingiva, die man bei einer Parodontitis vorfindet. Sie nehmen dabei an, dass die ebenfalls nachgewiesene erhöhte Blutversorgung bei der Parodontitis nicht in der Lage ist, den erhöhten Sauerstoffbedarf in der entzündlich veränderten Gingiva zu decken (Hanioka et al., 1990).

### *Laser-Doppler-Spektroskopie*

Durch eine Laser-Diode erzeugtes monochromatisches Licht geringer Intensität wird in das zu untersuchende Gewebe eingestrahlt und unter anderem an in den Kapillaren befindlichen Erythrozyten gestreut und reflektiert. Dabei führt jede Reflexion an diesen sich bewegenden Erythrozyten zu einer Frequenzveränderung des Lichtes, welche abhängig von der Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen und damit auch vom Blutfluss ist (Donos et al., 2005; Emshoff et al., 2004 und 2008; Gleissner et al., 2006; Retzeppi et al., 2007)).

Donos et al. sowie Retzeppi et al. untersuchten mit Hilfe dieser Messmethode die Veränderung des Blutflusses nach einem parodontalchirurgischen Eingriff und



fanden heraus, dass der Blutfluss unmittelbar nach der Lokalanästhesie abnimmt, um dann einen Tag nach der OP anzusteigen und im Verlauf von weiteren sieben Tagen wieder langsam zu sinken. Der Anstieg wurde der im Zuge der Wundsetzung zunächst eintretenden Vasodilatation und im weiteren Verlauf der Neoangiogenese zugeschrieben (Donos et al., 2005; Retzeppi et al., 2007). Gleissner et al. zeigten mit Hilfe der Laser Doppler Flowmetry, dass der Blutfluss im Bereich entzündlich veränderter Gingiva, wie wir sie bei einer bestehenden Parodontitis vorfinden, im Vergleich zu klinisch gesunder Gingiva erhöht ist (Gleissner et al., 2006). Emshoff et al. bedienten sich der Laser Doppler Flowmetry, um Veränderungen des Blutflusses im Bereich der Pulpa eines Frontzahnes nach durchgemachtem Frontzahntrauma aufzudecken. Dabei korrelierten niedrige Blutflusswerte mit einer beginnenden Pulpanekrose (Emshoff et al., 2004). Weiterhin konnten Emshoff et al. zeigen, dass sich ähnliche Resultate nach einer Zahnfraktur zeigen, auch hier gehen reduzierte Blutflusswerte mit einer eintretenden Pulpanekrose einher (Emshoff et al., 2008).

#### *O2C-Gerät der Firma LEA*

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete O2C-Gerät der Firma LEA (Oxygen to See; LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) verbindet nun beide oben genannte Messmethoden in einem Gerät. Es zeichnet sich dabei durch einen nicht-invasiven Charakter aus. Mit Hilfe des O2C-Gerätes ist erstmalig die gleichzeitige Verlaufskontrolle von vier Messparametern möglich. Es werden folgende Oxygenations- und Perfusionsparameter erfasst: Hämoglobinoxxygenierung, relative Hämoglobinmenge, relativer Blutfluss und Blutflussgeschwindigkeit (Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

Mit Hilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie kann die Bewegung der Erythrozyten in den Blutgefäßen gemessen werden. Die Messung beruht auf dem bekannten Dopplereffekt, der besagt, dass Licht seine Frequenz verändert, sobald es auf bewegte Objekte trifft. An bewegten Erythrozyten gestreutes Licht, in diesem Fall Laserlicht, wird von einem ruhenden Beobachter frequenzverschoben wahrgenommen. Die Frequenzverschiebung ist hierbei proportional zur Bewegung der Fließgeschwindigkeit des Blutes bzw. der Erythrozyten. Laserlicht einer

Wellenlänge von 820 nm wird mit Hilfe der Glasfasersonde in das Gewebe eingebracht. Trifft es nun auf die in Bewegung befindlichen Erythrozyten, erfährt das Laserlicht eine Frequenzverschiebung, welche abhängig von der Anzahl und der Durchschnittsgeschwindigkeit der bewegten Erythrozyten ist. Das reflektierte Licht wird daraufhin unter Verwendung eines Photodetektors in einen Photostrom umgewandelt, der aus einem Gleichstrom und einem Wechselstrom besteht. Der Wechselstrom ist hierbei auf die unterschiedlichen Frequenzen des an den bewegten Erythrozyten zurückgeworfenen Lichts zurückzuführen, der Gleichstromanteil entsteht durch unverändert reflektiertes Licht. Die Konzentration der Erythrozyten verändert letztendlich die Amplitude des gemessenen Doppler-Signals, und die Geschwindigkeit der Erythrozyten (Blutflussgeschwindigkeit) ist der Frequenzänderung proportional. Die Summe der Produkte aus Anzahl der Erythrozyten im untersuchten Gewebevolumen und ihre mittlere Geschwindigkeit ergeben den relativen Blutfluss (Beckert et al., 2007; Forst et al., 2008; Knobloch et al., 2005; Krug, 2006). Es handelt sich um relative Werte, da sie sich für jedes Gewebe und jeden Patienten unterscheiden und keine feste physikalische Einheit besitzen.

Die Gewebespektrometrie dient der Detektion der Parameter Sauerstoffsättigung und relative Hämoglobin-Konzentration, hierbei findet eine Halogenlampe (21 W) als Weißlichtquelle Anwendung. Auf dem Weg durch das zu untersuchende Gewebe wird das Weißlicht in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins spektral verändert. Das Blut nimmt hierbei entsprechend der Sättigung des Hämoglobins unterschiedliche Färbungen an, wobei vollständig gesättigtes, arterielles Blut hellrot, während venöses Blut dunkelrot gefärbt ist. Das detektierte Licht wird im O<sub>2</sub>C-Messgerät analysiert und aus dem Farbspektrum die Sauerstoffsättigung bestimmt. Die Sauerstoffsättigung des Gewebes ist eine absolute Messung und wird in Prozent angegeben. Da Licht in Gefäßen mit einem größeren Durchmesser vollständig absorbiert und nicht von der Sonde detektiert wird, erfasst die Gewebespektrometrie vor allem Informationen aus den kleinen Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Die Bestimmung der relativen Hämoglobinkonzentration erfolgt über eine Absorptionsmessung, denn Hämoglobin ist der am stärksten Licht-absorbierende Faktor im Gewebe. Wenn sich viel Blut im

beleuchteten Messvolumen der Sonde befindet, wird dementsprechend ein großer Teil des einstrahlenden Lichtes absorbiert und ein umso geringerer Teil kann über die Sonde detektiert werden. Das O2C-Messgerät berechnet aus dem absorbierten Lichtanteil die relative Hämoglobin-Konzentration im beleuchteten Gewebevolumen. Es handelt sich um ein rauschoptimiertes Verfahren, da die Absorptionswerte des Hämoglobins vom gesamten Wellenlängenbereich integral extrahiert werden (Beckert et al., 2007; Forst et al., 2008; Knobloch et al., 2005; Krug, 2006).

Die lokale Perfusionsüberwachung mittels des O2C-Gerätes der Firma LEA (Gießen, Deutschland) kam bisher nur außerhalb des Mundes zum Einsatz, zum Beispiel um noninvasiv das Heilungspotenzial von extraoralen Wunden abschätzen zu können (Hölzle et al., 2006; Hölzle et al., 2003; Mücke et al., 2012; Rohleder et al., 2014). Es sind jedoch bisher keine Studien bekannt, in denen das O2C-Gerät innerhalb des Mundbereiches zum Einsatz kam, um zum Beispiel das Heilungspotenzial von intraoralen Wunden abschätzen zu können.

## **1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob das O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) ebenfalls für den intraoralen Einsatz geeignet ist. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob es möglich ist, ein Risikoprofil für intraorale Wundheilungsstörungen im Rahmen von Extraktionen anhand der gemessenen Parameter (Sauerstoffsättigung und Blutfluss) im Bereich des gingivalen Gewebes zu erstellen. Ebenfalls soll eruiert werden, ob mit Hilfe des O2C-Gerätes das Heilungspotenzial von intraoralen Wunden abgeschätzt werden kann, um ggf. Infektionen in einem frühen Stadium diagnostizieren und behandeln zu können.

Dabei soll den folgenden Hauptfragestellungen nachgegangen werden:

1. Bestehen Unterschiede in der Sauerstoffsättigung und der Durchblutung des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen (gesunde Patienten, Raucher, Diabetiker) mit bestehender Parodontitis im Vergleich zu

gesunden Patienten = Kontrollpatienten; eignet sich das O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) dazu, diese Unterschiede zu erfassen?

2. Wirken sich Unterschiede in der Sauerstoffsättigung (in %) und Durchblutung (in AU) des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis negativ auf die Wundheilung im Zuge einer Extraktion aus? Korrelieren diese Ergebnisse mit dem klinischen Erscheinungsbild?
3. Ist es möglich, Patientengruppen mit einem besonderen Risikoprofil für Wundheilungsstörungen mit Hilfe des O2C-Gerätes zu charakterisieren und ggf. Wundheilungsstörungen frühzeitig zu erkennen?

Zusätzlich ergeben sich weitere Nebenfragestellungen:

1. Wirkt sich eine Nahtversorgung der Wunden nach Extraktion positiv auf die Wundheilung aus?
2. Führt der im Lokalanästhetikum enthaltene Adrenalinzusatz zu einer Reduzierung des Blutflusses (in AU)?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Das O2C-Messgerät

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung und die Durchblutung des gingivalen Gewebes erfolgte mit dem Laser-Doppler Gerätetyp „O2C“ der Medizintechnik GmbH „LEA“ (Gießen, Deutschland) (Abb. 6). Mit diesem Gerät können non-invasiv und simultan die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (in %) sowie der relative Blutfluss (in AU = Arbitrary Unit) über eine Glasfasersonde des Typs LF-2 im gingivalen Gewebe in 3 mm Tiefe aufgezeichnet werden. Die Glasfasersonde ist hierbei mit einer Laser-Doppler-Messeinheit als auch mit einer Gewebespektrometrie-Messeinheit mit Weißlichtquelle ausgestattet. Dabei sendet der Laser mit einer Wellenlänge von 820 nm und einer maximalen Leistung kleiner 30 mW bei kontinuierlicher Impulsdauer (Beckert et al., 2007).

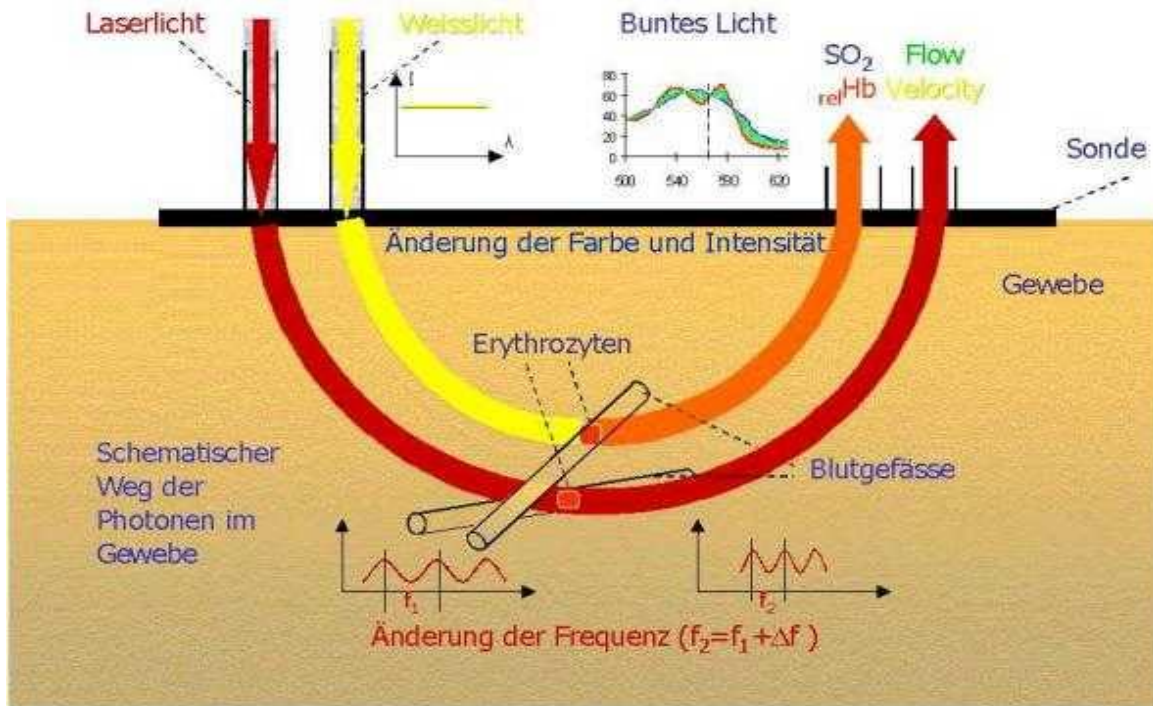


**Abb. 6:** O2C-Messgerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) auf Rollwagen.

Mithilfe des O2C-Messgerätes ist es erstmalig möglich, non-invasiv über eine Glasfasersonde 4 Messparameter parallel zu bestimmen. Dazu zählen die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und die relative Hämoglobinkonzentration im beleuchteten Gewebevolumen sowie der relative Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit im Messvolumen der Sonde (Beckert et al., 2004). Die Messsonde ist hierzu ohne Abstand auf dem zu untersuchenden Gewebe, in diesem Versuchsaufbau vestibulär im Bereich der beweglichen Gingiva, zu applizieren. Dabei sollte die Messsonde ohne Druck auf das zu untersuchende Gewebe platziert werden, um eine Beeinflussung der Mikrozirkulation im Gewebe zu vermeiden. Laut Hersteller handelt es sich bei dem O2C-Messgerät um einen einfach handzuhabenden optischen Sensor, der reproduzierbare Untersuchungen der Sauerstoffversorgung von verschiedenen Geweben erlaubt und auch im klinischen Alltag ohne Belastung für die Patienten Anwendung finden kann (Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

Das O2C-Messgerät bedient sich zweier Messprinzipien, zum einen der Laser-Doppler-Spektroskopie und zum anderen der Gewebespektrometrie. Die Laser-Doppler-Spektroskopie dient dabei der Erfassung des relativen Blutflusses (Flow, in AU = Arbitrary Unit) und der relativen Blutflussgeschwindigkeit (Velocity, in AU). Mit Hilfe der Gewebespektrometrie wird die Bestimmung der Hämoglobin-Oxygenierung bzw. der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ , in %) und der relativen Hämoglobinkonzentration (rHb, in AU) in den kapillar-venösen Mikrogefäßen ermöglicht (Abb. 7). Durch die Messung und Beurteilung der Mikrozirkulation kommt dem O2C-Messgerät eine physiologische Bedeutung zu, denn es liefert die Möglichkeit, die nutritive Gewebeversorgung einzuschätzen (Krug, 2006).

Für diesen Versuchsaufbau fand eine Flachsonde des Typs LF-2 Anwendung, die parallel zur Gewebeoberfläche zu applizieren ist. Die aus Glasfasern bestehende Sonde leitet das Licht in das Gewebe ein und das detektierte Licht vom Gewebe zur Messeinheit zurück. Die Messsonde weist lediglich eine Breite von 12 mm, eine Höhe von 5,5 mm und eine Länge von 44,5 mm auf, wodurch sie sich besonders für den intraoralen Gebrauch eignet (Abb. 8).



**Abb. 7:** Messprinzip des O2C-Messgerätes (Grafik der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).



**Abb. 8:** Flachsonde des Typs LF-2 (Grafik der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

## 2.2. Patientenkollektiv

Die Messungen erfolgten auf der Poliklinik für chirurgische Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätszahnklinik Bonn im Rahmen von Zahnextraktionen an 4 verschiedenen Patientengruppen. Untersucht wurde eine Probandenstichprobe (n = 37), bestehend aus 20 Männern und 17 Frauen im Alter von 14 – 77 Jahren (Durchschnittsalter von 53 Jahren). Die Patienten wurden anhand ihrer Anamnese in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 = anamnestisch und parodontal gesunde, nicht rauchende Probanden = Kontrollpatienten (n = 7)

Gruppe 2 = anamnestisch gesunde, jedoch an Parodontitis erkrankte, nicht rauchende Probanden (n = 10)

Gruppe 3 = anamnestisch gesunde, jedoch rauchende und an Parodontitis erkrankte Probanden (n = 10)

Gruppe 4 = an Diabetes und Parodontitis erkrankte, nicht rauchende Probanden (n = 10)

Für jeden Patienten wurde ein Erfassungsbogen angelegt, in dem neben der bestehenden allgemeinen Anamnese auch der Schweregrad der Gingivitis bzw. Parodontitis festgehalten wurde. Hierzu wurden an dem zu extrahierenden Zahn die Sondierungstiefen mit Hilfe einer Parodontalsonde erhoben sowie Lockerungsgrad und Bleeding on Probing (Anhang).

Um eventuelle Einflüsse auf die erfassten Blutflusswerte zu vermeiden, wurden Patienten mit weiteren anamnestisch relevanten Erkrankungen, die einer gerinnungs- oder durchblutungsverändernden Medikation bedurften, von der Untersuchung ausgeschlossen. Starkes Übergewicht sowie eine antihypertensive Therapie bzw. ein erhöhter Blutdruck galten ebenfalls als Ausschlusskriterien.

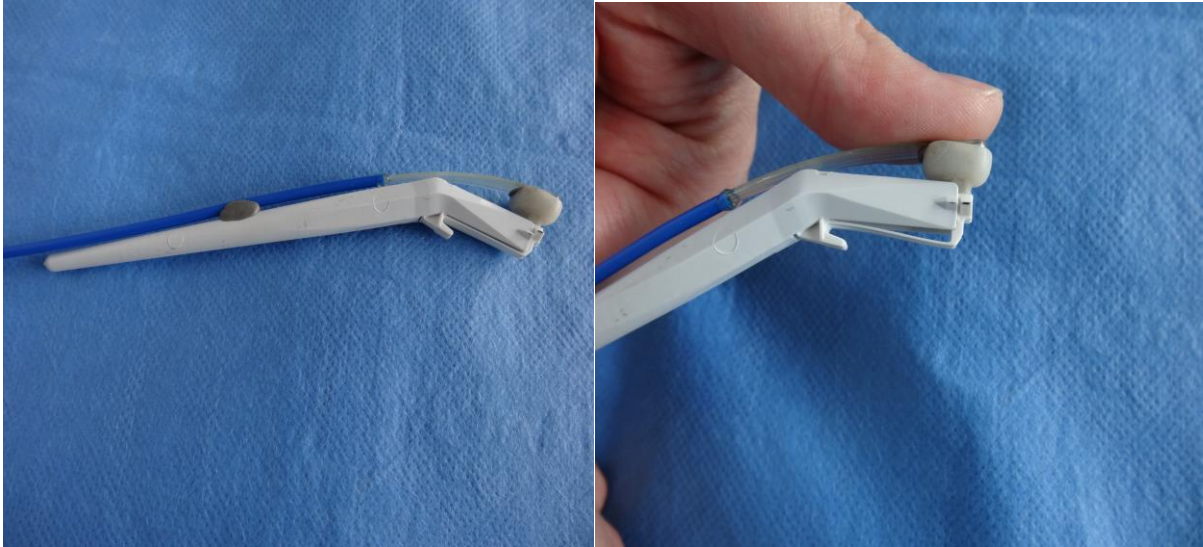
Alle Studienteilnehmer wurden vor der Untersuchung über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Verwendung der



erhobenen Daten. Das Studiendesign wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Ethikvotum Nr. 086/11). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte von den Patienten jederzeit beendet werden. Zudem erhielt der Patient einen Infobogen über die geplanten Messungen und hatte mindestens einen Tag Bedenkzeit, bevor mit der Extraktion und den Messungen begonnen wurde.

