

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Parodontitis unter Verwendung von Polymorphismen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:

Maximilian Dominik Huber

geb. am: 31.12.1993 in Homburg

Tag der Promotion:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Aktueller Kenntnisstand zur Parodontitis	3
2.1	Definition und Klassifikation	3
2.2	Symptomatik und Diagnostik	4
2.3	Epidemiologie	5
2.4	Therapie	7
2.4.1	Geschlossenes Vorgehen	7
2.4.2	Offenes Vorgehen	7
2.5	Zytokine	8
2.5.1	Interleukin 1	8
2.5.2	Interleukin 4	9
2.5.3	Interleukin 6	9
2.5.4	Interleukin 8	10
2.5.5	Interleukin 10	10
2.5.6	Interleukin 17	10
2.5.7	Tumornekrosefaktor α	11
2.5.8	Schematische Darstellung der Genabschnitte	12
3	Metaanalyse: Material und Methodik	13
3.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	13
3.2	Datensuche	14
3.3	Statistische Auswertung	15
4	Metaanalyse: Ergebnisse	17
4.1	IL-1 α +4845G/T Polymorphismus	17
4.2	IL-1 α -889C/T Polymorphismus	22
4.3	IL-1 β +3954C/T Polymorphismus	27
4.4	IL-1 β -511C/T Polymorphismus	36
4.5	IL-4 -590C/T Polymorphismus	41
4.6	IL-6 -174G/C Polymorphismus	46
4.7	IL-6 -572G/C Polymorphismus	52
4.8	IL-8 +781C/T Polymorphismus	57
4.9	IL-8 +396T/G Polymorphismus	62
4.10	IL-8 -251A/T Polymorphismus	66
4.11	IL-10 -592C/A Polymorphismus	71

4.12	IL-10 -819C/T Polymorphismus	76
4.13	IL-10 -1082A/G Polymorphismus	81
4.14	IL-17 -197G/A Polymorphismus	86
4.15	TNF- α -238G/A Polymorphismus.....	90
4.16	TNF- α -308G/A Polymorphismus.....	95
5	Diskussion	100
5.1	Interleukin 1	101
5.2	Interleukin 4	105
5.3	Interleukin 6	107
5.4	Interleukin 8	109
5.5	Interleukin 10	111
5.6	Interleukin 17	114
5.7	Tumornekrosefaktor alpha	116
5.8	Schlusswort	118
6	Literaturverzeichnis.....	121
7	Anhang	132
8	Abkürzungsverzeichnis	152
9	Danksagung.....	153
10	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Zusammenfassung

Die Volkskrankheit Parodontitis beschreibt die entzündliche Degeneration des Zahnhalteapparates, die auf lange Sicht zur Lockerung einzelner Zähne und sogar zum Verlust der gleichen führen kann. Nach neuesten Zahlen ist in Deutschland jeder zweite jüngere Erwachsene und sogar zwei von drei jüngeren Senioren von dieser Krankheit betroffen.¹

Da es sich um eine entzündliche Erkrankung handelt, spielen Entzündungsmediatoren, sog. Zytokine, eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Parodontitis.² Einige Polymorphismen auf den Genabschnitten einzelner Zytokine wurden in zahlreichen Studien bezüglich ihres Einflusses auf das Erkrankungsrisiko für Parodontitis untersucht. Zu den Interleukinen 1 alpha (1α), 1 beta (1β), 4, 6, 8, 10 und 17 sowie zu dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) konnten viele Studien mit zum Teil widersprüchlichen Resultaten identifiziert werden.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Metaanalyse aller bis zum 30.12.2016 auf PubMed publizierten Arbeiten zum IL- 1α +4845G/T, IL- 1α -889C/T, IL- 1β +3954C/T, IL- 1β -511C/T, IL-4 -590C/T, IL-6 -174G/C, IL-6 -572G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G, IL-8 -251A/T, IL-10 -592C/A, IL-10 -819C/T, IL-10 -1082A/G, IL-17 -197G/A, TNF- α -238G/A und TNF- α -308G/A Polymorphismus durchgeführt. Zu allen 16 Polymorphismen wurde jeweils zum dominanten und rezessiven Modell die Odds Ratio (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Die Ergebnisse der Analyse des IL- 1β +3954C/T Polymorphismus deuten darauf hin, dass Personen mit dem Genotyp TT sowie Träger des T-Allels ein erhöhtes Risiko besitzen, an Parodontitis zu erkranken. Weiterhin lassen die Resultate der Analyse des IL-10 -592C/A Polymorphismus vermuten, dass wiederum Personen mit dem Genotyp AA sowie Träger des A-Allels häufiger an Parodontitis leiden. Zu den Polymorphismen IL- 1α -889C/T, IL-6 -174G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G und TNF- α -238G/A wurden zum Teil signifikante Werte berechnet, jedoch konnten diese nur in Sensitivitätsanalysen generiert werden oder der Literaturbestand war nicht ausreichend, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Bei den restlichen neun Polymorphismen konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Parodontitisrisiko nachgewiesen werden.