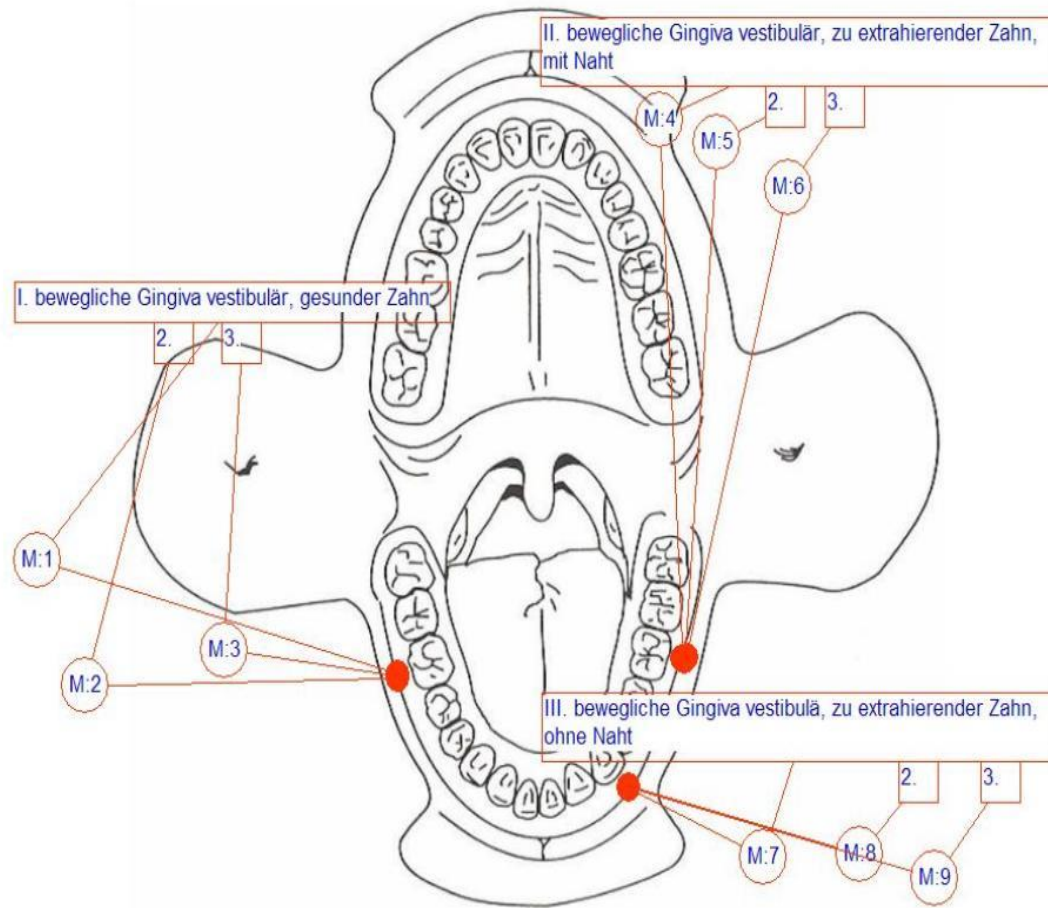
### **2.3 Versuchsablauf**

Die Durchführung der Messungen fand unter standardisierten Bedingungen statt. Der Proband wurde hierzu in eine liegende Position überführt. An jedem Messtag wurde vor Aufzeichnung der Messwerte zunächst eine Ruhephase von 5 Minuten eingehalten, damit sich der systemische Blutdruck auf ein konstantes Level einpendeln konnte, um eine Beeinflussung der Messergebnisse durch den Blutdruck zu vermeiden. Es wurde für eine angenehme Raumtemperatur gesorgt und der Raum vor äußeren Lichteinflüssen geschützt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Messungen schmerzfrei durchgeführt wurden. Sowohl Kälte als auch Schmerz führen über eine Aktivierung des Sympathikus zu einer peripheren Vasokonstriktion, was wiederum zu einer verschlechterten Gewebepfusion und somit auch zu einer Verfälschung der Messergebnisse führt (Hunt und Beckert, 2004). Die Patienten wurden angewiesen, während der Messungen ruhig ein- und auszuatmen und sich nicht zu bewegen. Das Anlegen der Messsonde erfolgte mit stets gleichem Anpressdruck. Dies wurde durch den Bau einer Sondenhalterung mit einer Markierung für den optimalen Anpressdruck von 0,25 N sichergestellt (Abb. 9). Alle Messungen wurden von derselben Person durchgeführt, um mögliche Untersuchereinflüsse auf die Messergebnisse zu vermeiden.



**Abb. 9:** Sondenhalterung und Darstellung des optimalen Anpressdruckes von 0,25 N.

Die Verteilung der Messpunkte ergab sich durch die Extraktionsanweisung. Die Messungen erfolgten vestibulär im Bereich der beweglichen Gingiva des zu extrahierenden Zahnes = Experimentalzahn (Messpunkt 1-3) , ein weiterer Messpunkt befand sich vestibulär im Bereich der beweglichen Gingiva des kontralateralen, nicht zu extrahierenden Zahnes = Kontrollzahn (Messpunkt 4-6). Beinhaltete die Extraktionsanweisung die Extraktion eines weiteren Zahnes, wurde hier ebenfalls gemessen (Messpunkt 7-9; Abb. 10). Es wurden 4 bzw. 5 Messzeitpunkte festgesetzt: Ausgangsmessung, Messung nach Anästhesie, Messung einen Tag post extractionem, Messung 7 Tage post extractionem unmittelbar vor Nahtentfernung, je nach Wundheilung weitere Messung 14 Tage post extractionem. Jede Messung setzte sich aus drei Einzelmessungen pro Zahn und Messzeitpunkt zusammen, die im Abstand von 2 Sekunden nacheinander durchgeführt wurden, um anschließend den Mittelwert bilden zu können. Die Messung begann mit Aufzeichnung der Ergebnisse erst, wenn sich für 5 Sekunden ein konstanter Messwert eingestellt hatte. Die Aufzeichnung selbst erfolgte dann über 20 Sekunden hinweg (Abb. 11).



**Abb. 10:** Grafik mit Messpunkten.



**Abb. 11:** Intraorale Positionierung der Messsonde.

Parallel wurde zu jedem Messzeitpunkt der Blutdruck gemessen sowie der Puls und die arterielle Sauerstoffsättigung im Körper mittels einer Blutdruckmanschette und eines Pulsoxymeters. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Werte im Normbereich lagen, um eine mögliche Verfälschung der mittels des O2C-Gerätes gemessenen Parameter zu vermeiden.

Alle ermittelten Daten und Ergebnisse wurden in einem Patientenbogen festgehalten (siehe Anhang). Dieser beinhaltete zusätzlich Angaben zur allgemeinen Anamnese, Medikamenteneinnahme, Gewicht, Körpergröße, BMI, Rauchgewohnheiten und zum parodontalen Zustand der zu extrahierenden Zähne, sowohl klinisch als auch röntgenologisch.

## 2.4 Vorversuche

Da das O2C-Messgerät bisher noch nicht für den intraoralen Gebrauch zum Einsatz kam, musste zunächst überlegt werden, wie eine intraorale Messung optimal zu realisieren war. Hierbei galt es zu berücksichtigen, dass die Messsonde nicht, wie es beim extraoralen Gebrauch der Fall ist, mittels eines Klebebandes fixiert werden konnte (Ghazanfari et al., 2002; Hölzle et al., 2003). Es musste daher nach einer Lösung gesucht werden, wie die Messsonde intraoral im Bereich des zu untersuchenden Gewebes angelegt werden konnte, ohne zu viel Druck auszuüben und möglichst ohne in der angelegten Position zu verrutschen.

Zu Beginn stand daher die Entwicklung einer Sondenhalterung im Fokus, um die Messsonde unter stets gleichem geringen Anpressdruck nutzen zu können, da eine intraorale Befestigung mittels Klebeband aufgrund des Speichelflusses nicht möglich war. Zudem sollte die Sondenhalterung ein ruhiges Platzieren der Messsonde ermöglichen, damit die Messsonde nicht in ihrer Position verrutscht, um die Reabilität der gewonnenen Messwerte zu erhöhen.

Als nächster Schritt wurde nach einer optimalen Sondenhülle gesucht. Die Messsonde muss durch eine Sondenhülle geschützt werden, um eine Kontamination und Kreuzinfektion zu vermeiden. Aufgrund der intraoralen Messpositionen musste daher zunächst eine Sondenhülle gefunden werden, die sich für den intraoralen Gebrauch eignet und die Messergebnisse nicht beeinflusst. Hierzu wurden Messungen an der Fingerbeere des Zeigefingers durchgeführt, einmal ohne Sondenhülle, desweiteren mit zwei semi-transparenten Sondenhülle, die für axilläre Temperaturmessungen mithilfe eines Fieberthermometer entwickelt wurden, und zuletzt mit einer transparenten Sondenhülle, wie sie bei endoskopischen Eingriffen zum Schutze des Endoskops zum Einsatz kommt (Abb. 12). Die Ergebnisse ließen annehmen, dass die Transparenz der Schutzhülle einen Einfluss auf die Messergebnisse nimmt, daher wurde sich für die Verwendung der transparenten Sondenhülle (Ultracover der Firma Microtek, Wertheim) entschieden.



**Abb. 12:** Sondenhüllen, links und mittig semi-transparent, rechts transparent.

## 2.5 Versuchsdurchführung: Patientenstudie

Es wurden bei insgesamt 37 Patienten im Rahmen von geplanten Extraktionen prä-, peri- und postoperative Messungen erhoben. Die Patienten wurden dabei, wie bereits oben erwähnt, anhand ihrer Anamnese in 4 Gruppen zugeteilt. Die Arbeitsabläufe wurden entsprechend eines angefertigten Arbeitsprotokolls durchgeführt (Abb. 13).

Die durchgeführten Messungen umfassten zwei präoperative Messungen an dem zu extrahierenden Zahn und dem kontralateralen, nicht zu extrahierenden Zahn, zum einen vor und zum anderen nach Setzen der Lokalanästhesie. Unmittelbar vor jeder Messung fanden die Messung des Blutdruckes mittels einer Blutdruckmanschette sowie die Aufzeichnung der arteriellen Sauerstoffsättigung im Körper und des Pulses mithilfe eines Pulsoxymeters statt.

Im Anschluss fand die Extraktion des Zahnes statt. Dabei wurden im Datenerfassungsbogen die Menge und der Name des verwendeten Lokalanästhetikums notiert. Ebenfalls wurde schriftlich festgehalten, falls im Rahmen der Extraktion die Bildung eines Schleimhautperiostlappens oder eine Osteotomie von Nöten war ( $n = 4$ ). Nach erfolgter Extraktion wurde die Wunde mit einer Naht (3-

0 Seide) versorgt (n = 35). War die Extraktion von zwei Zähnen erforderlich, wurde der zweite Wundbereich nicht mit einer Naht versorgt (n = 16). Im Zuge der Extraktion anfallende Gewebeproben wurden zur histologischen Untersuchung des oxidativen Stresses an das Labor der Oralbiologischen Grundlagenforschung weitergegeben (nicht Teil dieser Dissertation).

Einen Tag post extractionem erfolgte eine weitere Messung. Dazu wurde der Patient bezüglich seiner Schmerzanamnese und der Anzahl und Dosis eingenommener Schmerzmedikation befragt. Raucher gaben zusätzlich die Menge der bisher gerauchten Zigaretten an. Erneut wurde unmittelbar vor der Messung Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung aufgezeichnet.

Die Patienten stellten sich erneut 7 Tage post extractionem zur Messung unmittelbar vor der Naht-Entfernung vor und im Falle einer verzögerten Wundheilung/Wundheilungsstörung wiederum 14 Tage post extractionem.

### Arbeitsprotokoll

#### **1. Am Tag der Terminvergabe für die Extraktion:**

- Messung der Sondierungstiefen (ST) an dem zu extrahierenden Zahn (mesial, vestibulär, distal und oral); Messung der Blutungspunkte (BOP) an dem zu extrahierenden Zahn (mesial, vestibulär, distal und oral); Messung des Lockerungsgrades an dem zu extrahierenden Zahn; Röntgendiagnostik an dem zu extrahierenden Zahn

#### **2. Am Tag der Extraktion:**

- Erhebung der aktuellen Schmerzanamnese; 1. Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung prä extractionem; 1. O<sub>2</sub>C-Messung an dem zu extrahierenden Zahn und dem kontralateralen Zahn; Lokalanästhesie an dem zu extrahierenden Zahn; 2. Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung 5 Minuten später; 2. O<sub>2</sub>C-Messung an dem zu extrahierenden Zahn und dem kontralateralen Zahn; Extraktion des Zahnes mit anschließender Situationsnaht

#### **3. Ein Tag post extractionem:**

- Erhebung der aktuellen Schmerzanamnese und der eingenommenen Schmerzmedikation; Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung; O<sub>2</sub>C-Messung in regio des extrahierten Zahnes und an dem kontralateralen Zahn

#### **4. 7 Tage post extractionem:**

- Erhebung der aktuellen Schmerzanamnese und der eingenommenen Schmerzmedikation; Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung; O<sub>2</sub>C-Messung in regio des extrahierten Zahnes und an dem kontralateralen Zahn; Entfernung der Situationsnaht; Begutachtung der Wundsituation

#### **5. 14 Tage post extractionem (je nach Wundheilung):**

- Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung; O<sub>2</sub>C-Messung in regio des extrahierten Zahnes und an dem kontralateralen Zahn

**Abb. 13:** Arbeitsprotokoll zum Messablauf.



## 2.6 Datenerfassung und Statistik

Die Patientendaten wurden mit Hilfe eines Datenerfassungsbogens erhoben. Dieser ist im Anhang dargestellt. Die Messdaten wurden zunächst auf der Festplatte des O2C-Gerätes gespeichert und anschließend in den Datenerfassungsbogen übertragen. Nach Erhebung aller Messungen wurden die Daten mit Hilfe der Statistik-Software SPSS deskriptiv- und inferenzstatistisch ausgewertet sowie grafisch dargestellt (Brühl, 2008). Zur Auswertung wurden Varianzanalysen (ANOVA), Kovarianzanalysen (ANCOVA) und t-Tests durchgeführt, welche relativ robust sind gegen die Verletzung von Anwendungsvoraussetzungen (Dytham, 2010). Ebenso wurden Kontrastanalysen zur Untersuchung von gerichteten Hypothesen durchgeführt. Die Beschreibung der Messergebnisse erfolgte durch die Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $M$ ) sowie der Standardabweichung ( $SD$ ). Das Signifikanzniveau wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgelegt. Effektgrößen wurden auf der Basis von Cohen's  $d$  berechnet, hierbei gilt:  $d \leq .2$  (kleiner Effekt),  $d \leq .5$  (mittlerer Effekt) und  $d \geq .8$  (großer Effekt). Wenn der entsprechende statistische Test (Levene-Test) anzeigte, dass die Varianzen zwischen den verglichenen Gruppen nicht als homogen angesehen werden können, wurden korrigierte  $t$ - und  $p$ -Werte berichtet. Dies lässt sich daran erkennen, dass die entsprechenden Freiheitsgrade des  $t$ -Wertes in Klammern mit Dezimalstelle angegeben worden sind.

Die grafische Darstellung der Messergebnisse erfolgte teilweise mithilfe von Balkendiagrammen, in denen die Balken das arithmetische Mittel ( $M$ ) der einzelnen Anamnesegruppen repräsentieren. Die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle (CI), d.h. bei der Ziehung einer neuen Stichprobe aus derselben Population beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mittelwert in diesem Bereich zustande kommt, 95 Prozent.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Haupt- und Nebenfragestellungen noch einmal dargestellt sowie die entsprechenden Hypothesen auf der statistischen Ebene, deren Überprüfung direkt im Anschluss beschrieben wird.

#### 3.1 Hauptfragestellungen

1. Bestehen Unterschiede in der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$  in %) und der Durchblutung (Flow in AU = Arbitrary Unit) des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis im Vergleich zu Kontrollpatienten; eignet sich das O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) dazu, diese Unterschiede zu erfassen?

Die unten aufgeführte statistische Auswertung der erhobenen Messparameter zeigte, dass sowohl in der Sauerstoffsättigung als auch in der Durchblutung des gingivalen Gewebes teilweise statistisch signifikante Unterschiede bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis im Vergleich zu Kontrollpatienten bestanden. Die Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung lagen bei Kontrollpatienten statistisch signifikant höher, dieser Effekt zeigte sich am deutlichsten im Vergleich von Kontrollpatienten zu an Parodontitis erkrankten Rauchern, gefolgt von an Parodontitis erkrankten Diabetikern. Betrachtet man die gemessenen Werte für den Blutfluss, zeigte sich ein gegensätzlicher Trend, hier lagen die Ausgangswerte bei Kontrollpatienten signifikant niedriger als bei an Parodontitis erkrankten Patienten.

Das O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) scheint daher geeignet, diese Unterschiede zu erfassen.

Statistisch:

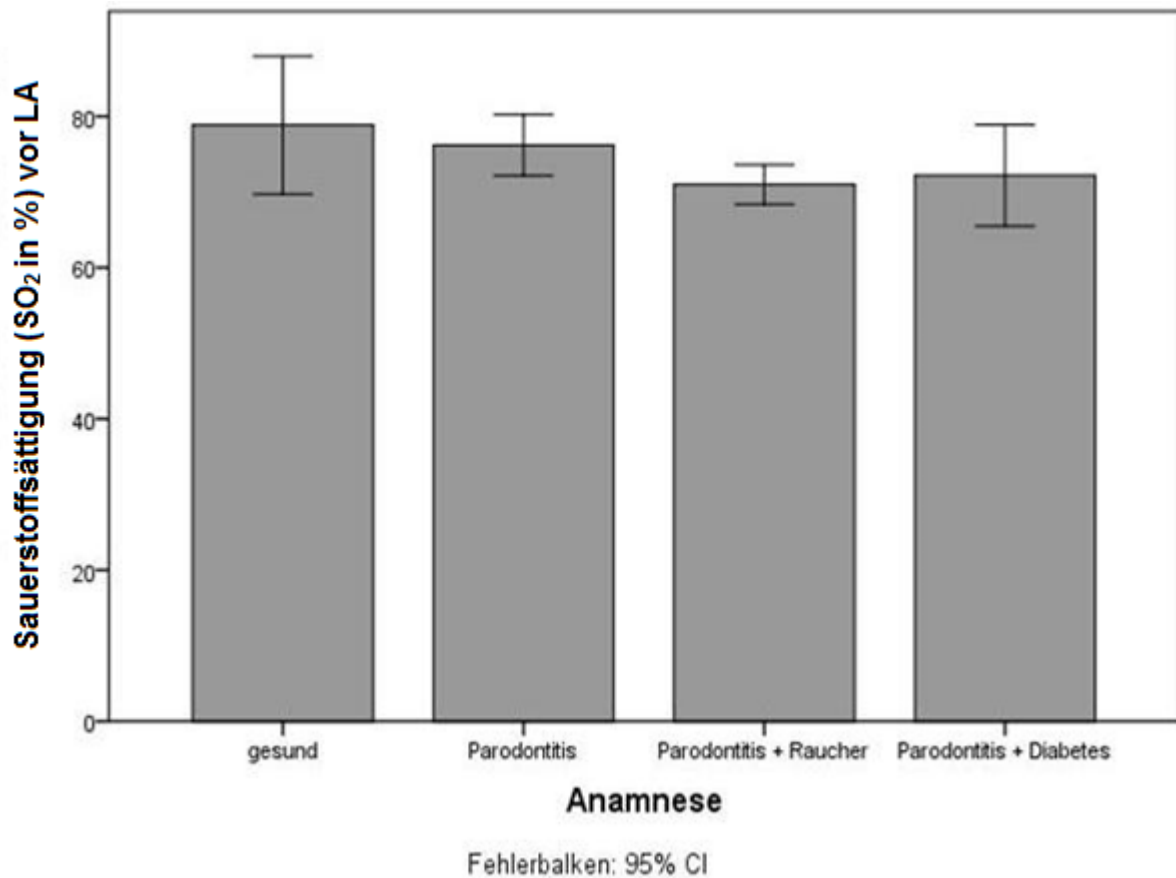
1.a) Sind die am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) erfassten Werte für  $SO_2$  (Sauerstoffsättigung in %) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant

niedriger als bei Kontrollpatienten? Erniedrigt ein zur Parodontitis bestehender Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus die Werte für  $SO_2$  (in %) zusätzlich?

In Bezug auf die Sauerstoffsättigung zeigte sich erwartungskonform, dass Kontrollpatienten ( $M = 78.86$ ,  $SD = 9.87$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten ( $M = 73.13$ ,  $SD = 6.81$ ) einen höheren Ausgangswert aufwiesen; dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz,  $t(35) = 1.84$ ,  $p = .038$  (einseitig), Cohen's  $d = 0.79$ . In der Gruppe der an Parodontitis erkrankten Patienten ( $n = 30$ ) befanden sich sowohl an Parodontitis erkrankte Patienten ( $n = 10$ ) als auch zur Parodontitis rauchende Patienten ( $n = 10$ ) sowie zur Parodontitis an Diabetes mellitus erkrankte Patienten ( $n = 10$ ).

Beim Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten, die nur an Parodontitis erkrankt sind ( $M = 76.20$ ,  $SD = 5.61$ ), zeigte sich zwar das vorhergesagte Muster, jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz,  $t(15) = 0.71$ ,  $p = .245$  (einseitig),  $d = 0.37$ . Der Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Zigarettenkonsum ( $M = 71.00$ ,  $SD = 3,65$ ) ergab einen von der Effektgröße her bedeutsameren Unterschied in vorhergesagte Richtung,  $t(7.16) = 2.01$ ,  $p = .042$  (einseitig),  $d = 1.22$ . Der Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Diabetes mellitus ( $M = 72.20$ ,  $SD = 9.39$ ) ergab einen von der Effektgröße her ähnlichen Unterschied in vorhergesagte Richtung, der statistisch allerdings nur marginal signifikant ist,  $t(15) = 1.41$ ,  $p = .09$  (einseitig),  $d = 1.03$ .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die am Experimentalzahn vor LA erfassten Werte für  $SO_2$  (in %) bei an Parodontitis erkrankten Patienten in der Tat signifikant niedriger ausfielen als bei Kontrollpatienten. Bei der Differenzierung zwischen den einzelnen Anamnesegruppen zeigte sich jedoch, dass dieser Unterschied am stärksten bei Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Zigarettenkonsum, gefolgt von Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Diabetes mellitus ausfiel. Dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollpatienten und Patienten, die ausschließlich an Parodontitis erkrankt sind (Abb. 14).



**Abb. 14:** Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie im Vergleich zwischen den einzelnen Anamnesegruppen (Gruppenzuordnung laut Anamnese). Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M) der einzelnen Anamnesegruppen. Die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle (CI).

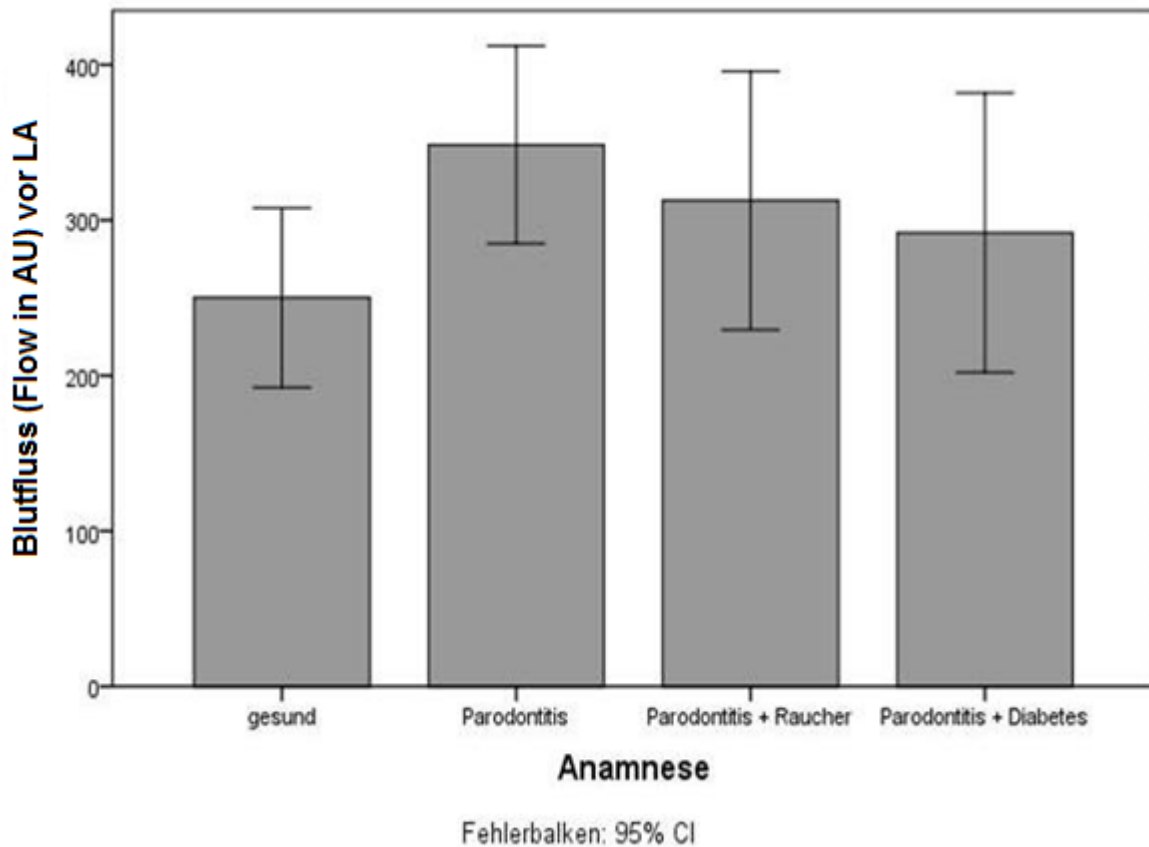
1.b) Sind die am Experimentalzahn vor LA erfassten Werte für Flow (Blutfluss in AU) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant höher als bei Kontrollpatienten? Erniedrigt hier ein zur Parodontitis bestehender Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus die Werte für Flow (in AU)?

In Bezug auf den Flow (in AU) zeigte sich erwartungskonform, dass Kontrollpatienten ( $M = 250.14$ ,  $SD = 62.42$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten ( $M =$

317.67,  $SD = 110.05$ ) einen niedrigeren Ausgangswert aufwiesen; dieser Unterschied ist jedoch nur marginal signifikant,  $t(35) = 1.56$ ,  $p = .065$  (einseitig), Cohen's  $d = 0.67$ .

Beim Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten, die nur an Parodontitis erkrankt sind ( $M = 348.50$ ,  $SD = 5.61$ ), zeigte sich dieses nicht vorhergesagte Muster mit einem noch größeren Effekt, der statistisch signifikant ist,  $t(15) = 2.52$ ,  $p = .012$  (einseitig),  $d = 1.32$ . Der Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Zigarettenkonsum ( $M = 312.60$ ,  $SD = 116.29$ ) ergab ein ähnliches, jedoch schwächeres und nicht signifikantes Muster,  $t(15) = 1.29$ ,  $p = .109$  (einseitig),  $d = 0.68$ . Der Vergleich zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Diabetes mellitus ( $M = 291.90$ ,  $SD = 125.67$ ) ergab einen von der Effektgröße her noch schwächeren, nicht signifikanten Unterschied in erwartungskonformer Richtung,  $t(13.88) = 0.90$ ,  $p = .191$  (einseitig),  $d = 0.42$ .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die am Experimentalzahn vor LA erfassten Werte für Flow (in AU) bei an Parodontitis erkrankten Patienten erwartungskonform marginal höher ausfielen als bei Kontrollpatienten. Bei der Differenzierung zwischen den einzelnen Anamnesegruppen zeigte sich, dass dieser Unterschied bei Patienten, die ausschließlich an Parodontitis erkrankt sind, signifikant ist. Dagegen zeigten sich beim Vergleich mit Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Zigarettenkonsum sowie mit Patienten mit zur Parodontitis bestehendem Diabetes mellitus zwar ebenfalls hypothesenkonforme, jedoch statistisch nicht signifikante Muster (Abb. 15).



**Abb. 15:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie im Vergleich zwischen den einzelnen Anamnesegruppen (Gruppenzuordnung laut Anamnese). Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M) der einzelnen Anamnesegruppen. Die Fehlerbalken repräsentieren 95% der Konfidenzintervalle (CI).

2. Wirkt sich eine Veränderung der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$  in %) oder Durchblutung (Flow in AU) des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis negativ auf die Wundheilung im Zuge der Extraktion aus?

Im Zuge der durchgeführten Extraktionen kam es bei keinem Patienten zu einer Wundheilungsstörung in Form einer Alveolitis. Es zeigte sich lediglich bei 5 Patienten (alle aus Gruppe 3 = an Parodontitis erkrankte Raucher) eine leicht verzögerte Wundheilung, der jedoch mit dem Auftragen einer wundheilungsfördernden Salbe (Solcoseryl®) erfolgreich entgegen gewirkt werden konnte. Statistisch korrelierten die

im Laufe der Wundheilung gemessenen Werte für  $\text{SO}_2$  (in %) und Flow (in AU) für die jeweiligen Patientengruppen nicht mit einer verzögerten Wundheilung. Es zeigte sich jedoch, dass bei den an Parodontitis erkrankten Rauchern die Ausgangswerte von  $\text{SO}_2$  (in %) vor der durchgeführten Extraktion signifikant niedriger sind als bei Kontrollpatienten.

Statistisch:

#### *Interindividuelle Differenz*

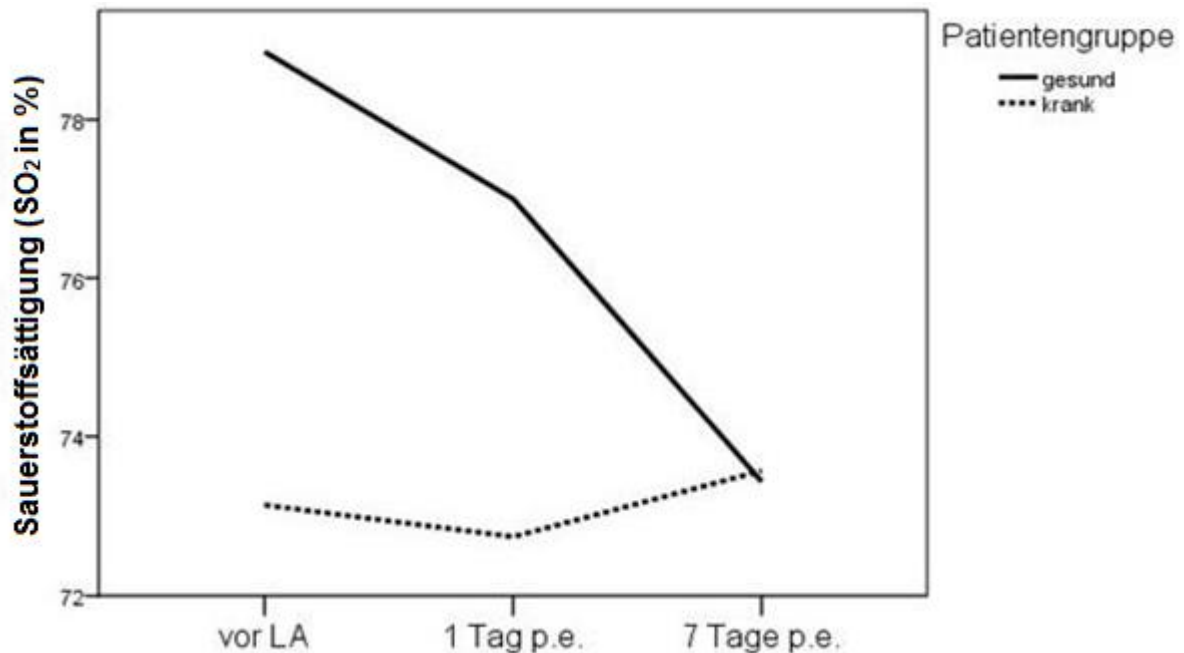
2.a) Kommt es sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis erkrankten Patienten zu einem Abfall von  $\text{SO}_2$  (in %) einen Tag p.e. (post extractionem) und ist dabei die Differenz der am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den am Experimentalzahn einen Tag p.e. erfassten Werte für  $\text{SO}_2$  (in %) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant höher als bei Kontrollpatienten, der Abfall von  $\text{SO}_2$  (in %) also stärker ausgeprägt? Kommt es daraufhin innerhalb von sieben Tagen p.e. wieder zu einem Anstieg von  $\text{SO}_2$  (in %) und ist dabei die Differenz der am Experimentalzahn vor LA erfassten Werte zu den am Experimentalzahn sieben Tage p.e. erfassten Werte für  $\text{SO}_2$  (in %) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollpatienten, der Anstieg von  $\text{SO}_2$  (in %) also geringer ausgeprägt?

Um die entsprechende Hypothese zu prüfen, wurden zunächst zwei Differenzwerte gebildet: Die Werte einen Tag p.e. wurden von den Werten vor LA subtrahiert (Diff\_1): positive Differenzwerte repräsentieren somit eine Reduktion des entsprechenden Parameters ( $\text{SO}_2$  oder Flow), wohingegen negative Werte einen Anstieg repräsentieren. Die identische Differenzwertbildung wurde für den Unterschied sieben Tage p.e. im Vergleich zu vor LA durchgeführt (Diff\_2).

Im Hinblick auf Diff\_1 zeigte sich eine stärkere Reduktion von  $\text{SO}_2$  (in %) bei Kontrollpatienten ( $M = 1.86$ ,  $SD = 11.63$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten ( $M = 0.40$ ,  $SD = 9.53$ ); dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant,  $t(35) = 0.35$ ,  $p = .364$  (einseitig),  $d = 0.15$ . Im Hinblick auf Diff\_2 zeigte sich, dass es bei Kontrollpatienten ( $M = 5.43$ ,  $SD = 12.53$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten

Patienten ( $M = -0.43$ ,  $SD = 8.15$ ) zu einer stärkeren Reduktion von  $SO_2$  (in %) im Vergleich zum Ausgangswert kommt; dieser Unterschied ist marginal signifikant,  $t(35) = 1.54$ ,  $p = .066$  (einseitig),  $d = 0.67$ .

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es einen Tag nach der Extraktion bei Kontrollpatienten und bei an Parodontitis erkrankten Patienten erwartungskonform zunächst zu einer Reduktion von  $SO_2$  (in %) kam. Diese fällt deskriptiv, jedoch nicht signifikant, erwartungswidrig stärker aus bei Kontrollpatienten. Sieben Tage nach durchgeführter Extraktion kam es zu einer erwartungswidrigen marginal signifikanten weiteren Reduktion von  $SO_2$  (in %) bei Kontrollpatienten (Abb. 16).



**Abb. 16:** Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) in Prozent (%) gemessen am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei gesunden (Kontrollpatienten) und an Parodontitis erkrankten Patienten.

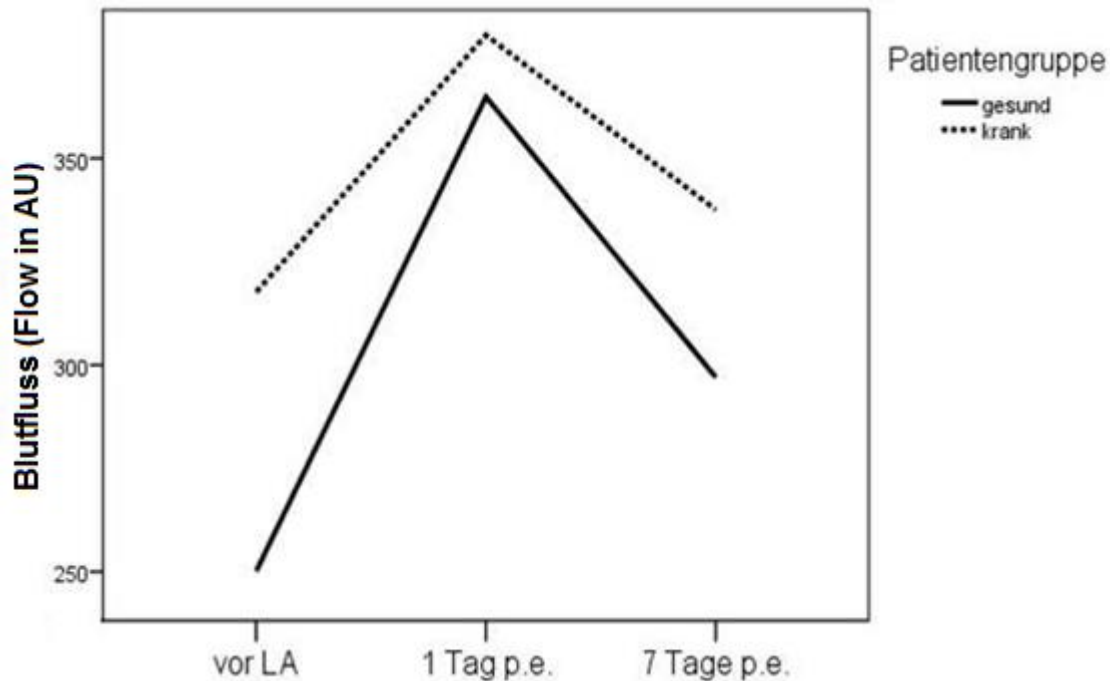
2.b) Kommt es sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis erkrankten Patienten im Gegensatz zu  $SO_2$  (in %) zu einem Anstieg von Flow (in AU) einen Tag p.e. (post extractionem) und ist dabei die Differenz der am Experimentalzahn vor LA



(Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den am Experimentalzahn einen Tag p.e. erfassten Werte für Flow (in AU) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollpatienten, der Anstieg von Flow (in AU) also geringer ausgeprägt aufgrund der schon vor Beginn der Extraktion vorliegenden höheren Werte für Flow (in AU)? Kommt es daraufhin innerhalb von sieben Tagen p.e. zu einer allmählichen Annäherung von Flow (in AU) auf den Ausgangswert und ist dabei die Differenz der am Experimentalzahn vor LA erfassten Werte zu den am Experimentalzahn sieben Tage p.e. erfassten Werte für Flow (in AU) bei an Parodontitis erkrankten Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollpatienten, der Abfall von Flow (in AU) also geringer ausgeprägt?