English Summary

The periodontal disease describes the inflammatory degeneration of the tooth retaining apparatus, which can lead to a long-term relaxation of individual teeth and even to the loss of the same. According to the latest figures, in Germany every second younger adult and even two out of three younger seniors are affected by this disease.¹

Since it is an inflammatory disease, inflammatory mediators, so-called cytokines, play a decisive role in the pathogenesis of periodontal disease.² Some polymorphisms on the gene sections of individual cytokines have been investigated in numerous studies regarding their influence on the disease risk for periodontal disease. The interleukins 1 alpha (1 α), 1 beta (1 β), 4, 6, 8, 10 and 17 as well as the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) could be identified in many studies with partly contradictory results.

In this thesis, there is shown a meta-analysis of all publications on PubMed until 30.12.2016 about the IL-1 α +4845G/T, IL-1 α -889C/T, IL-1 β +3954C/T, IL-1 β -511C/T, IL-4 -590C/T, IL-6 -174G/C, IL-6 -572G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G, IL-8 -251A/T, IL-10 -592C/A, IL-10 -819C/T, IL-10 -1082A/G, IL-17 -197G/A, TNF- α -238G/A and TNF- α -308G/A polymorphisms. For all 16 polymorphisms, the Odds Ratio (OR) and the 95% confidence interval (95%-CI) were calculated for the dominant and recessive model.

The results of the analysis of the IL-1 β + 3954C/T polymorphism indicate that persons with the genotype TT as well as carriers of the T allele are at increased risk of developing periodontal disease. Furthermore, the results of the analysis of the IL-10 -592C/A polymorphism suggest that persons with the genotype AA as well as carriers of the A allele suffer more frequently from periodontitis. Some significant values were calculated for the polymorphisms IL-1 α -889C/T, IL-6 -174G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G and TNF- α -238G/A are generated only in sensitivity analyzes or the literature stock was not sufficient to achieve a meaningful result. In the remaining nine polymorphisms, no statistically significant influence on the risk of periodontal disease could be demonstrated.

2 Aktueller Kenntnisstand zur Parodontitis

2.1 Definition und Klassifikation

Unter Parodontitis versteht man die Entzündung des Zahnhalteapparates (Parodontium), welcher sich aus dem Zahnzement, der Gingiva (Zahnfleisch), der Alveole (knöchernes Zahnfach) und dem Desmodont, einem System aus kollagenen Faserbündeln (Sharpey-Fasern), zusammensetzt.³

Als Folge von Parodontiten resultieren eine Destruktion und unkontrollierte Degeneration des Parodontiums, was als Parodontose bezeichnet wird. Erste Anzeichen liegen in einer erhöhten Blutungsneigung des Zahnfleisches, später sind infolge des Attachmentverlustes parodontale Läsionen in Form von Zahnfleischtaschen nachweisbar und auch messbar. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf können sich Lockerungen einzelner Zähne zeigen, welche auch zum Verlust dergleichen führen können.²

Parodontalerkrankungen unterscheiden sich bezüglich Ursachen, Schweregrad, Lokalisation, klinischer Bilder, Verlauf und Folgeerscheinungen. Die aktuelle Klassifikation parodontaler Erkrankungen erarbeitete der „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“ im Jahre 1999.^{2,3} In übersetzter Form hat diese Einteilung auch in Deutschland Gültigkeit. Diese ist in Abbildung 1 veranschaulicht.

Der ersten Hauptgruppe sind gingivale Erkrankungen zugeordnet, welche häufig auch als Vorläufer der Parodontitis bezeichnet werden. Die Parodontitis kann in chronischer und aggressiver Form ausbrechen, wobei beide noch in lokalisiert und generalisiert unterschieden werden. Des Weiteren kann Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung (z.B. Leukämie, Trisomie 21) oder in nekrotisierender Form (NUG, NUP) auftreten. Als gesonderte Kategorien sind außerdem Abszesse des Parodonts, Paro-Endo-Läsionen sowie entwicklungsbedingte Deformationen und Zustände aufgelistet. Da die Untergruppen fließend ineinander übergehen, ist das jeweilige Krankheitsbild nicht immer einer Kategorie eindeutig zuzuordnen.³

In dieser Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf die chronische und aggressive Parodontitis gelegt.

I. Gingivale Erkrankungen
I. Plaque-induzierte gingivale Erkrankungen
II. Nicht Plaque-induzierte gingivale Erkrankungen
II. Chronische Parodontitis
I. Lokalisiert
II. Generalisiert
III. Aggressive Parodontitis
I. Lokalisiert
II. Generalisiert
IV. Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen
I. Bluterkrankung
II. Genetische Störungen
III. Nicht anderweitig spezifiziert
V. Nekrotisierende Parodontalerkrankung
I. Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (NUG)
II. Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis (NUP)
VI. Abszesse des Parodonts
I. Gingivaabszesse
II. Parodontalabszesse
III. Perikoronalarabszesse
VII. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontischen Läsionen
I. Kombinierte parodontologisch-endodontische Läsionen
VIII. Entwicklungsbedingte und erworbene Deformationen und Zustände

Abbildung 1: Klassifikation der Parodontalerkrankungen⁴

2.2 Symptomatik und Diagnostik

Die chronische Parodontitis (CP) stellt die häufigste Form der Parodontitiserkrankung dar.³ Sie tritt vor allem im mittleren bis hohen Erwachsenenalter auf, kann dennoch auch in jungen Jahren entstehen.² Typisch ist der langsam aber kontinuierlich voranschreitende Entzündungsprozess, der nach und nach den Zahnhalteapparat abbaut und somit zerstört.² Hierbei wird zwischen der lokalisierten Form (<30% der Zahnflächen) und der generalisierten Form (>30% der Zahnflächen) differenziert.³ Weiterhin kann man drei Schweregrade unterscheiden, die durch den Attachmentverlust bestimmt werden. Bei der leichten Form zeigen sich 1-2mm Verlust des Parodontiums, bei der moderaten 3-4mm und bei der schweren Form ab 5mm.³

Die aggressive Parodontitis (AP) zeichnet sich durch eine sehr schnell und in Schüben voranschreitende Zerstörung der Strukturen des Zahnhalteapparates aus.² Der Beginn dieser Krankheitsform liegt zumeist vor dem 30. Lebensjahr, teilweise sogar in der Pubertät.³ Auch hier wird zwischen lokalisiert und generalisiert unterschieden. Bei der lokalisierten Variante sind die 1. Molaren (1. großer Backenzahn) und Schneidezähne betroffen, bei der aggressiven Form der Approximalbereich (Zahnzwischenraum) an mindestens drei Zähnen, abgesehen von den 1. Molaren und Schneidezähnen.³

Um eine Parodontitis sowie deren Form und Ausmaß zu diagnostizieren, sind mehrere Untersuchungen nötig bzw. hilfreich. Mit speziellen Instrumenten lassen sich Zahntaschen lokalisieren und auch deren Ausmaß bestimmen. Hierbei können auch subgingivale Konkremente getastet werden. Auch Reizblutungen (Bleeding on Probing) untermauern den Verdacht auf Parodontitis. Röntgenologisch lassen sich vertikale und horizontale Knocheneinbrüche feststellen. Des Weiteren kann man Rezessionen in Form von freiliegenden Zahnhälsen befunden, Furkationsbeteiligungen an mehrwurzligen Zähnen und Lockerungsgrade überprüfen. Entsprechend der oben genannten Definitionen kann somit entschieden werden, ob ein Patient an einer Parodontitis leidet und wenn ja, kann diese auch der chronischen oder aggressiven Krankheitsform zugeordnet werden.²

2.3 Epidemiologie

„Die Parodontitis zählt weltweit zu den am weitesten verbreiteten Infektionskrankheiten in der erwachsenen Bevölkerung“.⁵ Bei den Erwachsenen über 40 Jahren sind mehr als die Hälfte der Gesamtbevölkerung von einem Abbau des Zahnhalteapparates betroffen, welcher mehr als ein Drittel der Wurzellänge betrifft.⁶

Aktuelle Daten bezüglich der Prävalenz von Parodontitis in Deutschland wurden im Rahmen der Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) 2014 erarbeitet und im Jahr 2016 veröffentlicht.¹ Die Abbildungen 2 und 3 präsentieren den Anteil der jüngeren Erwachsenen bzw. jüngeren Senioren, die an keiner/milder, moderater oder schwerer Parodontitis erkrankt sind. Hierbei war auffällig, dass im Vergleich zur neun Jahre zuvor durchgeführten DMS IV die Anzahl der erkrankten Personen zurückgegangen ist und sich der Zeitpunkt der Erkrankung ins höhere Lebensalter verschoben hat. Dies ist mitunter der Hauptgrund, dass es immer weniger zahnlose Menschen, vor allem im jüngeren Alter, gibt. 71% der 35-43jährigen Erwachsenen waren im

Jahr 2005 an moderater oder schwerer Parodontitis erkrankt, 2014 jedoch nur noch 51,6%. Die Quote der Personen mit schwerer Parodontitis hat sich in dem genannten Zeitraum mehr als halbiert.