Analog zur Sauerstoffsättigung wurden die gleichen Differenzwerte Diff\_1 und Diff\_2 für den Blutfluss am Experimentalzahn gebildet. Im Hinblick auf Diff\_1 zeigte sich ein stärkerer Anstieg des Flow (in AU) bei Kontrollpatienten ( $M = -114.71$ ,  $SD = 81.27$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten ( $M = -62.17$ ,  $SD = 143.68$ ); dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant,  $t(35) = 0.93$ ,  $p = 0.18$  (einseitig),  $d = 0.40$ . Im Hinblick auf Diff\_2 zeigte sich bei Kontrollpatienten ( $M = -46,86$ ,  $SD = 92,53$ ) im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten ( $M = -19,90$ ,  $SD = 128,44$ ) eine schwächere Normalisierung des Flow (in AU), wobei die Werte in beiden Patientengruppen oberhalb der Ausgangsmessung blieben,  $t(35) = 0.52$ ,  $p = .303$  (einseitig),  $d = 0.23$ .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es eine nicht signifikante Tendenz gibt: Bei Kontrollpatienten im Vergleich zu an Parodontitis erkrankten Patienten kam es einen Tag nach der Extraktion zunächst erwartungskonform zu einem stärkeren Anstieg des Flow (in AU), welcher sich sieben Tage nach der Extraktion erwartungswidrig schwächer normalisierte (Abb. 17).



**Abb. 17:** Blutfluss (Flow) in Arbitrary Units (AU) gemessen am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei gesunden (Kontrollpatienten) und an Parodontitis erkrankten Patienten.

#### *Intraindividuelle Differenz*

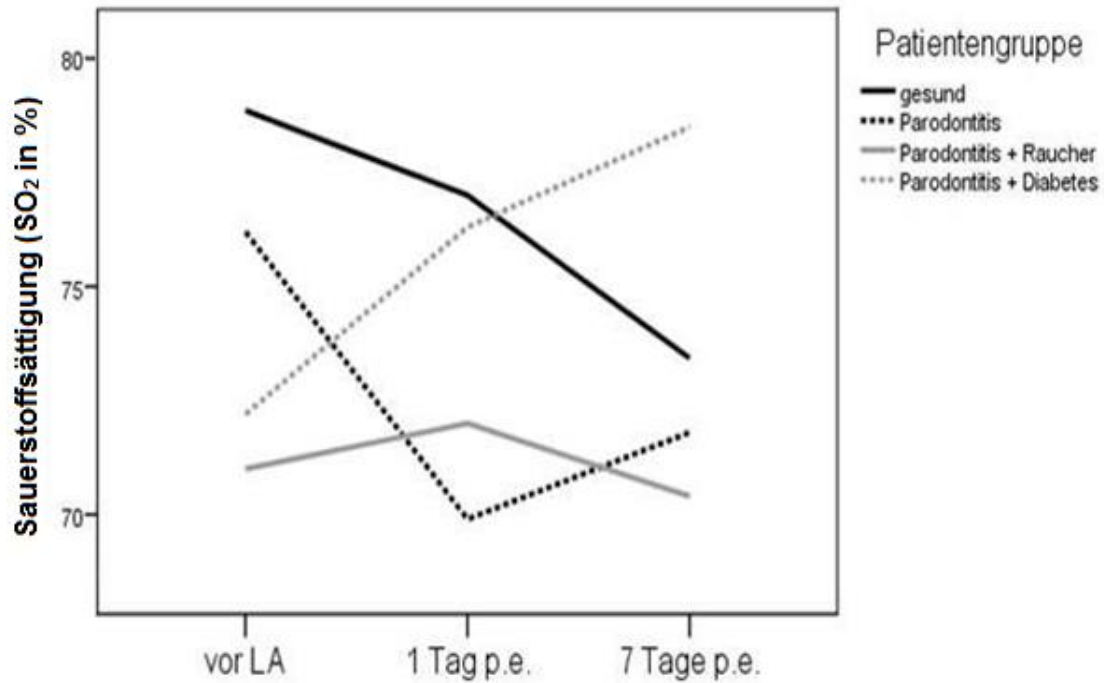
2.c) Ist die Differenz der am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den am Experimentalzahn einen Tag p.e. (post extractionem) und zu den am Experimentalzahn sieben Tage p.e. erfassten Werte für  $SO_2$  (in %) im Vergleich zu den am Kontrollzahn jeweils erfassten Werte für  $SO_2$  (in %) innerhalb einer Patientengruppe niedriger in Gruppe 1 (Kontrollpatienten) im Vergleich zu Gruppe 2, 3 und 4 (an Parodontitis erkrankten Patienten)? Ist der Abfall von  $SO_2$  (in %) demnach einen Tag p.e. am stärksten in Gruppe 4 ausgeprägt, gefolgt von Gruppe 3, 2 und zuletzt von Gruppe 1 und normalisiert sich dieser Abfall sieben Tage p.e. am wenigsten in Gruppe 4, gefolgt von Gruppe 3, 2 und zuletzt von Gruppe 1?

Bei der Hypothesenprüfung wurde wie oben bei Fragestellungen 2.a und 2.b wieder mit den beiden Differenzwerten Diff\_1 und Diff\_2 gerechnet. Vorhergesagt wurde,

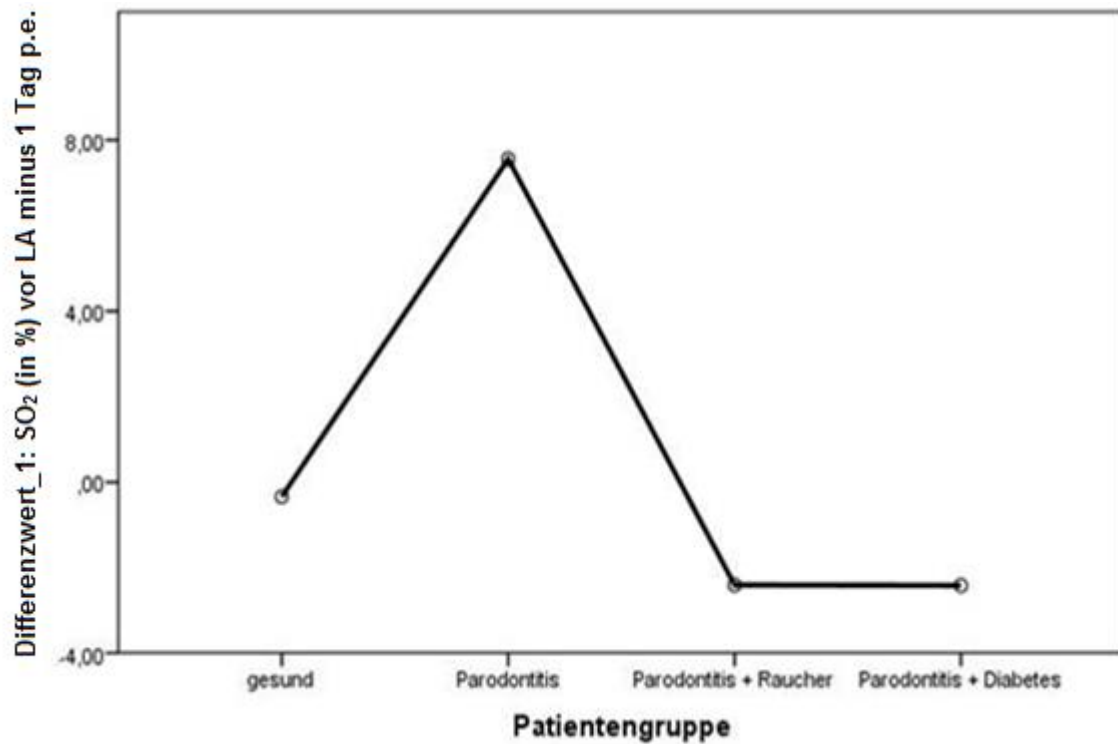
dass die Werte für  $\text{SO}_2$  (in %) im Vergleich vor LA zu 1 Tag p.e. signifikant abfallen (positiver Diff\_1 Wert). Dieser Abfall sollte am stärksten ausfallen für Patientengruppe 4 (Parodontitis und Diabetes mellitus), gefolgt von Gruppe 3 (Parodontitis und Zigarettenkonsum), Gruppe 2 (nur Parodontitis) und schließlich Gruppe 1 (Kontrollpatienten).

In Bezug auf den Differenzwert\_1 (vor LA minus 1 Tag p.e.) ergab eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn statistisch kontrolliert, einen marginal signifikanten Haupteffekt des Zwischengruppenfaktors „Anamnese“,  $F(3, 32) = 2.87$ ,  $p = .052$ ,  $\eta_p^2 = .21$  (Cohen, 1988). Der Differenzwert\_1 gemessen am Kontrollzahn stellt in dieser Analyse eine signifikante Kovariate dar ( $p = .022$ ). Der Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen ergab, dass es nur bei Gruppe 2 (ausschließlich Parodontitis) erwartungskonform zu einer Reduktion der Sauerstoffsättigung kommt. Bei allen anderen Patientengruppen kam es erwartungswidrig zu einem Anstieg der  $\text{SO}_2$ -Werte (negative Differenzwerte). Kontrastanalysen, welche die Patientengruppe 1 (Kontrollpatienten) mit allen anderen Gruppen vergleichen, ergaben lediglich einen marginal signifikanten Unterschied zur Gruppe 2 ( $p = .091$ ): Im Vergleich zu Kontrollpatienten kam es bei Patienten mit ausschließlich Parodontitis zu einer signifikant stärkeren Reduktion von  $\text{SO}_2$  1 Tag p.e.

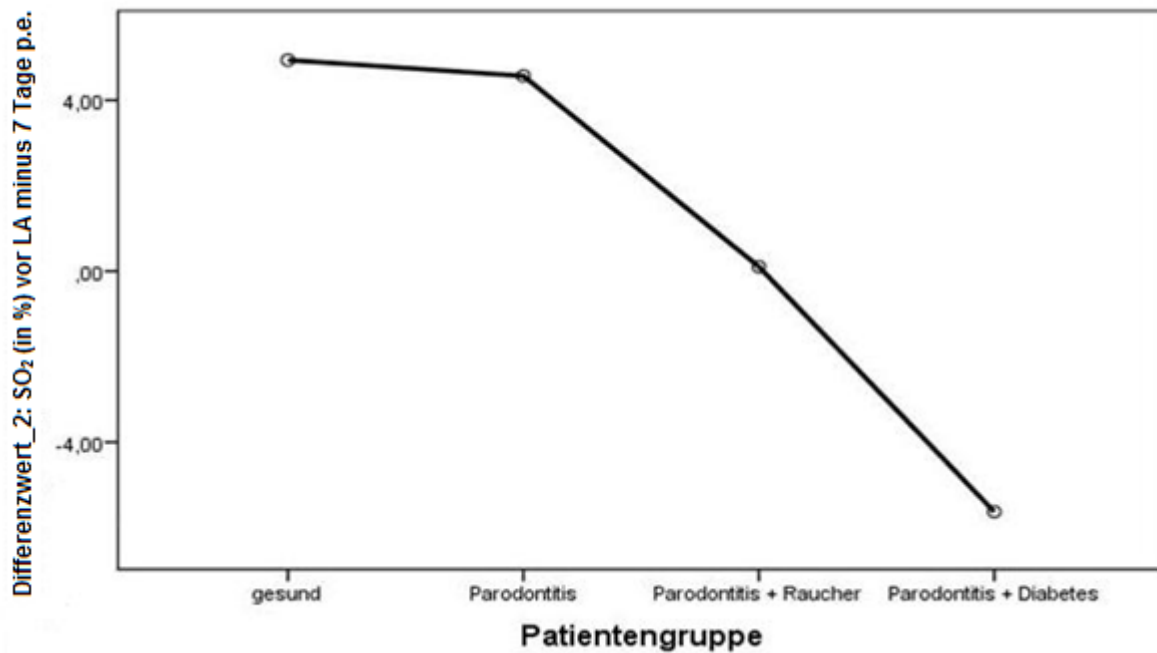
Eine zweite ANCOVA mit dem Differenzwert\_2 (vor LA minus 7 Tage p.e.) ergab einen signifikanten Haupteffekt des Zwischengruppenfaktors „Anamnese“,  $F(3, 32) = 3.21$ ,  $p = .036$ ,  $\eta_p^2 = .21$ . In dieser Analyse war der Differenzwert\_2 gemessen am Kontrollzahn keine signifikante Kovariate ( $p = .245$ ). Der Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen ergab, dass nur bei Gruppe 4 (Parodontitis und Diabetes mellitus) 7 Tage p.e. ein im Vergleich zum Ausgangswert vor LA erhöhter  $\text{SO}_2$ -Wert vorliegt. Kontrastanalysen, welche die Patientengruppe 1 (Kontrollpatienten) mit allen anderen Gruppen vergleichen, ergaben lediglich einen signifikanten Unterschied zur Gruppe 4 ( $p = .017$ ): Im Vergleich zu Kontrollpatienten lag bei Patienten mit Parodontitis und Diabetes mellitus ein signifikant höherer  $\text{SO}_2$ -Wert 7 Tage p.e. vor (Abb. 18-20).



**Abb. 18:** Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei allen vier Patientengruppen. Das Diagramm beinhaltet die Rohdaten zur Veranschaulichung; die Statistik im Fließtext berücksichtigt die Variation der Messungen am Kontrollzahn.



**Abb. 19:** Differenzwert\_1 der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 1 Tag p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von SO<sub>2</sub>) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert.



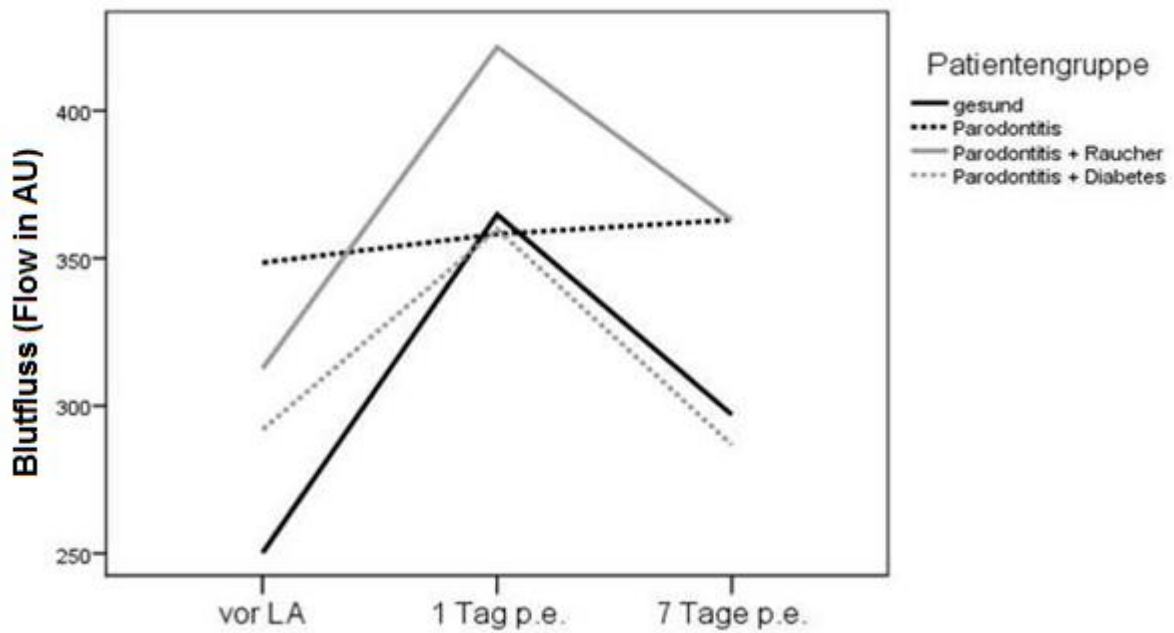
**Abb. 20:** Differenzwert\_2 der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 7 Tage p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von SO<sub>2</sub>) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert.

2.d) Ist die Differenz der am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den am Experimentalzahn einen Tag p.e. (post extractionem) und zu den am Experimentalzahn sieben Tage p.e. erfassten Werte für Flow (in AU) im Vergleich zu den am Kontrollzahn jeweils erfassten Werte für Flow (in AU) innerhalb einer Patientengruppe höher in Gruppe 1 (Kontrollpatienten) im Vergleich zu Gruppe 2, 3 und 4 (an Parodontitis erkrankten Patienten)? Ist der Anstieg von Flow (in AU) demnach einen Tag p.e. am stärksten in Gruppe 1 ausgeprägt, gefolgt von Gruppe 3, 4 und zuletzt von Gruppe 2 und normalisiert sich dieser Anstieg sieben Tage p.e. am wenigsten in Gruppe 4, gefolgt von Gruppe 3, 2 und zuletzt von Gruppe 1?