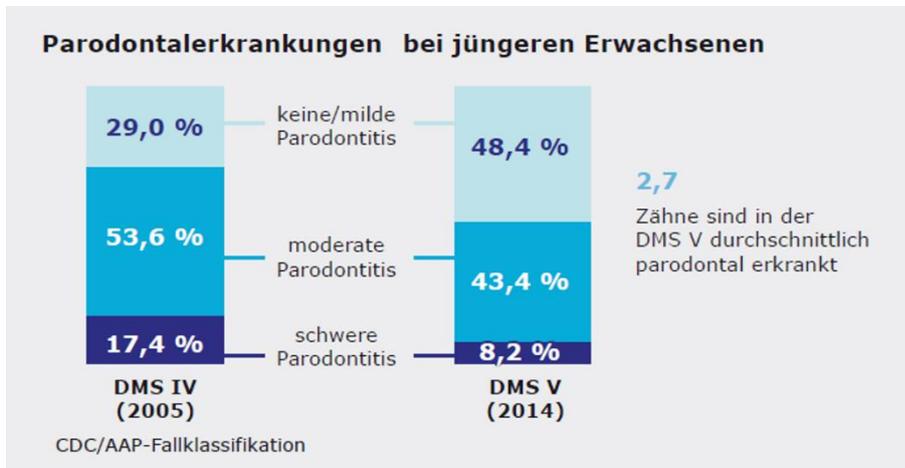


Abbildung 2: Parodontalerkrankungen bei jüngeren Erwachsenen¹

Der Anteil der an moderater oder schwerer Parodontitis erkrankten jüngeren Senioren verringerte sich in dem Betrachtungszeitraum von 92% auf nur noch 64,6%. Die schwere Form war 2005 bei 44,1% der Probanden vertreten und wurde 2014 nur noch bei knapp jeder fünften Person diagnostiziert. Somit hat sich hier der Prozentsatz der Personen mit schwerer Parodontitis mehr als halbiert.

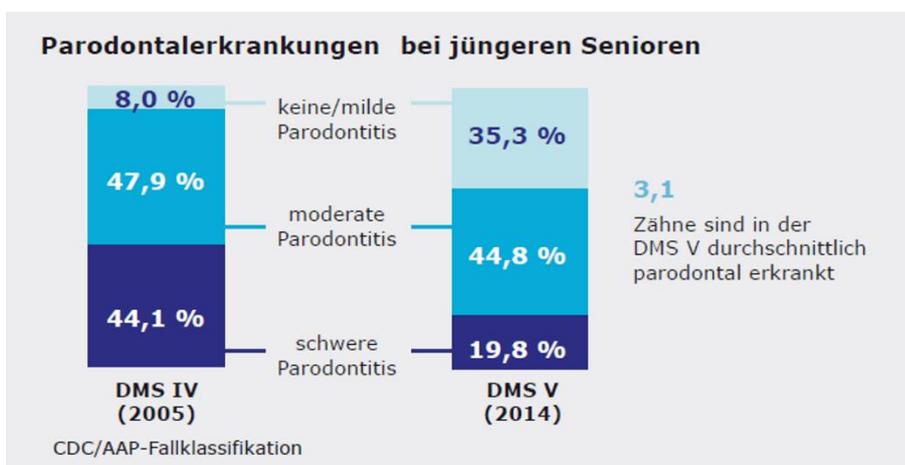


Abbildung 3: Parodontalerkrankungen bei jüngeren Senioren¹

2.4 Therapie

„Die Entfernung der supra- und subgingivalen mikrobiellen Beläge ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Parodontitisbehandlung“³ (S.304). Diese erfolgt mithilfe von Handinstrumenten, sog. Küretten, oder maschinellen Instrumenten in Form von Ultraschallgeräten. Dabei soll nicht nur der Biofilm auf der Zahnoberfläche entfernt werden (Scaling), sondern gleichzeitig auch die Wurzelglättung (Root planing) erfolgen, um somit Rauigkeiten einzuebnen, welche eine gute Adaptationsfläche für Beläge darstellen. Währenddessen ist das Weichgewebe möglichst zu schonen.³

„Mit der Kürettage der Parodontitistaschen kommt es zur Reduktion der Entzündung, zur Verminderung der Sondierungstiefe und zur Erhaltung bzw. Verbesserung des Attachmentniveaus“³ (S.309).

Signifikant für den Erfolg einer Parodontitisbehandlung ist der regelmäßige Recall des Patienten. Die Nachsorge beinhaltet in der Regel eine professionelle Zahnreinigung, ein erneutes Nachmessen der Taschentiefen und eventuell ein Nachkürettieren einzelner Stellen.²

2.4.1 Geschlossenes Vorgehen

Beim geschlossenen Vorgehen wird die Kürettage ohne direkte Einsicht durchgeführt. Dies ist das Mittel der Wahl und wird bei jedem Parodontitispatienten zuerst durchgeführt. Das geschlossene Vorgehen wird auch als konservative Therapie bezeichnet.³

2.4.2 Offenes Vorgehen

Sollten nach der konservativen Therapie noch einige Taschen Tiefen von mehr als 6mm aufweisen und eventuell noch Blutungen auf Sondieren auftreten, so kann eine offene Kürettage ratsam sein. Diese chirurgische Therapie erlaubt einen direkten Blick auf die Wurzeln. Dazu wird eine „Inzision vom Gingivarand bis zum Taschenfundus“³ (S.312) durchgeführt und ein Lappen mobilisiert. Nach der Kürettage unter Sicht wird wieder zugenäht.