Die Analysen zur Fragestellung 2.d wurden analog zu Fragestellung 2.c durchgeführt. In Bezug auf den Differenzwert\_1 (vor LA minus 1 Tag p.e.) ergab eine

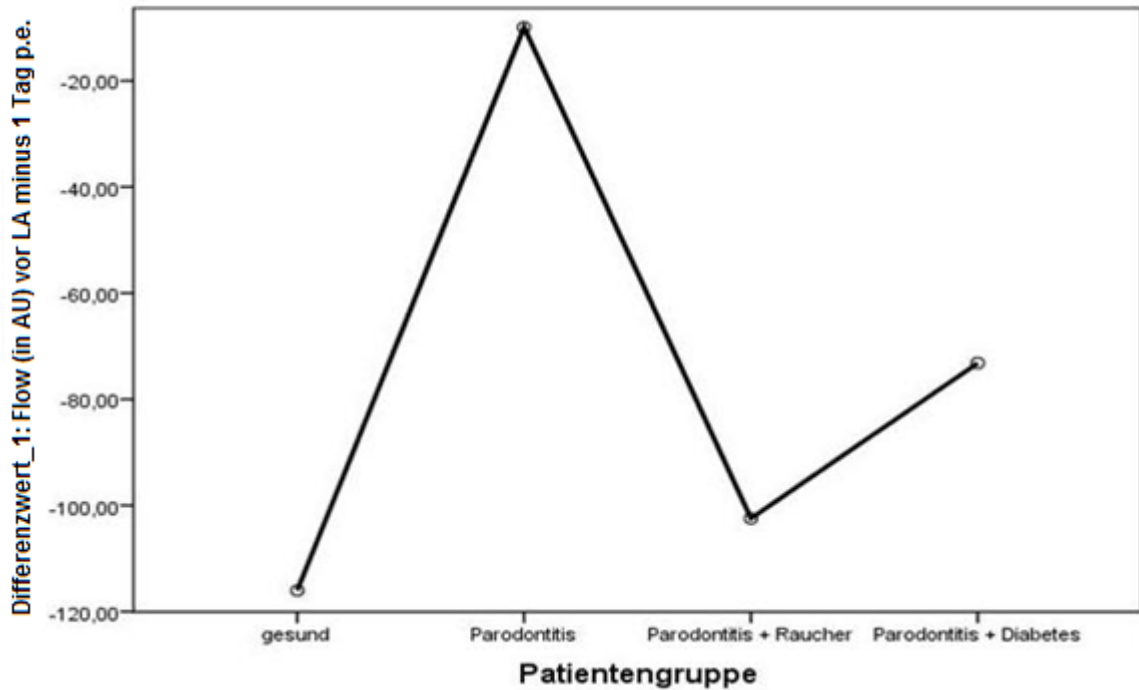
Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn statistisch kontrolliert, keinen signifikanten Haupteffekt des Zwischengruppenfaktors „Anamnese“,  $F(3, 32) = 1.13$ ,  $p = .351$ ,  $\eta_p^2 = .10$ . Der Differenzwert\_1 gemessen am Kontrollzahn stellt in dieser Analyse keine signifikante Kovariate dar ( $p = .415$ ). Der Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen ergab, dass es bei allen vier Gruppen erwartungskonform zu einem Anstieg des Blutflusses (Flow in AU) kommt. Kontrastanalysen, welche die Patientengruppe 1 (Kontrollpatienten) mit allen anderen Gruppen vergleichen, ergaben keine signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf den Differenzwert\_2 (vor LA minus 7 Tage p.e.) ergab eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn statistisch kontrolliert, keinen signifikanten Haupteffekt des Zwischengruppenfaktors „Anamnese“,  $F(3, 32) = 0.26$ ,  $p = .856$ ,  $\eta_p^2 = .02$ . Der Differenzwert\_2 gemessen am Kontrollzahn stellte in dieser Analyse keine signifikante Kovariate dar ( $p = .102$ ). Der Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen ergab, dass bei allen vier Gruppen der Wert für Flow (in AU) auch 7 Tage p.e. noch oberhalb des Ausgangsniveaus vor LA lag. Kontrastanalysen, welche die Patientengruppe 1 (Kontrollpatienten) mit allen anderen Gruppen vergleichen, ergaben keine signifikanten Unterschiede (Abb. 21-23).

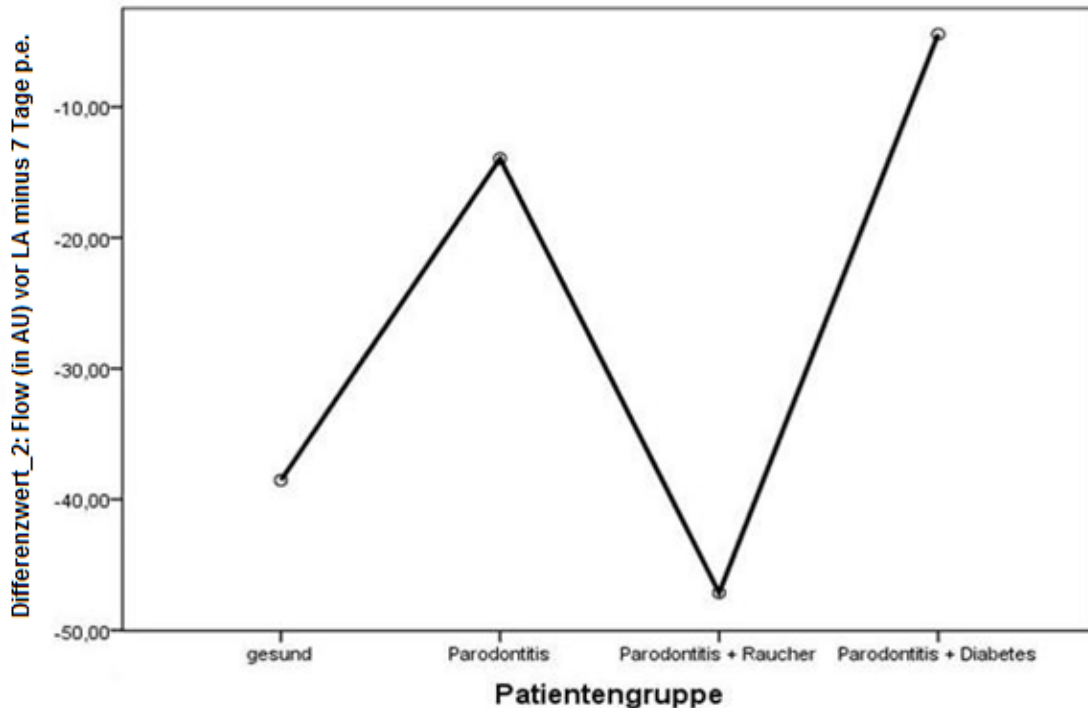


**Abb. 21:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei allen vier Patientengruppen. Das Diagramm beinhaltet die Rohdaten zur Veranschaulichung; die Statistik im Fließtext berücksichtigt die Variation der Messungen am Kontrollzahn.





**Abb. 22:** Differenzwert\_1 des Blutflusses (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 1 Tag p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von Flow) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert.



**Abb. 23:** Differenzwert<sub>2</sub> des Blutflusses (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 7 Tage p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von SO<sub>2</sub>) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert.

3. Ist es möglich, Patientengruppen mit einem besonderen Risikoprofil für Wundheilungsstörungen mit Hilfe des O2C-Gerätes zu charakterisieren und ggf. Wundheilungsstörungen frühzeitig zu erkennen?

Diese Frage kann aufgrund der in keinem Fall eingetretenen Wundheilungsstörung in Form einer Alveolitis nicht abschließend beantwortet werden. Es konnte jedoch mit Hilfe des O2C-Gerätes ein reduzierter Ausgangswert für die Sauerstoffsättigung (in %) festgestellt werden, was scheinbar mit einer verzögerten Wundheilung korrelierte. Alle 5 Patienten mit einer verzögerten Wundheilung befanden sich in Gruppe 3 = an Parodontitis erkrankte Raucher, die auch statistisch signifikant niedrigere Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung aufwiesen im Vergleich zu Kontrollpatienten (siehe Hauptfragestellung 1).

### 3.2 Nebenfragestellungen

1. Wirkt sich eine Nahtversorgung der Wunden nach Extraktion positiv auf die Wundheilung aus?

Anhand der durchgeführten Messungen konnte gezeigt werden, dass eine Nahtversorgung eher einen negativen Einfluss auf die Wundheilung ausübt, da hier die Werte für die Sauerstoffsättigung (in %) eher abgenommen haben sieben Tage nach durchgeführter Extraktion. Dieser Effekt erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Auch blieben die Werte für den Blutfluss (in AU) nach Nahtversorgung der Extraktionsalveole weiterhin stark erhöht sieben Tage nach der Extraktion.

Statistisch:

1.a) Ist die Differenz der am Experimentalzahn mit Nahtversorgung vor LA (Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den sieben Tage p.e. (post extractionem) erfassten Werte für  $SO_2$  (in %) signifikant niedriger als die Differenz der am Experimentalzahn ohne Nahtversorgung vor LA erfassten Werte zu den sieben Tage p.e. erfassten Werte?

Zwei Patienten aus Gruppe 1 (Kontrollpatienten), für die keine Messwerte am Experimentalzahn ohne Nahtversorgung vorlagen, wurden aus der folgenden Analyse ausgeschlossen. Ein  $t$ -Test für verbundene Stichproben über alle Patientengruppen ergab, dass der Differenzwert<sub>2</sub> (vor LA minus 7 Tage p.e.) für den Experimentalzahn mit Nahtversorgung ( $M = 0.14$ ,  $SD = 8.39$ ) positiv ausfällt, wohingegen er für den Experimentalzahn ohne Nahtversorgung ( $M = -1.29$ ,  $SD = 9.64$ ) negativ ausfällt. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant,  $t(13) = 0.47$ ,  $p = .323$  (einseitig),  $d = 0.16$ .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der  $SO_2$ -Wert sieben Tage p.e. beim Experimentalzahn mit Nahtversorgung eher abgenommen hat, wohingegen er beim Experimentalzahn ohne Nahtversorgung eher zugenommen hat.

1.b) Ist die Differenz der am Experimentalzahn mit Nahtversorgung vor LA

(Lokalanästhesie) erfassten Werte zu den sieben Tage p.e. (post extractionem) erfassten Werte für Flow (in AU) signifikant niedriger als die Differenz der am Experimentalzahn ohne Nahtversorgung vor LA erfassten Werte zu den sieben Tage p.e. erfassten Werte?

Analog zur vorherigen Fragestellung wurden zwei Patienten (Gruppe 1), für die keine Messwerte am Experimentalzahn ohne Nahtversorgung vorlagen, aus der folgenden Analyse ausgeschlossen. Ein  $t$ -Test für verbundene Stichproben über alle Patientengruppen ergab, dass der Differenzwert\_2 (vor LA minus 7 Tage p.e.) für den Experimentalzahn mit Nahtversorgung ( $M = -84.93$ ,  $SD = 87.73$ ) absolut gesehen höher ausfällt als für den Experimentalzahn ohne Nahtversorgung ( $M = -48.71$ ,  $SD = 101.10$ ),  $t(13) = 1.12$ ,  $p = .142$  (einseitig),  $d = 0.40$ .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Flow-Wert 7 Tage p.e. beim Experimentalzahn mit Nahtversorgung stärker oberhalb des Ausgangsniveaus von vor LA lag als beim Experimentalzahn ohne Nahtversorgung.

2. Führt der im Lokalanästhetikum enthaltene Adrenalinzusatz zu einer Reduzierung des Blutflusses (in AU)?

Der im Lokalanästhetikum enthaltene Adrenalinzusatz führte zu einer statistisch signifikanten Reduzierung des Blutflusses. Dies war zu erwarten, da das mit dem Lokalanästhetikum applizierte Adrenalin zu einer lokalen Gefäßverengung führt, was sich wiederum in einem niedrigeren Blutfluss äußert.

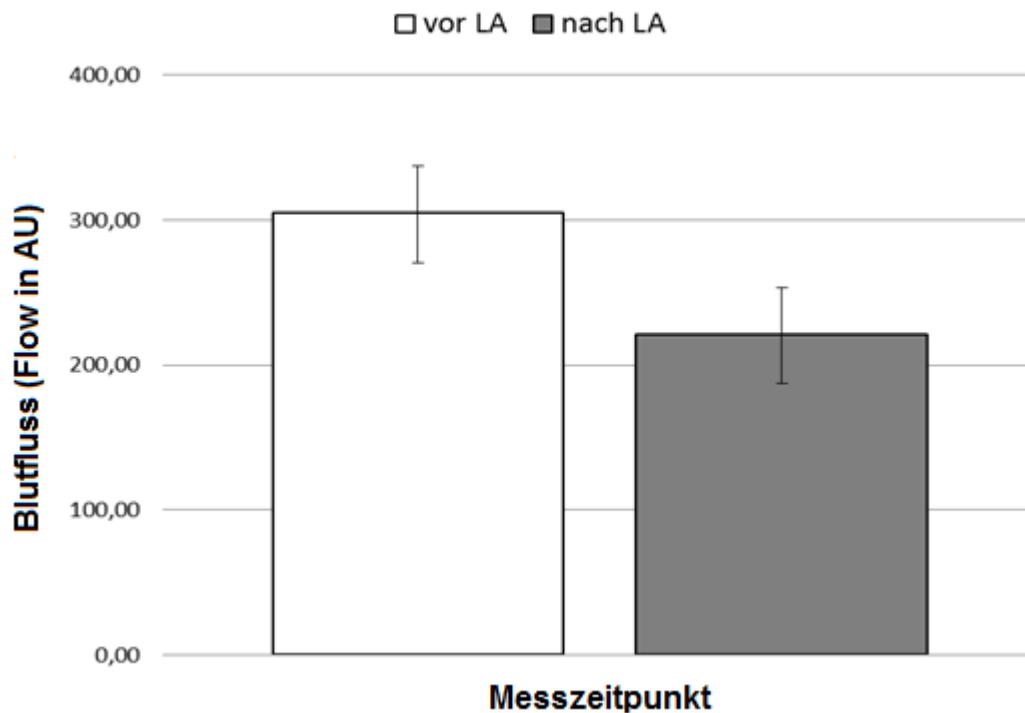
Statistisch:

Fällt der am Experimentalzahn über alle Patientengruppen hinweg gemessene Wert für Flow (in AU) unmittelbar nach Applizieren der Lokalanästhesie im Vergleich zu vor Lokalanästhesie signifikant niedriger aus?

Ein  $t$ -Test für verbundene Stichproben ergab erwartungsgemäß, dass über alle Patientengruppen hinweg der am Experimentalzahn gemessene Flow (in AU) unmittelbar nach LA ( $M = 220.92$ ,  $SD = 98.78$ ) niedriger ausfällt als vor LA ( $M =$

304.89,  $SD = 105.47$ ); dieser Unterschied ist hoch signifikant,  $t(36) = 4.49$ ,  $p < .001$ ,  $d = 0.83$  (Abb. 24).

Zusammenfassend kann diese Nebenfragestellung somit auch positiv beantwortet werden: Die Applikation des Lokalanästhetikums hat am Experimentalzahn zu einer Reduzierung des Blutflusses (Flow in AU) geführt.



**Abb. 24:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie (links) sowie unmittelbar nach Lokalanästhesie (rechts) über alle Patientengruppen hinweg. Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M), die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle (CI).

## **4. Diskussion**

Das Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob das O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) für das Monitoring der Mikrozirkulation im Laufe der Wundheilung nach oralchirurgischen Eingriffen (in diesem Falle Extraktionen) geeignet ist, und ob es möglich ist, ein Risikoprofil für intraorale Wundheilungsstörungen anhand der gemessenen Parameter der Mikrozirkulation im Bereich des gingivalen Gewebes zu erstellen. Ebenfalls sollte eruiert werden, ob mit Hilfe des O2C-Gerätes das Heilungspotenzial von intraoralen Wunden abgeschätzt werden kann, um ggf. Infektionen in einem frühen Stadium zu diagnostizieren und behandeln zu können.

Mikrozirkulationsstörungen sind ein wichtiger Bestandteil verschiedener Krankheitsprozesse und tragen maßgeblich zu Wundheilungsstörungen bei. Sowohl die Gewebepfusion als auch die Oxygenierung bilden wesentliche Grundpfeiler der physiologischen Wundheilung, daher ist die Suche nach einem optimalen Monitoringverfahren zur Überwachung der Mikrozirkulation in vielen klinischen Bereichen von besonderem Interesse (Kluz et al., 2013; Ovadia-Blechman et al., 2015; Rejmstad et al., 2015; Spronk et al., 2004; Uil et al., 2008). Mit Hilfe eines guten Monitoringverfahrens könnten Wundheilungsstörungen frühzeitig erfasst werden, bevor diese sich klinisch manifestieren. Dadurch könnten mögliche Komplikationen rechtzeitig behandelt oder gar vermieden werden.

### **4.1 Bewertung der Messmethode**

Im Laufe der Jahre wurde nach einem zuverlässigen und leicht anwendbarem Monitoringverfahren gesucht, das reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefert. Verschiedene Methoden wurden dabei erprobt, die sich zwei großen Gruppen zuordnen lassen: zum einen Monitoringverfahren zur Beurteilung der Gewebepfusion und zum anderen Messmethoden zur Bestimmung der Gewebeoxygenierung. Sowohl die Gewebespektrometrie als auch die Laser-Doppler-Spektroskopie wurden für sich genommen bereits erfolgreich im Bereich der Mundschleimhaut eingesetzt und als reproduzierbare und zuverlässige

Messmethoden zur quantitativen Erfassung der Mikrozirkulation beschrieben (Donos et al., 2005; Emshoff et al., 2004 und 2008; Gleissner et al., 2006; Hanioka et al., 1990; Retzepe et al., 2007; Sakr et al., 2010; Shizukuishi et al., 1988). Die Laser-Doppler-Spektroskopie wurde meist als praktikabel angesehen, nachteilig an diesem Verfahren war jedoch die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte sowie das Fehlen von Absolutwerten und die dadurch erschwerte Interpretation der Messergebnisse. Auch bei der Gewebespektrometrie handelt es sich um ein zuverlässiges und sensitives Monitoringverfahren, kritisiert wurde von Anwendern jedoch die Störanfälligkeit gegenüber Fremdlicht.

Das nun in dieser Studie verwendete und erstmals im Jahre 2002 vorgestellte O2C-Gerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) verbindet eben diese beiden Messmethoden erstmalig in einem Gerät und erlaubt damit die orts- und zeitgleiche Bestimmung von mikrovaskulärem Blutfluss und Sauerstoffsättigung mit nur einem Messgerät (Walter et al., 2002). Dadurch ergibt sich im Vergleich zu der alleinigen Laser-Doppler-Messung zusätzlich die Möglichkeit, neben der Messung des Blutflusses den Sauerstoffverbrauch im Gewebe abzuschätzen. Das O2C-Gerät zeichnet sich zudem durch seine Noninvasivität und seine leichte Handhabung aus. Mit Hilfe des O2C-Gerätes ist es möglich, die Mikrozirkulation im Gewebe kontinuierlich und mit hoher zeitlicher Auflösung direkt zu untersuchen (Beckert et al., 2007). Für den erfolgreichen Einsatz des O2C-Gerätes müssen jedoch mögliche Störfaktoren ausgeschaltet werden, die die physikalischen Messprinzipien beeinflussen können. Die Gewebespektrometrie kann zum Beispiel durch sehr helle OP-Lampen beeinflusst werden, denn diese Fremdlichter interferieren mit dem reflektierten Licht des Hämoglobins und führen so zu falschen Messwerten der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$  in %). Um dies in der vorliegenden Studie zu vermeiden, wurde die OP-Lampe vor jeder Messung ausgeschaltet und der Raum durch Vorhänge abgedunkelt. Zur Vermeidung einer Kontamination und Kreuzinfektion erhielt die verwendete Flachsonde für die Messungen einen sterilen Überzug. Es wurde hierbei eine transparente Sondenhülle gewählt, um das Hämoglobinspektrum nicht zu beeinträchtigen. Bei einem Vorversuch der Studie ergaben sich keine Unterschiede bei Messungen der Haut mit und ohne transparente Sondenhülle. Die Messwerte der Laser-Doppler-Spektroskopie können durch Bewegungen seitens des

Untersuchers und des Patienten verfälscht werden, daher wurde der Patient gebeten, während der Untersuchung jegliche Bewegungen zu vermeiden. Zudem hielt der Operateur seine Hand möglichst ruhig und platzierte die Sonde ohne Druck mit Hilfe einer drucksensitiven Sondenhalterung auf der Mundschleimhautoberfläche. Um Bewegungsartefakte auszuschließen und reproduzierbare Messungen an jedem Messtag zu ermöglichen, wäre die Herstellung eines Patienten-individuellen Splints von Vorteil gewesen, wie er bereits in zahlreichen Studien rund um die alleinige Nutzung der Laser-Doppler-Spektroskopie zum Einsatz kam (Develioglu et al., 2006; Orekhova und Barmasheva, 2013). Dies war jedoch aufgrund der vorliegenden Flachsonde nicht möglich, ohne durch die Verwendung eines Splints Druck bei der Applikation der Sonde aufzubauen. Daher wurde sich gegen die Anfertigung und Verwendung eines Splints entschieden, jedoch wurde bereits nach Abschluss der Studie ein neuer Sondentyp designt, wodurch zukünftig eine druckfreie Positionierung der Sonde im Bereich der Mundschleimhaut mit Hilfe eines Patienten-individuellen Splints möglich ist. Für die Ableitung valider Werte ist zudem bedeutend, die Messungen wie oben beschrieben unter standardisieren Bedingungen durchzuführen (Beckert et al., 2004 und 2007). Dazu gehörte im Falle dieser Studie eine 15-minütige Ruhephase vor Messbeginn, damit sich der Blutdruck auf ein konstantes Level einpendeln konnte. Es wurde auf eine angenehme Raumtemperatur geachtet sowie auf eine Schmerzfreiheit seitens des Patienten während der Durchführung der Messungen, denn sowohl Kälte als auch Schmerz können zu einer peripheren Vasokonstriktion führen (Hunt und Beckert, 2004).

## **4.2 Bewertung der Ergebnisse**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den am Anfang der Dissertationsarbeit gestellten Hypothesen nachzugehen.

Zunächst sollte die Frage beantwortet werden, ob mit Hilfe des O2C-Gerätes der Firma LEA (Gießen, Deutschland) Unterschiede in der Sauerstoffsättigung und der Durchblutung des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis im Vergleich zu Kontrollpatienten aufgedeckt werden



können. Dabei wurden die am Experimentalzahn aufgezeichneten Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$  in %) und den Blutfluss (Flow in AU = Arbitrary Unit) vor Lokalanästhesie, also bevor mit dem Extraktionsvorgang begonnen wurde, unter den verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen. Es wurde angenommen, dass die Werte für die Sauerstoffsättigung bei an Parodontitis erkrankten Patienten niedriger ausfallen als bei Kontrollpatienten. Zusätzlich wurde angenommen, dass Patienten mit einem zur Parodontitis bestehenden Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus noch niedrigere Werte für die Sauerstoffsättigung aufweisen. Diese Vermutungen liegen nahe, da aufgrund des hohen metabolischen Bedarfs der einwandernden Immunzellen im Rahmen einer Parodontitis ein hypoxischer Zustand entsteht (Taylor, 2008). Zusätzlich führen schnell proliferierende Mikroorganismen zu einer Hypoxie, da sie den zur Verfügung stehenden Sauerstoff rasch verbrauchen (Eltzschig und Carmeliet, 2011). Rauchen und Diabetes mellitus erhöhen die durch die Parodontitis entstehende Gewebhypoxie zusätzlich (Guo und DiPietro, 2010). Die statistische Auswertung konnte diese Hypothese mit einer statistischen Signifikanz bestätigen. An Parodontitis erkrankte Raucher wiesen die niedrigsten Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung am Experimentalzahn auf, gefolgt von an Parodontitis erkrankten Diabetikern. Shizukuishi et al. zeigten bereits 1988 mit Hilfe der Gewebespektrometrie, dass das gingivale Gewebe bei an Parodontitis erkrankten Patienten eine niedrigere Sauerstoffsättigung aufweist (Shizukuishi et al., 1988).

Bezüglich des Blutflusses (Flow in AU) wurde angenommen, dass die Ausgangswerte hier bei an Parodontitis erkrankten Patienten höher liegen als bei Kontrollpatienten. Aufgrund der bei Parodontitis vorliegenden Entzündung versucht das Immunsystem durch Weitstellung der Blutgefäße und der folglich erhöhten Durchblutung ausreichend Abwehrzellen an den Ort des Geschehens zu bringen (Hellwig et al., 2003; Plagmann, 1998; Wolf et al., 2012). Zudem wurde angenommen, dass ein zur Parodontitis bestehender Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus die Ausgangswerte für den Blutfluss zusätzlich erniedrigt. Im Zuge eines Zigarettenkonsums bzw. beim Diabetes mellitus wird durch Fibrosierung und Sklerosierung der Gefäßwände eine Vasokonstriktion hervorgerufen (Grossi et al., 1994; Hanioka et al., 2000; Mullally et al., 1999; Preshaw, 2009; Salvi et al., 1997;

Vlassam und Bucala, 1996). Die Auswertung der Messwerte ergab erwartungskonform, dass der Blutfluss bei an Parodontitis erkrankten Patienten statistisch signifikant höher liegt als bei Kontrollpatienten. Bei Patienten mit einem zur Parodontitis bestehenden Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus lagen die Blutfluss-Ausgangswerte wie erwartet niedriger als bei nur an Parodontitis erkrankten Patienten, jedoch immer noch höher als bei Kontrollpatienten. Eine vorliegende Parodontitis scheint daher einen größeren Effekt auf den Blutfluss auszuüben als es ein bestehender Zigarettenkonsum oder Diabetes mellitus vermag.

Als nächstes sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich eine Veränderung der Sauerstoffsättigung und Durchblutung des gingivalen Gewebes bei verschiedenen Patientengruppen mit bestehender Parodontitis negativ auf die Wundheilung im Zuge der Exaktion auswirkt. Es wurde angenommen, dass es sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis erkrankten Patienten zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung einen Tag nach der Exaktion aufgrund der durch die einsetzende Wundheilung vorzufindenden hypoxischen Zustände kommt. Dabei sollte dieser Abfall bei an Parodontitis erkrankten Patienten stärker ausgeprägt sein als bei Kontrollpatienten. Die im Zuge der Wundheilung ablaufenden sauerstoffabhängigen Prozesse der zellulären Bestandteile des Immunsystems führen zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und -verbrauch und unterhalten so die nach Wundsetzung eintretende Gewebhypoxie (Guo und DiPietro, 2010; Schubert, 2008). Raucher weisen eine Einschränkung des Sauerstofftransports und des Sauerstoffmetabolismus auf, es entsteht eine hypoxische Umgebung, wodurch es zu Wundheilungsstörungen kommen kann (Guo und DiPietro, 2010; Mosely und Finseth, 1977; Silverstein, 1992). Diabetes führt zu Mikroangiopathien, die wiederum zu Stenosingen bzw. Verschlüssen in den entsprechenden Gefäßen führen, wodurch ein hypoxischer Zustand entsteht (Goodson und Hunt, 1977). Aufgrund der verminderten Sauerstoffversorgung kann es daher auch bei Diabetikern zu Wundheilungsstörungen kommen (Smola et al., 2001). Die statistische Auswertung ergab sowohl bei an Parodontitis erkrankten Patienten als auch bei Kontrollpatienten einen Abfall der Sauerstoffsättigung, der jedoch erwartungswidrig bei Kontrollpatienten stärker ausfiel. Weiterhin wurde angenommen, dass es sieben Tage nach der Exaktion sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis

erkrankten Patienten wieder zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung kommt, denn die nach Wundsetzung vorzutreffende Hypoxie stellt einen wesentlichen Stimulus für die Initiierung der Angiogenese dar und ermöglicht auf diesem Weg eine adäquate Sauerstoffversorgung des Wundmilieus (Martin und Nunan, 2015). Bei an Parodontitis erkrankten Patienten kam es zum erwarteten Anstieg der Sauerstoffsättigung sieben Tage nach der Extraktion, hingegen kam es bei den Kontrollpatienten erwartungswidrig zu einem weiteren Abfall der Sauerstoffsättigung.

Im Bezug auf den Blutfluss wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis erkrankten Patienten einen Tag nach der Extraktion zu einem Anstieg kommt. Dieser Anstieg sollte bei an Parodontitis erkrankten Patienten geringer ausgeprägt sein aufgrund der schon vor Beginn der Extraktion vorliegenden höheren Werte für den Blutfluss. Im Zuge der Wundheilung kommt es in der exsudativen Phase in den ersten 8 Stunden zu einer Vasodilatation. Diese führt zu einer Hyperämie. Im weiteren Verlauf findet in der 1-4 Tage andauernden resorptiven Phase die Neoangiogenese statt, was zu einem Anstieg des Blutflusses im Wundmilieu führt (Eckelt, 2006; Gutwald und Weidekamm, 2003; Piatek und Tautenhahn, 2012; Polimeni et al., 2006; Rechmann, 2002; Schubert, 2008; Smola et al., 2001). Erwartungsgemäß kommt es sowohl bei Kontrollpatienten als auch bei an Parodontitis erkrankten Patienten einen Tag nach der Extraktion zu einem Anstieg des Blutflusses. Weiterhin wurde angenommen, dass sich die Blutflusswerte 7 Tage nach der Extraktion wieder den Ausgangswerten vor Lokalanästhesie aufgrund der nun abgeschlossenen Neoangiogenese annähern. Dieser Abfall sollte dabei bei an Parodontitis erkrankten Patienten geringer ausgeprägt sein als bei Kontrollpatienten. Bei Kontrollpatienten kam es einen Tag nach der Extraktion erwartungskonform zu einem stärkeren Anstieg des Blutflusses, welcher sich jedoch sieben Tage nach der Extraktion erwartungswidrig schwächer normalisierte.

Ghazanfari et al. führten 2002 eine Studie über die Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessungen mit der Laser-Doppler-Spektroskopie durch. Die in dieser Studie beobachteten interindividuellen Streuungen der mittleren Blutflusswerte lagen zwischen 32-37%. Die mangelhafte Reproduzierbarkeit der

Messwerte ist zum einen auf physiologische Schwankungen und zum anderen auf den Einfluss des wachen und sich bewegenden Patienten zurückzuführen. Zusätzlich könnten Abweichungen in der Lokalisation der Messsonde eine Rolle spielen (Ghazanfari et al., 2002). Es wurde sich daher in dieser Studie dafür entschieden, auch einen intraindivuellen Vergleich durchzuführen, indem bei jedem Patienten parallel zu den Messungen im gingivalen Bereich am Experimentalzahn gleiche Messungen an einem Kontrollzahn durchgeführt wurden. Die Messwerte der Sauerstoffsättigung am Kontrollzahn stellten jedoch lediglich einen Tag nach der Extraktion eine signifikante Kovariate dar. Hierbei ergab sich, dass es bei Patienten mit ausschließlich vorliegender Parodontitis zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Sauerstoffsättigung einen Tag nach der Extraktion kommt als es bei Kontrollpatienten der Fall ist. Die Messwerte des Blutflusses am Kontrollzahn stellten jedoch in der Analyse keine signifikante Kovariate dar. Gründe dafür könnten in der Mitbeeinflussung des gingivalen Gewebes im Bereich des Kontrollzahnes durch die Wundheilungsvorgänge im Zuge der Extraktion am Experimentalzahn liegen.

Nun stellte sich abschließend die Frage, ob es möglich ist, Patientengruppen mit einem besonderen Risikoprofil für Wundheilungsstörungen im Rahmen von oralchirurgischen Eingriffen mit Hilfe des O2C-Gerätes zu charakterisieren und ggf. Wundheilungsstörungen frühzeitig zu erkennen. Diese Frage konnte aufgrund der in keinem Fall eingetretenen Wundheilungsstörung in Form einer Alveolitis nicht abschließend beantwortet werden. Es stehen dazu weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv an. In 5 Fällen zeigte sich jedoch klinisch eine leicht verzögerte Wundheilung. Alle 5 Patienten befanden sich in der Gruppe der an Parodontitis erkrankten Raucher, die auch statistisch signifikant niedrigere Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung aufwies. Zukünftig könnten niedrige Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung vor Lokalanästhesie schon ein Warnsignal für mögliche Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen darstellen, dies muss in weiteren Studien eruiert werden.

In den Nebenfragestellungen ging es zunächst darum, ob sich eine Nahtversorgung positiv auf die Wundheilung auswirkt. Um dies untersuchen zu können, wurde bei Patienten mit geplanter Extraktion von zwei Zähnen ein Zahn mit Naht und ein Zahn

ohne Naht versorgt. Es zeigte sich, dass eine Nahtversorgung eher einen negativen Einfluss auf die Wundheilung ausübt, da im Falle einer Nahtversorgung die Werte für die Sauerstoffsättigung im gingivalen Gewebe auch 7 Tage nach der Extraktion noch niedriger lagen als im Falle ohne Nahtversorgung, wohingegen die Werte für den Blutfluss weiterhin stark erhöht waren. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass im Bereich der Naht (3-0-Seide) eine starke Bakterienbesiedlung stattfindet, was die Wundheilung verschlechtern könnte (de Castro Costa Neto et al., 2015).

Um abschließend nachweisen zu können, dass die mittels des O2C-Gerätes aufgenommenen Messwerte reliabel sind, wurde zuletzt die Reduzierung des Blutflusses durch das im Lokalanästhetikum enthaltene Adrenalin eruiert. Dazu fand unmittelbar nach dem Setzen der Lokalanästhesie eine Messung des Blutflusses statt. Die Messergebnisse ergaben erwartungsgemäß eine statistisch signifikante Reduzierung des Blutflusses. Das mit dem Lokalanästhetikum applizierte Adrenalin führt nachgewiesen zu einer lokalen Gefäßverengung, was sich wiederum in einem niedrigeren Blutfluss äußert (Fischer und Peuker, 2011).

### **4.3 Klinische Schlussfolgerung und Ausblick**

Trotz seiner Noninvasivität und einfachen Handhabung besteht ein wesentlicher Nachteil der Messmethode des O2C-Gerätes darin, dass sie für ihre einzelnen Messparameter, abgesehen von der Sauerstoffsättigung, nur relative Messwerte liefert, die dadurch ohne vorliegende Normwerte nur eingeschränkt zu interpretieren sind. Es sollte daher in naher Zukunft eine große Patientenstudie durchgeführt werden, deren Ziel es ist, Normwerte für alle Messparameter im Bereich verschiedener intraoraler Messpunkte zu definieren.

Die zur Zeit zur Verfügung stehenden Messsonden sind sehr anfällig für Störgrößen. Dies hat zur Folge, dass kleinste Irritationen wie Bewegungen, unebene Messflächen und zu viel Druck bei der Applikation der Sonde zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen. Daher sollte bei der Weiterentwicklung des Gerätes auf eine Optimierung der Sonde Wert gelegt werden, um eine drucklose Applikation zu

ermöglichen. Ein neues Sondendesign wurde nach Abschluss der Studie der Firma LEA (Gießen, Deutschland) vorgelegt mit der Bitte um Umsetzung für nachfolgend geplante klinische Studien. Damit soll es zukünftig möglich sein, die Sonde mithilfe eines Patienten-individuellen Splints zu applizieren, ohne dabei Druck ausüben zu müssen.

Zusätzlich soll die neue Sonde auch in zwei Messtiefen alle Messparameter aufzeichnen, um auch eine Aussage über die Mikrozirkulation im Bereich des Knochens treffen zu können. Mit Hilfe der neu designten Sonde können dann zum Beispiel auch Studien an Bisphosphonat-Patienten durchgeführt werden, um deren Heilungspotenzial und Wundheilungsverlauf nach oralchirurgischen Eingriffen erfassen zu können. Bei Bisphosphonaten handelt es sich um Analoga des physiologisch vorkommenden Pyrophosphats. Zwei Phosphate binden hier an ein Kohlenstoffatom, dies sorgt für eine Resistenz gegenüber Hitze und enzymatischer Spaltung. Bisphosphonate werden über die Blutbahn verteilt, im Knochen gespeichert und über die Niere wieder ausgeschieden (Bartl et al., 2006). Es ist wissenschaftlich bewiesen, dass auch Patienten unter einer Bisphosphonat-Medikation eine bedeutende Risikogruppe für Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen darstellen (Hatton et al., 2015; Voss et al., 2015). Bisphosphonate führen neben einer Hemmung der Osteoklasten-Aktivität ebenfalls zu einer Beeinflussung der Gefäße. Diese antiangiogenetische Wirkung kann als eine Ursache für die bei Bisphosphonat-Patienten häufig auftretenden Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen angesehen werden, da eine suffiziente Angiogenese und Neovaskularisation eine Grundvoraussetzung für einen komplikationslosen Heilungsverlauf der Hart- und Weichgewebe darstellen (Otto und Ziebart, 2013). Zukünftig könnte es mit Hilfe des O2C-Gerätes in Kombination mit einer neuen Sonde möglich sein, auch bei dieser Risikogruppe Wundheilungsstörungen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, bevor diese sich klinisch manifestieren.

Das O2C-Gerät könnte ebenfalls im Bereich der Implantation Verwendung finden. Die häufigste Ursache für Implantatfrühverluste stellen Entzündungsreaktionen auf Implantat-Abriebpartikel dar (Jacobi-Gresser et al., 2013). Dies kann zu einer

fehlenden knöchernen Integration führen. Mit Hilfe des O2C-Messgerätes könnte es möglich sein, ein frühzeitiges individuelles Risiko für einen Implantatfrühverlust vor geplanter Implantation oder nach erfolgter Implantation Zeichen für einen Implantatfrühverlust vor klinischer Manifestation frühzeitig zu erkennen, um therapeutisch intervenieren zu können.

Aufgrund der hohen Anschaffungskosten hat das O2C-Gerät bisher noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Zudem ist das Messgerät aufgrund des an die Messsonde angeschlossenen Computers sehr groß und benötigt ein ausreichendes Platzangebot. Vor jeder geplanten Messung muss das O2C-Gerät zunächst wie ein Computer hochgefahren werden und dann die erforderlichen Patientendaten aufgenommen werden, was einen erhöhten Zeitaufwand nach sich zieht. Daher kommt das O2C-Messgerät zur Zeit eher in unterschiedlichen experimentellen klinischen Studien zum Einsatz.