In manchen Fällen, vor allem in ästhetisch weniger relevanten Bereichen wie der Molarenregion, kann es sinnvoll sein, durch Gingivektomie die Taschentiefen zu verringern. Dadurch werden schlecht reinigungsfähige Stellen verringert.³

2.5 Zytokine

Parodontitis stellt eine entzündliche Erkrankung dar. Dadurch ist es obligatorisch, dass Entzündungsmediatoren eine bedeutsame Rolle bei der Pathogenese zugeschrieben werden kann.²

2.5.1 Interleukin 1

Es existieren zwei Untergruppen dieses Interleukins, nämlich IL-1 α und IL-1 β . Sie unterscheiden sich in 80% ihrer Struktur und werden zudem von verschiedenen Genen kodiert. Nichts desto trotz binden sie an die gleichen Rezeptoren und sind von der Wirkung her identisch.⁷

Viele aktivierte Zelltypen können Interleukin 1 freisetzen, wobei Makrophagen die Mehrheit bilden.² Das Enzym Interleukin-Convertin-Enzyme (ICE) wandelt die inaktive Vorform in das aktive IL-1 β um.⁷

Beide Untergruppen sind auf dem langen Arm des Chromosoms 2 (2q13-21) lokalisiert.⁸

Sie besitzen viele verschiedene Funktionen, wovon hier besonders zwei für die Parodontitis entscheidend sind. Zum einen wird durch eine Hemmung der Osteoblasten weniger Knochen gebildet und zum anderen durch eine Förderung von Osteoklasten die Knochenresorption gleichzeitig noch angeregt. Dies bedeutet einen starken Knochenabbau und somit auch eine Zerstörung des Zahnhalteapparates.⁹

Es sind zahlreiche Polymorphismen bekannt, die das Interleukin 1 betreffen. Bezüglich des IL-1 α werden in einigen Publikationen die Positionen +4845G/T und -889C/T in Korrelation mit Parodontitis beschrieben. Auf dem IL-1 β Gen werden vor allem die Polymorphismen +3954C/T und -511C/T im Zusammenhang mit Parodontitis in einigen Studien untersucht. Somit soll herausgefunden werden, ob ein signifikanter Zusammenhang besteht. Die Polymorphismen +4845G/T und +3954C/T liegen im Bereich von Exon 5 und die beiden anderen in der Promoterregion.¹⁰

2.5.2 Interleukin 4

Auf dem langen Arm des 5.Chromosoms (5q31.1) befindet sich das Gen von IL-4.⁸

Es wird durch aktivierte TH2-Lymphozyten sezerniert. Durch eine Hemmung der Osteoklastentätigkeit kann es einem Abbau des Alveolarknochens entgegenwirken. Bei Parodontitispatienten kann nachweislich eine verringerte Sekretion von Interleukin 4 beobachtet werden, während bei einem parodontal gesunden Gebiss eine höhere Präsenz von Interleukin 4 zu finden ist.¹¹

Weiterhin hemmt es die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 1 und 6 sowie Tumornekrosefaktor alpha.¹² Insgesamt sorgt IL-4 im Laufe der Entzündungsreaktion zu einer Verschiebung des Schwerpunktes auf die Seite der Immunantwort. Es besitzt also antiinflammatorische Eigenschaften.

Der bekannte Polymorphismus -590C/T könnte somit zu einer Veränderung in diesem Ablauf führen und dadurch das Risiko, an Parodontitis zu erkranken, beeinflussen. Dieser liegt in der Promoterregion.¹³

2.5.3 Interleukin 6

Das Gen für IL-6 ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 7 (7p21) platziert.¹⁴

Dieses Zytokin wird u.a. von Makrophagen, Fibroblasten, Epithelzellen und T-Zellen sezerniert. Bei Parodontitis ist ein erhöhtes Vorkommen von IL-6 bekannt, wodurch es, ähnlich wie bei IL-1, zu einer verstärkten Expression von RANKL kommt. Dies geht mit einer erhöhten Knochenresorption einher. „Die IL-6-Expression korreliert nachweislich mit dem Attachmentverlust“.¹⁵ Weiterhin wird die Differenzierung und das Wachstum von B- und T-Lymphozyten gefördert.²

Verschiedene Studien untersuchten dabei vor allem die Polymorphismen -174G/C und -572G/C in der Promoterregion des IL-6 Gens.¹⁶ Es ist naheliegend, dass ein Polymorphismus an diesen Stellen einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko mit sich bringen könnte.