## 5. Zusammenfassung

Wundheilungsstörungen gehören bei jedem oralchirurgischen Eingriff zu den möglichen Komplikationen. Für Patient und Operateur wäre es von Vorteil, das individuelle Risiko eines jeden Patienten bereits vor der geplanten Operation zu kennen, um diese aufzuschieben, um eine alternative Behandlungsmethode zu wählen, um sich auf mögliche Wundheilungsstörungen frühzeitig einstellen zu können oder um auf Wunscheingriffe wie eine Implantation gänzlich zu verzichten. Es gibt viele Studien, die sich mit dem Risiko für Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen beschäftigen (Giorgetti et al., 2012; Hasegawa et al., 2013; Katyayan et al., 2013; Krakowiak, 2011). Die Wundsituation wird in diesen Studien jedoch nur nach dem klinischen Erscheinungsbild subjektiv bewertet, ein objektives Monitoringverfahren kommt nicht zum Einsatz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob es mit Hilfe des O2C-Gerätes der Firma LEA (Gießen, Deutschland) möglich ist, ein Risikoprofil für intraorale Wundheilungsstörungen im Rahmen von Extraktionen anhand der mittels dieses Monitoring-Verfahrens gemessenen Parameter (Sauerstoffsättigung und Blutfluss) zu erstellen. Zudem sollte eruiert werden, ob mit Hilfe des O2C-Gerätes das Heilungspotenzial von intraoralen Wunden abgeschätzt werden kann. Dazu wurden bei insgesamt 37 Patienten im Rahmen von geplanten Extraktionen prä-, peri- und postoperative Messungen der Sauerstoffsättigung und des Blutflusses im Bereich des gingivalen Gewebes unter standardisierten Bedingungen mit dem O2C-Gerät erhoben. Die Patienten wurden dabei entsprechend ihrer Anamnese in 4 Gruppen zugeteilt, nämlich anamnestisch und parodontal gesunde = Kontrollpatienten (n = 7), anamnestisch gesunde, jedoch an Parodontitis erkrankte Probanden (n = 10), anamnestisch gesunde, jedoch rauchende und an Parodontitis erkrankte Probanden (n = 10) und an Diabetes und Parodontitis erkrankte Probanden (n = 10). Die Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung erschienen bei Kontrollpatienten statistisch signifikant höher ( $p = .038$ ), dieser Effekt zeigte sich am deutlichsten im Vergleich von Kontrollpatienten zu an Parodontitis erkrankten Rauchern ( $p = .042$ ), gefolgt von an Parodontitis erkrankten Diabetikern ( $p = .09$ ). Für den Blutfluss zeigte sich ein gegensätzlicher Trend. An Parodontitis erkrankte Patienten wiesen



statistisch signifikant höhere Blutflusswerte auf ( $p = .012$ ). Da es innerhalb der Studie zu keiner Wundheilungsstörung nach erfolgter Extraktion kam, konnte die Frage, ob es möglich ist, Patientengruppen mit einem besonderen Risikoprofil für Wundheilungsstörungen im Rahmen von oralchirurgischen Eingriffen mit Hilfe des O2C-Gerätes zu charakterisieren, nicht abschließend beantwortet werden. In 5 Fällen zeigte sich jedoch klinisch eine leicht verzögerte Wundheilung, alle 5 Patienten befanden sich in der Gruppe der an Parodontitis erkrankten Raucher, die auch statistisch signifikant niedrigere Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung aufwies ( $p = .042$ ). Niedrigere Ausgangswerte für die Sauerstoffsättigung könnten ein Warnsignal für mögliche Wundheilungsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen darstellen, dies muss in weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv eruiert werden.

Trotz seiner Noninvasivität, leichten Handhabung und der gleichzeitigen Aufzeichnung verschiedener Messparameter am selben Ort, besteht ein wesentlicher Nachteil der Messmethode des O2C-Gerätes der Firma LEA (Gießen, Deutschland) in seiner Anfälligkeit für äußere Störfaktoren. Daher sollte bei der Weiterentwicklung des O2C-Gerätes für zukünftige klinische Studien auf eine Optimierung der Sonde Wert gelegt werden.

Zukünftig könnte es mit Hilfe des O2C-Gerätes in Kombination mit einer neuen Messsonde möglich sein, bei weiteren Risikopatientengruppen wie beispielsweise Patienten unter Bisphosphonat-Medikation Wundheilungsstörungen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, bevor sich diese klinisch manifestieren. Es könnte sogar möglich sein, anhand von vor geplantem oralchirurgischen Eingriff durchgeführter Messungen der Sauerstoffsättigung Hinweise auf ein individuelles Risiko für Wundheilungsstörungen aufzudecken und somit Vorkehrungen zu treffen oder über Alternativbehandlungen nachzudenken.

**6. Anhang****Erfassungsbogen****KLINISCHE FORSCHERGRUPPE 208****KLINISCHE STUDIE – INTRAORALE SAUERSTOFF-  
MESSUNGEN UND OXIDATIVER STRESS IN VIVO**

Koordinator der Studie

Prof. Dr. W. Götz

KFO 208 TP 7

**Patient/in**

Name		Vorname	
Straße		Nr.	
PLZ		Wohnort	
Gewicht	Körpergröße		BMI

Weiblich	Männlich
----------	----------

**Patientenaufklärung erfolgt**

Ja	Nein
----	------

**Patient/in mit Studie einverstanden**

Ja	Nein
----	------

**Anamnese/Systemische Erkrankungen**

Anamnestisch gesunder Patient

Ja	Nein
----	------

**Parodontitis**

Ja	Nein
Aggressive Form	Chronische Form
Lokalisiertes Auftreten	Generalisiertes Auftreten
SRP hat stattgefunden (wann)	SRP hat nicht stattgefunden

**Raucher**

Ja	Nein	Zig./d
Zig. am Tag der OP	Zig. bis zum 7.d post OP	Zig. bis zum 14.d post OP

**Diabetiker**

Ja	Nein
Typ 1	Typ 2
Insulinpflichtig	Nicht insulinpflichtig
AB für OP eingenommen	Kein AB für OP eingenommen
Name des eingenommenen ABs	Dauer der AB-Einnahme

Sonstige systemische Erkrankungen

Sonstige Medikamenteneinnahme

**Intraoraler Befund**

Zahn \_\_\_\_:

Sondierungstiefen

Mesial	Distal	Oral	Vestibulär
--------	--------	------	------------

BOP

Mesial	Distal	Oral	Vestibulär
--------	--------	------	------------

Lockerungsgrad  
vorhanden

Karies vorhanden

Gingivahyperplasie

	Ja	Nein	Ja	Nein
--	----	------	----	------

Zahn \_\_\_\_:

Sondierungstiefen

Mesial	Distal	Oral	Vestibulär
--------	--------	------	------------

BOP

Mesial	Distal	Oral	Vestibulär
--------	--------	------	------------

Lockerungsgrad  
vorhanden

Karies vorhanden

Gingivahyperplasie

	Ja	Nein	Ja	Nein
--	----	------	----	------

**Röntgenbefund**

--

**Diagnose**

--

**Messung**

Tag der Messung/OP		Art der OP	
Lage Messareal 1	Lage Messareal 2		Lage Messareal 3
Gewebeentnahme: Was		Wo	
Name und Mengenangabe des verwendeten Anästhetikums			
Aufklappung während OP nötig (Zahnangabe)		Keine Aufklappung während OP nötig	
Osteotomie während OP nötig (Zahnangabe)		Keine Osteotomie während OP nötig	

**Messergebnisse**

Messareal 1: Zahn \_\_\_\_

Mit Naht	Ohne Naht
----------	-----------

Parameter	Messzeitpunkte				
	Vor LA	Nach LA	1d post OP	7 d post OP	14 d post OP
SO2(%)					
rHb(AU)					
Velocity(AU)					
Flow(AU)					
Blutdruck(mmHg)					
HF(min-1)					
SO2(%)Pulsoxy					

Messareal 2: Zahn \_\_\_\_

Mit Naht		Ohne Naht			
Parameter	Messzeitpunkte				
	Vor LA	Nach LA	1d post OP	7 d post OP	14 d post OP
SO2(%)					
rHb(AU)					
Velocity(AU)					
Flow(AU)					
Blutdruck(mmHg)					
HF(min-1)					
SO2(%)Pulsoxy					

Messareal 3: Zahn \_\_\_\_

Parameter	Messzeitpunkte				
	Vor LA	Nach LA	1d post OP	7 d post OP	14 d post OP
SO2(%)					
rHb(AU)					
Velocity(AU)					
Flow(AU)					
Blutdruck(mmHg)					
HF(min-1)					
SO2(%)Pulsoxy					

**Heilungsverlauf**

Schmerzen auf einer Skala von 0-3:

0 = kein Schmerz      1 = leichter Schmerz      2 = starker Schmerz      3 = sehr starker Schmerz

Messareal 1: Zahn \_\_\_\_

Tag der OP	1d post OP	7d post OP	14d post OP
------------	------------	------------	-------------

Messareal 2: Zahn \_\_\_\_

Tag der OP	1d post OP	7d post OP	14d post OP
------------	------------	------------	-------------

Schmerzmittel eingenommen	Kein Schmerzmittel eingenommen
Name des Schmerzmittels	
Dosis und Anzahl der eingenommenen Tabletten	

**Wundheilung:**

Wundheilungsstörung an Wunde mit Nahtversorgung: Zahn \_\_\_\_

7d post OP	14d post OP
------------	-------------

Wundheilungsstörung an Wunde ohne Nahtversorgung: Zahn \_\_\_\_

7d post OP	14d post OP
------------	-------------

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Ätiopathogenese der Parodontitis (modifiziert nach Page und Kornman, 1997). **S. 10**
- Abb. 2:** Zahnhalteapparat (Gängler und Arnold, 2005). **S. 11**
- Abb. 3:** Entwicklungsstadien der Parodontitis (Müller, 2001). **S. 13-14**
- Abb. 4:** Zentrale Rolle von ROS (reactive oxygen species) bei der Entstehung von chronischen Entzündungen und Gewebeschäden in Reaktion auf Parodontalpathogene (Chapple und Matthews, 2007). **S. 17**
- Abb. 5:** Wundheilungsphasen (Gutwald und Weidekamm, 2003). **S. 25**
- Abb. 6:** O2C-Messgerät der Firma LEA (Gießen, Deutschland) auf Rollwagen. **S. 37**
- Abb. 7:** Messprinzip des O2C-Messgerätes (Grafik der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland). **S. 39**
- Abb. 8:** Flachsonde des Typs LF-2 (Grafik der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland). **S. 39**
- Abb. 9:** Sondenhalterung und Darstellung des optimalen Anpressdruckes von 0,25N. **S. 42**
- Abb. 10:** Grafik mit Messpunkten. **S. 43**
- Abb. 11:** Intraorale Positionierung der Messsonde. **S. 44**
- Abb. 12:** Sondenhüllen, links und mittig semi-transparent, rechts transparent. **S. 46**
- Abb. 13:** Arbeitsprotokoll zum Messablauf. **S. 48**



**Abb. 14:** Sauerstoffsättigung ( $\text{SO}_2$ ) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie im Vergleich zwischen den einzelnen Anamnesegruppen (Gruppenzuordnung laut Anamnese). Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M) der einzelnen Anamnesegruppen. Die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle (CI). **S. 52**

**Abb. 15:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie im Vergleich zwischen den einzelnen Anamnesegruppen (Gruppenzuordnung laut Anamnese). Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M) der einzelnen Anamnesegruppen. Die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle (CI). **S. 54**

**Abb. 16:** Sauerstoffsättigung ( $\text{SO}_2$ ) in Prozent (%) gemessen am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei gesunden (Kontrollpatienten) und an Parodontitis erkrankten Patienten. **S. 56**

**Abb. 17:** Blutfluss (Flow) in Arbitrary Units (AU) gemessen am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei gesunden (Kontrollpatienten) und an Parodontitis erkrankten Patienten. **S. 58**

**Abb. 18:** Sauerstoffsättigung ( $\text{SO}_2$ ) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei allen vier Patientengruppen. Das Diagramm beinhaltet die Rohdaten zur Veranschaulichung; die Statistik im Fließtext berücksichtigt die Variation der Messungen am Kontrollzahn. **S. 60**

**Abb. 19:** Differenzwert\_1 der Sauerstoffsättigung ( $\text{SO}_2$ ) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 1 Tag p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von  $\text{SO}_2$ ) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert. **S. 61**

**Abb. 20:** Differenzwert\_2 der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) gemessen in Prozent (%) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 7 Tage p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von SO<sub>2</sub>) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert. **S. 62**

**Abb. 21:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie), 1 Tag p.e. (post extractionem) und 7 Tage p.e. (post extractionem) bei allen vier Patientengruppen. Das Diagramm beinhaltet die Rohdaten zur Veranschaulichung; die Statistik im Fließtext berücksichtigt die Variation der Messungen am Kontrollzahn. **S. 64**

**Abb. 22:** Differenzwert\_1 des Blutflusses (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 1 Tag p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von Flow) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert. **S. 65**

**Abb. 23:** Differenzwert\_2 des Blutflusses (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor LA (Lokalanästhesie) minus 7 Tage p.e. (post extractionem) (positive Werte = Reduktion von SO<sub>2</sub>) bei allen vier Patientengruppen. Die Differenzwerte basieren auf einer ANCOVA, welche die Variation der Messwerte am Kontrollzahn kontrolliert. **S. 66**

**Abb. 24:** Blutfluss (Flow) gemessen in Arbitrary Units (AU) am Experimentalzahn vor Lokalanästhesie (links) sowie unmittelbar nach Lokalanästhesie (rechts) über alle Patientengruppen hinweg. Die Balken repräsentieren das arithmetische Mittel (M), die Fehlerbalken repräsentieren 95% Konfidenzintervalle. **S. 68**

## 8. Literaturverzeichnis

**Ahn C, Mulligan P, Salcido RS.** Smoking – the bane of wound healing: biochemical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008; 21: 227-236

**Ahn JJ, Shin HI.** Bone tissue formation in extraction sockets from sites with advanced periodontal disease: a histomorphometric study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 1133-1138

**Akinbami BO, Godspower T.** Dry socket: incidence, clinical features, and predisposing factors. *Int J Dent* 2014; doi: 10.1155/2014/796102

**Albander JM.** Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29: 177-206

**Albander JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM.** Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000; 71: 1874-1881

**Amar S.** Implications of cellular and molecular biology advances in periodontal regeneration. *Anat Rec* 1996; 245: 361-373

**Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F.** Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000* 2015; 68: 122-134

**Arno A, Waerhang J, Lovdal A, Schei O.** Incidence of gingivitis as related to sex, occupation, tobacco consumption, tooth brushing, and age. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958; 11: 587-595

**Axelsson PA.** Commentary: periodontitis is preventable. *J Periodontol* 2014; 85: 1303-1307

**Bartl R, von Tresckow E, Bartl C.** Bisphosphonate. In: Bartl R, von Tresckow E, Bartl C, Hrsg. *Bisphosphonat-Manual: Wirkungen – Indikationen – Strategien*. Berlin: Springer-Verlag, 2006: 44-50

**Beckert S, Königsrainer A.** Die Physiologie der Wundheilung - Bedeutung der Grundlagenwissenschaft für die klinische Praxis. Med Welt 2009; 5: 217-220

**Beckert S, Königsrainer A, Coerper S.** Die O<sub>2</sub>C-Messung. In: Kröger K, Gröchenig E, Santosa F, Hrsg. Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2007: 147-156

**Beckert S, Witte MB, Königsrainer A, Coerper S.** The impact of the micro-lightguide O<sub>2</sub>C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2004; 27: 2863-2867

**Bergström J.** Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. Community Dent Oral Epidemiol 1989; 17: 245-247

**Bergström J, Eliasson S.** Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. J Clin Periodontol 1987; 14: 466-469

**Bolin A, Eklund G, Frithiof L, Lavsted S.** The effect of changed smoking habit on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. Swed Dent J 1993; 17: 211-216

**Brühl A.** SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse. München: Pearson Studium, 2008

**Carlier A, Geris L, Gastel Nv, Carmeliet G, Van Oosterwyck H.** Oxygen as a critical determinant of bone fracture healing – a multiscale model. J Theor Biol 2015; 365: 247-264

**Chapple IL, Matthews JB.** The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. Periodontol 2000 2007; 43: 160-232

**Christgau M.** Diabetes mellitus und Zahnprobleme. In: Böhm BO, Palitzsch KD, Rosak C, Hrsg. Klinische Diabetologie. Berlin: Springer Medizin Verlag, 2001: 321-327

**Cohen J.** Statistical power analysis for the behavioral sciences. Second edition. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1988

**Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM.** Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol* 1999; 70: 1313-1321

**De Castro Costa Neto O., Lobo LA, Iorio NL, de Fátima Carvalho Vasconcelos M, Meia LC, Tannure PN, Antonio AG.** Oral bacteria adherence to suture threads: an in vitro study. *Oral Maxillofac Surg* 2015; 25

**Deschner J, Jepsen S.** Wechselwirkungen zwischen Parodontitiden und Diabetes. *ZM* 2008; 98: 28-40

**Develioglu H, Kesim B, Tuncel A.** Evaluation of the marginal gingival health using laser doppler flowmetry. *Braz Dent J* 2006; 17: 219-222

**Doenecke D, Koolmann J, Fuchs G, Gerok W.** Die Zellatmung: Energetik und Prinzip der Atmungskette. In: Doenecke D, Koolmann J, Fuchs G, Gerok W, Hrsg. *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005: 404-406

**Donos N, D' Aiuto F, Retzepi M, Tonetti M.** Evaluation of gingival blood flow by the use of laser doppler flowmetry following periodontal surgery. A pilot study. *J Periodont Res* 2005; 40: 129-137

**Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH Jr.** Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodont Res* 2007; 42: 377-381

**Dytham C.** Choosing and using statistics. A biologist's guide. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010

**Eckelt U.** Grundlagen der zahnärztlich-chirurgischen Diagnostik und Therapie. In: Reitemeier B, Schwenger N, Ehrenfeld M, Hrsg. *Einführung in die Zahnmedizin*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2006: 191-192

**Eltzschig HK, Carmeliet P.** Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364: 656-665

**Emshoff R, Emshoff I, Moschen I, Strobl H.** Laser doppler flow measurements of pulpal blood flow and severity of dental injury. *Int Endod J* 2004; 37: 463-467

**Emshoff R, Moschen I, Oberrauch A, Gerhard S, Strobl H.** Outcomes of dental fracture injury as related to laser doppler flow measurements of pulpal blood-flow level. *Dent Traumatol* 2008; 24: 416-421

**Engelhardt GH.** Wunden. In: Engelhardt GH, Hrsg. *Unfallheilkunde: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Berlin: De Gruyter Verlag, 1998: 7-9

**Fang Y, Svoboda KK.** Nicotine inhibits human gingival fibroblast migration via modulation of Rac signaling pathways. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1200-1207

**Filippi A.** Wound healing and healing disorders after removal of third molars. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2001; 111: 846-860

**Fischer L, Peuker ET.** Örtliche Betäubung (Lokalanästhesie). In: Fischer L, Peuker ET, Hrsg. *Lehrbuch Integrative Schmerztherapie*. Bern: Haug Verlag, 2011: 453

**Forst T, Hohberg C, Tarakci E, Forst S, Kann P, Pfützner A.** Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1151-1156

**Fournell A, Schwarte LA, Scheeren TW, Kindgen-Milles D, Feindt P, Loer SA.** Clinical evaluation of reflectance spectrophotometry for the measurement of gastric microvascular oxygen saturation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 576-581

**Gängler P, Arnold WH.** Struktur und Funktion des Gebisses und der Mundhöhle. In: Gängler P, Hoffmann T, Willershausen B, Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005: 49