2.5.4 Interleukin 8

Auf dem langen Arm des 4.Chromosoms (4q12-13) ist das Gen für IL-8 lokalisiert.¹⁷

Monozyten, Makrophagen und Gewebezellen schütten dieses Zytokin aus.² Interleukin 8 bewirkt die Induktion der Chemotaxis, wodurch bestimmte Zellen gezielt zur Entzündungsstelle gelangen. Es wird sehr früh in der entzündlichen Reaktion produziert und sezerniert, aber bleibt dennoch über einen langen Zeitraum präsent. Interleukin 8 besitzt die Fähigkeit, spezifisch neutrophile Granulozyten zu aktivieren.¹⁸ Somit ist IL-8 als Aktivator von neutrophilen Granulozyten bei der Entstehung und Verstärkung von akuten und chronischen Entzündungsprozessen maßgeblich beteiligt.¹⁷

Die Polymorphismen +396T/G, -251A/T und -781C/T des Interleukin 8 Gens könnten aufgrund der Beteiligung des IL-8 an entzündlichen Reaktionen einen Einfluss auf das Risiko, an Parodontitis zu erkranken, haben.

2.5.5 Interleukin 10

Das Gen zu IL-10 ist auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q31-32) lokalisiert.¹⁹

Interleukin 10 wird von Makrophagen sezerniert, wirkt als antiinflammatorisches Zytokin und hemmt somit ablaufende Entzündungsreaktionen im Körper. „IL-10 schützt vor destruktiven Entzündungsvorgängen, in dem es einerseits [...] Gewebeabbau bremst und andererseits [...] den Knochenabbau verhindert. Der Polymorphismus C-592A im auf dem Chromosom 1 liegenden IL10 Gen wurde in einer Vielzahl von Studien mit der Progression der Parodontitis assoziiert. Er geht mit verminderten IL-10-Spiegeln einher.“¹⁵

Zusätzlich zum Polymorphismus -592C/A auf dem Gen zu Interleukin 10 sind zwei weitere in einigen Publikationen untersucht worden, nämlich -819C/T und -1082A/G. Alle liegen in der Promoterregion.²⁰ Da IL-10 Entzündungsvorgänge im Körper hemmt, könnte ein Genpolymorphismus die Parodontitisprävalenz beeinflussen.

2.5.6 Interleukin 17

Chromosom 6 besitzt auf dem kurzen Arm (6p12) das Gen von Interleukin 17.²¹

IL-17 wird von CD4⁺-T-Lymphozyten sezerniert und bewirkt u.a. in Fibroblasten, Endothel- und Epithelzellen die Freisetzung von Interleukin 6, CXCL8/IL-8 und Prostaglandin E2. All

diese Stoffe spielen bei Entzündungsvorgängen eine wichtige Rolle. Weiterhin stimuliert es die Sekretion von IL-1 β und TNF- α . Die Aktivierung von RANKL bewirkt die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten, welche zur Knochenresorption beitragen.²¹

Somit ist IL-17 an diversen Entzündungsreaktionen beteiligt. Der Polymorphismus -197G/A in der Promoterregion könnte das Risiko, an Parodontitis zu erkranken, entsprechend beeinflussen.²²

2.5.7 Tumornekrosefaktor α

Das Gen zu TNF- α ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p21.3) zu finden.⁸

Tumornekrosefaktor α gilt zusammen mit IL-1 als proentzündliches Schlüsselzytokin. Er wird durch aktivierte Gewebemakrophagen abgegeben und steht am Beginn jeder Entzündungsantwort. TNF- α führt zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität, wodurch die Knochenresorption erhöht wird und dadurch das Parodont geschädigt werden kann.²³

„Ein G/A-Polymorphismus im TNF- α -Gen im Promoter an der Stelle -308 geht mit einer bis zu siebenfach gesteigerten TNF- α -Expression einher.“²³ Zusätzlich wurde der Polymorphismus -238G/A des gleichen Gens in Zusammenhang mit einer Beeinflussung des Parodontitisrisikos in verschiedenen Publikationen untersucht. Beide liegen in der Promoterregion.²⁴