**Gängler P, Arnold WH, Netuschil L, Pfister W.** Ätiologie und Pathogenese. In: Gängler P, Hoffmann T, Willershausen B, Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005: 259-274

**Gary Sibbald R, Woo KY.** The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 1: 25-30

**Geerlings SE, Hoepelman AI.** Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259-265

**Gelsky SC.** Cigarette smoking and periodontitis: methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 16-24

**Genco RJ.** Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 67: 1041-1049

**Genco RJ, Kornmann K, Williams R, Offenbacher S, Zambon JJ, Ishikawa R, Schenkein H, Slots J, Socransky S.** Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; 1: 926-932

**Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U.** Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror* 2002; 12: 330-336

**Giorgetti AP, César Neto JB, Casati MZ, Sallum EA, Nociti Júnior FH.** Cigarette smoke inhalation influences bone healing of post-extraction tooth socket: a histometric study in rats. *Braz Dent J* 2012; 23: 228-234

**Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B.** Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser doppler flowmetry. *J Periodontol* 2006; 77: 1762-1771

**Gölz L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, Götz W, Frede S.** Hypoxia and *P.gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- $\kappa$ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm* 2015; doi: 10.1155/2015/438085

**Gonçalves PC, Griffiths G, Rawlinson A.** A study of the periodontal state of a late Medieval United Kingdom population. *Arch Oral Biol* 2015; 26: 1797-1801

**Goodson WH 3rd, Hunt TK.** Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. *J Surg Res* 1977; 22: 221-227

**Graf K.** Die Erkrankungen des Parodonts aus ganzheitlicher Sicht. *GZM – Praxis und Wissenschaft* 6.Jg. 2001; 3: 6-12

**Grassmann JP, Schneppendahl J, Sager M, Hakimi AR, Hertel M, Loegters TT, Wild M, Hakimi M, Windolf J, Jungbluth P.** The effect of bone marrow concentrate and hyperbaric oxygen therapy on bone repair. *J Mater Sci Mater Med* 2015; 26: 5331

**Graves DT, Liu R, Oates TW.** Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis impact on periodontal pathosis. *Periodontol 2000* 2007; 45: 128-137

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

**Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei E, Norderyd OM, Genco RJ.** Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-267

**Guo S, DiPietro LA.** Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89: 219-229

**Gutwald R, Schmelzeisen R.** Traumatologie. In: Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R, Hrsg. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. München: Urban und Fischer Verlag, 2003: 376-378



**Gutwald R, Weidekamm J.** Wundheilung und Wundversorgung. In: Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R, Hrsg. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. München: Urban und Fischer Verlag, 2003: 75-88

**Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE.** Association between Interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. J Periodontol 2003; 74: 1183-1190

**Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL.** Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. J Periodontol 1993; 64: 16-23

**Hanioka T, Shizukuishi S, Tsunemitsu A.** Hemoglobin concentration and oxygen saturation of clinically healthy and inflamed gingiva in human subjects. J Periodontol 1990; 25: 93-98

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

**Hanioka T, Tanaka M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S.** Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. J Periodontol 2000; 71: 550-554

**Harnack L, Gonzales J, Meyle J.** Die parodontale Infektion und systemische Entzündungsreaktionen. Parodontologie 2007; 18: 9-20

**Hasegawa T, Ri S, Umeda M, Komatsubara H, Kobayashi M, Shigeta T, Yoshitomi I, Ikeda H, Shibuya Y, Asahina I, Komori T.** The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy. J Craniomaxillofac Surg 2013; 41: 558-563

**Hatton RC, Patel P, Liu W.** Bisphosphonate exposure and osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Res 2015; 30: 748

**Heitz-Mayfield LJ.** Disease progression: Identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 196-209

**Hellwig E, Klimek J, Attin TH.** Ätiologie entzündlicher Parodontopathien. In: Hellwig E, Klimek J, Attin TH, Hrsg. Einführung in die Zahnerhaltung. München: Urban und Fischer Verlag, 2003: 447-469

**Helmers R, Milstein DM, van Hulst RA, de Lange J.** Hyperbaric oxygen therapy accelerates vascularization in keratinized oral mucosal surgical flaps. *Head Neck* 2014; 36: 1241-1247

**Hepp KD, Häring HU.** Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003: 37-39

**Hoffmann J, Roser M.** Zahnärztliche Chirurgie, Zahnextraktion: Komplikationen. In: Ott RW, Vollmer HP, Krug W, Hrsg. Klinik- und Praxisführer Zahnmedizin. Stuttgart: Thieme Verlag, 2002: 342

**Holmstrup P, Poulsen AH, Andersen L, Skuldbol T, Fiehn NE.** Oral infections and systemic diseases. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 575-598

**Hölzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD.** Free flap monitoring using simultaneous noninvasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34: 25-33

**Hölzle F, Swaid S, Nolte D, Wolff KD.** Nutritive perfusion at donor site after microvascular fibula transfer. *Microsurgery* 2003; 23: 306-312

**Houston JP, McCollum J, Pietz D, Schneck D.** Alveolar osteitis: a review of its etiology, prevention, and treatment modalities. *Gen Dent* 2002; 50: 457-463

**Hunt TK, Beckert S.** Therapeutical and practical aspects of oxygen in wound healing. In: Lee B, Hrsg. The Wound Management Manual. New York: McGraw-Hill Professional, 2004: 44-54

**Ismail AI, Burt BA, Eklund SA.** Epidemiologic pattern of smoking and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1983; 106: 617-621

**Jacobi-Gresser E, Huesker K, Schütt S.** Genetic and immunological markers predict titanium implant failure: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 537-543

**Jež M, Rožman P, Ivanović Z, Bas T.** Concise Review: The role of oxygen in hematopoietic stem cells physiology. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1999-2005

**Johnson NW.** Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *Int Dent J* 1989; 39: 33-47

**Katyayan PA, Katyayan M, Shah RJ.** Rehabilitative considerations for dental implants in the diabetic patient. *J Indian Prosthodont Soc* 2013; 13: 175-183

**Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T.** Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 765-774

**Khan S, Saub R, Vaithilingam RD, Safii SH, Vethakkan SR, Baharuddin NA.** Prevalence of chronic periodontitis in an obese population: a preliminary study. *BMC Oral Health* 2015; 15:114

**Kinane DF.** Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001; 25: 8-20

**Kinane DF, Chestnutt IG.** Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 29-34

**King GL.** The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79: 1527-1534

**Kluz J, Malecki R, Adamiec R.** Practical importance and modern methods of the evaluation of skin microcirculation during chronic limb ischemia in patients with peripheral arterial occlusive disease and/or diabetes. *Int Angiol* 2013; 32: 42-51

**Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Tomaszek S, Krug A, Haverich A.** Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1026-1030

**Krakowiak PA.** Alveolar osteitis and osteomyelitis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011; 23: 401-413

**Krug A.** Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes – Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie* 2006; 36: 300-312

**Lalla E.** Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *J Clin Periodontol* 2007; 34: 913-916

**Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC.** Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 118-123

**Listgarten MN, Ricker FH Jr, Laster L, Shapiro J, Cohen DW.** Vascular basement lamina thickness in normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol* 1974; 45: 676-684

**Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F.** Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol* 2004; 75: 557-564

**Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E.** Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 850-857

**MacFarlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA.** Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63: 908-913

**Mahabadi J, Meyle J.** Diabetes und Parodontitis. *Parodontologie* 2006; 17: 121-131

**Manassa EH, Hertl CH, Olbrisch RR.** Wound healing problems in smokers and nonsmokers after 132 abdominoplasties. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 2082-2089

**Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF.** Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981; 52: 410-415

**Martin P, Nunan R.** Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* 2015; 173: 370-378

**Martin S, Zafiropoulos G, Zick R, Kolb GF.** Parodontitis bei Diabetes mellitus, eine bislang unterschätzte lokale Komplikation mit systemischer Bedeutung. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001; 10: 23-28

**Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R.** Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 743-749

**Maruyama K, Asai J, Li M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA.** Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol* 2007; 170: 1178-1191

**Mealey BL, Ocampo GL.** Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44: 127-153

**Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN, Hobson RS, Bate JP, Dennison M.** The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 402-409

**Michaelis W, Schiffner K.** Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie. Institut der Deutschen Zahnärzte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2006

**Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK.** Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2001; 72: 1318-1323

**Moore WE, Moore LV.** The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5: 66-77

**Mosely LH, Finseth F.** Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1977; 9: 97-101

**Mücke T, Wolff KD, Rau A, Kehl V, Mitchell DA, Steiner T.** Autonomization of free flaps in the oral cavity: A prospective clinical study. *Microsurgery* 2012; 32: 201-206

**Mullally BH, Breen B, Linden GJ.** Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 394-401

**Müller HP.** Diagnostik der Parodontalerkrankungen. In: Müller HP, Hrsg. *Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001: 79

**Müller HP.** Klassifikation der Parodontalerkrankungen. In: Müller HP, Hrsg. *Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001: 58

**Müller HP.** Pathogenese der plaqueinduzierten Parodontalerkrankungen. In: Müller HP, Hrsg. *Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001: 31-48

**Müller HP, Stadermann S, Heinecke A.** Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 287-294

**Nakagawa M, Kurihara H, Nishimura F, Isoshima O, Arai H, Sawada K, Nagai A, Murayama Y.** Immunological, genetic, and microbiological study of family members manifesting early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 254-263

**Natto S, Baljoon M, Bergström J.** Tobacco smoking and periodontal health in a Saudi Arabian population. *J Periodontol* 2005; 76: 1919-1926

**Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y.** Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003; 74: 97-102

**Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y.** The periodontal host response with diabetes. *Periodontol 2000* 2007; 43: 245-253

**Nitzan D, Sperry JF, Wilkins TD.** Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 465-470

**Nitzan DW.** On the genesis of „dry socket“. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 11: 706-710

**Nunn ME.** Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000* 2003; 32: 11-23

**Orekhova LY, Barmasheva AA.** Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA J* 2013; 4: 21

**Otto S, Ziebart T.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: pathogenesis and prevention; *MKG-Chirurg* 2013; 6: 97-100

**Ovadia-Blechman Z, Meilin A, Rabin N, Eldar M, Castel D.** Noninvasive monitoring of peripheral microcirculatory hemodynamics under varying degrees of hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 23-27

**Page RC, Beck JD.** Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J* 1997; 47: 61-87

**Page RC, Kornmann KS.** The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14: 9-11

**Page RC, Schroeder HE.** Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 34: 235-249

**Palitzsch KD, Bollheimer C.** Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Böhm BO, Palitzsch KD, Rosak C, Hrsg. *Klinische Diabetologie*. Berlin: Springer Medizin Verlag, 2001: 31-46

**Parthasarathi K, Smith A, Chandu A.** Factors affecting incidence of dry socket: a prospective community-based study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 1880-1884

**Paulander J, Wennström JL, Axelsson P, Lindhe J.** Some risk factors for periodontal bone loss in 50-year-old individuals. A 10-year cohort study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 489-496

**Payne JB, Johnson GK, Reinhard RA, Dyer JK, Maze CA, Dunning DG.** Nicotine effects on PGE2 and IL-1beta release by LPS-treated human monocytes. *J Periodontal Res* 1996; 31: 99-104

**Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B.** Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 9-13

**Persson L, Bergström J, Ito H, Gustafsson A.** Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2001; 72: 90-95

**Piatek S, Tautenhahn J.** Physiologie der Wundheilung. In: Lippert H., Hrsg. *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012: 28-40

**Plagmann HC.** Ätiologie der entzündlichen Parodontalerkrankungen (Gingivitis und Parodontitis). In: Plagmann HC, Hrsg. *Lehrbuch der Parodontologie*. München: Hanser Fachbuch, 1998: 39-83

**Plagmann HC.** Pathogenese und Pathohistologie der parodontalen Destruktion. In: Plagmann HC, Hrsg. *Lehrbuch der Parodontologie*. München: Hanser Fachbuch, 1998: 84-111

**Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UM.** Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol* 2000 2006; 41: 30-47

**Preshaw PM.** Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health* 2015; 15: 5

**Preshaw PM.** Periodontal disease and diabetes. *J Dent* 2009; 37: 575-577



**Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ.** Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol 2000* 2007; 45: 138-157

**Rechmann P.** Wundheilung. In: Reichart PA, Hausamen J-E, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R, Hrsg. *Curriculum Zahnärztliche Chirurgie: Chirurgie Band 1*. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 2002: 43-59

**Rejmstad P, Akesson G, Aneman O, Wardell K.** A laser doppler system for monitoring cerebral microcirculation: implementation and evaluation during neurosurgery. *Med Biol Eng Comput* 2015; 24

**Retzeppi M, Tonetti M, Donos N.** Gingival blood flow changes following periodontal access flap surgery using laser doppler flowmetry. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 437-443

**Rivera-Hidalgo F.** Smoking and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2003; 32: 50-58

**Rohleder NH, Flensberg S, Bauer F, Wagenpfeil S, Wales CJ, Koerdt S, Wolff KD, Hölzle F, Steiner T, Kesting MR.** Can tissue spectrophotometry and laser Doppler flowmetry help identify patients at risk for wound healing disorders after neck dissection? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 302-311

**Rud J.** Removal of impacted lower third molars with acute pericoronitis and necrotising gingivitis. *Br J Oral Surg* 1970; 7: 153-160

**Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J.** Prevalence of periodontal diseases in young diabetics. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 38-42

**Sakr Y, Gath V, Oishi J, Klinzing S, Simon TP, Reinhart K, Marx G.** Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 388-394

**Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP.** Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 398-409

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

**Salvi GE, Yolda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S.** Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 68: 127-135

**Saxer UP, Walter C, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA.** Impact of tobacco use on the periodontium – an update. Part 2: Clinical and radiographic changes in the periodontium and effects on periodontal and implant therapy. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007; 117: 153-169

**Schleicher E.** Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie. In: Schatz H, Hrsg. *Diabetologie kompakt*. Stuttgart: Thieme Verlag 2006: 240-243

**Schroeder HE.** Pathobiologie oraler Strukturen. Freiburg: Karger Verlag, 1996; 205-214

**Schubert J.** Wundlehre. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. *Zahn-Mund-Kieferheilkunde: Chirurgische Grundlagen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008: 174-181

**Sen CK.** Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 1-18

**Seymour GJ, Powell RN, Aitken JF.** Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol* 1983; 54: 522-528

**Shizukuishi S, Hanioka T, Tsunemitsu A.** Clinical application of tissue reflectance spectrophotometry to periodontal disease. *Adv Dent Res* 1988; 2: 389-394

**Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernández M, Gamonal J.** Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci* 2015; 23: 329-355

**Silverstein P.** Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93: 22S-24S

**Smola H, Eming S, Hess S, Werner S, Krieg T.** Wundheilung und Wundheilungsstörungen: Moderne Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 2802-2809

**Spronk PE, Zandstra DF, Ince C.** Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-468

**Stoykova M, Musurlieva N, Boyadzhiev D.** Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). *Biotechnol Equip* 2014; 28: 1150-1154

**Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Amano A.** Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol* 2006; 77: 15-20

**Taylor CT.** Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kappaB in hypoxic inflammation. *J Physiol* 2008; 586: 4055-4059

**Taylor GW.** Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001; 6: 99-112

**Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M.** Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3: 30-39

**Tervonen T, Karjalainen K.** Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 505-510

**Teughels W, Van Eldere J, Van Steenberghe D, Cassiman JJ, Fives-Taylor P, Quirynen M.** Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol* 2005; 76: 1315-1322

**Thorstensson H, Hugoson A.** Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 352-358

**Uil CA, Klijn E Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, Simoons ML.** The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 161-170

**Van Winkelhoff AJ., Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA.** Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 666-671

**Vasel D.** Parodontologie, Ätiologie der entzündlichen Parodontalerkrankungen. In: Ott RW, Vollmer HP, Krug W, Hrsg. *Klinik- und Praxisführer Zahnmedizin*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2002: 211-213

**Viollier AF, Senn HJ.** Leukozytenfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 1585-1587

**Vlassara H, Bucala R.** Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: Role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes* 1996; 45: 65-66

**Voss PJ, Stoddart M, Ziebart T, Zeiter S, Nelson K, Bittermann G, Schmelzeisen R, Poxleitner P.** Zolendronate induces osteonecrosis of the jaw in sheep. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 5182: 124-129

**Walter B, Bauer R, Krug A, Derfuss T, Traichel F, Sommer N.** Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by near infra-red laser doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 197-199

**Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA.** Impact of tobacco use on the periodontium – an update – Part 1: Epidemiologic and pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2007; 117: 45-60

**Willershausen-Zönnchen B, Pistorius A.** Zahnmedizinische Aspekte. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003: 729-735

**Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH.** Ätiologie und Pathogenese. In: Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Hrsg. Farbatlas der Zahnmedizin. Band 1: Parodontologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012: 21-22

**Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH.** Mikrobiologie. In: Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Hrsg. Farbatlas der Zahnmedizin. Band 1: Parodontologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012: 23-38

**Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH.** Pathogenese – Reaktionen und Abwehrmöglichkeiten des Wirts. In: Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Hrsg. Farbatlas der Zahnmedizin. Band 1: Parodontologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012: 39-65

**Yalda B, Offenbacher S, Collins JG.** Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. Periodontol 2000 1994; 6: 37-49

**Yin L, Morita A, Tsuji T.** Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. Arch Dermatol Res 2000; 292: 188-194

**Younis WH, Al-Rawi NH, Mohamed MA, Yaseen NY.** Molecular events on tooth socket healing in diabetic rabbits. Br J Oral Maxillofac Surg 2013; 51: 932-936

## 9. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, daher ist es nun an der Zeit, mich bei allen zu bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Werner Götz bedanken für die sehr liebe Betreuung meiner Arbeit. Ebenfalls danke ich meinem Chef Herrn Prof. Dr. med. dent. Gerhard Wahl für die Vermittlung der Doktorarbeit und die Bereitstellung des O2C-Messgerätes.

Ein großer Dank geht an meine Mutter Kerstin Burgmer, die mir das Studium ermöglicht hat und immer an mich geglaubt hat sowie meinen Ehemann Jan Ciper, der mein ganzes Studium über an meiner Seite stand und auch in schwierigen Zeiten versucht hat mich zu ertragen und wieder aufzubauen. Auch möchte ich mich bei meinem Bruder Pascal Burgmer bedanken, der mich stets angetrieben hat, diese Arbeit zu verfassen und mich dabei auch im Zuge der statistischen Auswertung tatkräftig unterstützt hat (Pascal, du bist und bleibst der beste und leidenschaftlichste Wissenschaftler!).

Ebenfalls danken möchte ich meinen Großeltern (Opa, du lebst in meinem Herzen weiter), die mich finanziell unterstützt haben sowie meinen Schwiegereltern für ihre liebevolle Fürsorge.

Ein großer Dank geht auch an meine lieben Kollegen, die mich meine Messungen in Ruhe haben durchführen lassen und versucht haben, mir geeignete Patienten zu vermitteln. Vor allem danke ich hier Obada Barry, der mich in die Technik des O2C-Messgerätes eingewiesen hat und mich auch stets bei zeitlichen Engpässen unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner besten Freundin Jennifer Hoffmann bedanken, die auch in dieser Lebensphase wieder an meiner Seite stand und mich mit guten Gesprächen und Spaziergängen von so manchem Stress ablenken konnte.