2.5.8 Schematische Darstellung der Genabschnitte

Interleukin 1: 2q13-21

Interleukin 4: 5q31.1

Interleukin 6: 7p21

Interleukin 8: 4q12-13

Interleukin 10: 1q31-32

Interleukin 17: 6p12

TNF-alpha: 6p21.3

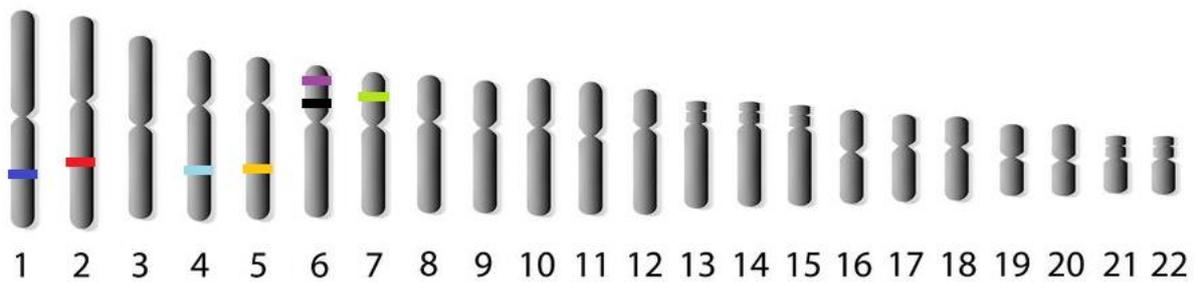


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Genabschnitte

3 Metaanalyse: Material und Methodik

3.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Da Parodontitis unter die Krankheitsrubrik Entzündung fällt, spielen regulatorische Eiweiße (Zytokine) eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf. Im Vordergrund stehen hier die Interleukine und der Tumornekrosefaktor alpha. Auf bestimmten Genabschnitten dieser Proteine konnten Polymorphismen identifiziert werden.

Eine Vielzahl an Studien untersuchten den Einfluss entsprechender Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko in Form von Fall-Kontroll-Studien. Die Ergebnisse weisen allerdings eine große Diskrepanz auf, was auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein kann. Studien mit einer großen Anzahl an Probanden bieten selbstverständlich verlässlichere Ergebnisse als Studien mit wenigen Teilnehmern. Weiterhin muss berücksichtigt werden, ob verschiedene zusätzliche Erkrankungen bei den Probanden vorliegen, die häufig mit einer Parodontitis einhergehen. Außerdem kann die Herkunft der Probanden einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben. Weiterhin muss überprüft werden, ob ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorliegt und somit die Kontrollpersonen quasi eine ideale Population bilden.

Somit wäre es von großem Interesse, sämtliche Studienergebnisse in eine Metaanalyse zu integrieren, um einen aktuellen Stand der Literatur widerzugeben. Dadurch könnten eventuelle Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Polymorphismus und dem Risiko, an Parodontitis zu erkranken, demonstriert werden. Außerdem könnten eventuell vorhandene Besonderheiten bezüglich einzelner Studien und Probanden registriert werden und diese auch hinsichtlich des Erkrankungsrisikos bewertet werden. Ziel dieser Arbeit ist es somit, alle auf PubMed publizierten Studien, die den Zusammenhang von einem vorliegenden Polymorphismus und dem Parodontitisrisiko behandeln, zu erfassen und diese in einer Metaanalyse zusammenzuführen.

3.2 Datensuche

Die Recherche nach entsprechender Literatur wurde computergestützt auf der medizinischen Literaturdatenbank PubMed durchgeführt. Dabei sollte als erstes herausgefunden werden, zu welchen Polymorphismen im Zusammenhang mit Parodontitis überhaupt genügend Publikationen existieren. Dazu wurde der Suchterminus „periodontitis polymorphisms“ eingegeben.

Nach der Analyse dieser Daten kamen folgende Polymorphismen in Betracht: IL-1 α +4845G/T, IL-1 α -889C/T, IL-1 β +3954C/T, IL-1 β -511C/T, IL-4 -590C/T, IL-6 -174G/C, IL-6 -572G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G, IL-8 -251A/T, IL-10 -592C/A, IL-10 -819C/T, IL-10 -1082A/G, IL-17 -197G/A, TNF- α -238G/A, TNF- α -308G/A.

Nun wurde spezifischer nach den 16 Polymorphismen im Zusammenspiel mit Parodontitis recherchiert. Dabei wurde der Suchterminus „periodontitis polymorphisms“ durch verschiedene Begriffe ergänzt. In Tabelle 1 sind die jeweiligen Suchbegriffsergänzungen veranschaulicht sowie die Gesamtzahl der identifizierten Studien des jeweiligen Polymorphismus nach Entfernung von Duplikaten. Es wurden alle Publikationen erfasst, die bis zum 30.12.2016 auf PubMed veröffentlicht wurden.

Alle Studien mussten auf ihre Verwendbarkeit für eine Metaanalyse überprüft werden. Dabei wurden die Publikationen, die nicht in englischer Sprache verfasst sind, ausgeschlossen. Des Weiteren konnten nur Fall-Kontroll-Studien verwendet werden. Außerdem mussten Daten zu den Genotypen beider Gruppen vorhanden sein. Falls eine Publikation über das Uninetzwerk nicht frei zugänglich war, die relevanten Daten zu dieser allerdings in einer frei zugänglichen Metaanalyse veröffentlicht waren, so wurde darauf verzichtet, die Primärquelle zu beschaffen. Ansonsten wurden auch kostenpflichtige Studien miteinbezogen. Somit sollte möglichst gewährleistet sein, dass alle Daten erfasst wurden.

Zusätzlich zu der Verteilung der Genotypen wurden noch Autoren, Jahr der Publikation, Zahl der Probanden in Fall- und Kontrollgruppen sowie der Anteil der männlichen Teilnehmer und das Durchschnittsalter beider Gruppen, Herkunft der Studienteilnehmer bzw. der Studie und die Form der Parodontiserkrankung extrahiert. Weiterhin wurde nach Angaben zu dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht in der Kontrollgruppe gesucht. Falls dazu keine Angaben vorhanden waren, wurde dies mithilfe der Genotypenverteilung der Kontrollgruppe berechnet und überprüft, ob es erfüllt ist.

Polymorphismus	Suchbegriffsergänzungen	Treffer nach Duplikat-entfernung	Zutreffende Publikationen
IL-1α +4845G/T	IL 1, IL 1a, +4845G/T, rs17561	191	12
IL-1α -889C/T	IL 1, IL 1a, -889C/T, rs1800587	190	22
IL-1β +3954C/T	IL 1, IL 1b, +3954C/T, rs1143634	198	44
IL-1β -511C/T	IL 1, IL 1b, -511C/T, rs16944	196	17
IL-4 -590C/T	IL 4, -590C/T, rs2243248	25	9
IL-6 -174G/C	IL 6, -174G/C, rs1800795	63	20
IL-6 -572G/C	IL 6, -572G/C, rs1800796	63	8
IL-8 +781C/T	IL 8, +781C/T, rs2227306	21	4
IL-8 +396T/G	IL 8, +396T/G, rs2227307	21	4
IL-8 -251A/T	IL 8, -251A/T, rs4073	21	7
IL-10 -592C/A	IL 10, -592C/A, rs1800872	45	10
IL-10 -819C/T	IL 10, -819C/T, rs1800871	45	7
IL-10 -1082A/G	IL 10, -1082A/G, rs1800896	45	18
IL-17 -197G/A	IL 17, -197G/A, rs22275913	8	5
TNF-α -238G/A	TNF a, -238G/A, rs361525	70	6
TNF-α -308G/A	TNF a, -308G/A, rs1800629	67	24

Tabelle 1: Details zur Literaturrecherche

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der entnommenen Daten wurde unter Zuhilfenahme der Computerprogramme Review Manager (RevMan) Version 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) und StatsDirect statistical software Version 3.0.183 durchgeführt.

Wurden in Studien zusätzliche Erkrankungen in Kombination mit Parodontitis untersucht, z.B. HIV oder Diabetes mellitus, so wurden nur die Probanden berücksichtigt, die nicht von diesen Erkrankungen betroffen waren. Falls die Gruppen in Raucher und Nichtraucher untergliedert waren, so wurden die Daten beider Gruppen addiert. Weiterhin wurde nicht zwischen aggressiver und chronischer Parodontitis innerhalb einer Publikation unterschieden.

Die Ergebnisse wurden in Form eines Dichotomus veranschaulicht. Dabei besitzt die Odds Ratio ein Konfidenzintervall von 95%. Sollte der Cochran's Q-Test einen p-Wert von unter 0,05

ergeben haben, so fand das Random Effects Model Anwendung. Bei einem Wert über 0,05 wurde das Fixed Effects Model verwendet.

Zu jedem Polymorphismus wurden sowohl das dominante, als auch das rezessive Modell erstellt und analysiert. Tabelle 2 verdeutlicht die Genotypenverteilung beider Modelle.

Polymorphismus	Dominantes Modell	Rezessives Modell
IL-1α +4845G/T	TT+GT vs. GG	TT vs. GT+GG
IL-1α -889C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-1β +3954C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-1β -511C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-4 -590C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-6 -174G/C	CC+GC vs. GG	CC vs. GC+GG
IL-6 -572G/C	CC+GC vs. GG	CC vs. GC+GG
IL-8 +781C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-8 +396T/G	GG+TG vs. TT	GG vs. TG+TT
IL-8 -251A/T	TT+AT vs. AA	TT vs. AT+AA
IL-10 -592C/A	AA+CA vs. CC	AA vs. CA+CC
IL-10 -819C/T	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
IL-10 -1082A/G	GG+AG vs. AA	GG vs. AG+AA
IL-17 -197G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG
TNF-α -238G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG
TNF-α -308G/A	AA+GA vs. GG	AA vs. GA+GG

Tabelle 2: Verteilung der Genotypen beim dominanten und rezessiven Modell

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden in Form von Forest Plots präsentiert. Weiterhin wurden zu sämtlichen Analysen Funnel Plots erstellt und der Egger-Test durchgeführt, um einen möglichen Publication Bias diagnostizieren zu können. Die Forest Plots wurden mit RevMan konstruiert, die Durchführung des Egger-Tests und das Erstellen der Funnel Plots erfolge unter Zuhilfenahme von StatsDirect.

4 Metaanalyse: Ergebnisse

4.1 IL-1 α +4845G/T Polymorphismus

Insgesamt konnten zwölf verschiedene Studien aus neun unterschiedlichen Ländern in diese Analyse mit einbezogen werden. Abbildung 5 verdeutlicht in Form eines Flow-Charts den Ablauf der Literaturrecherche.

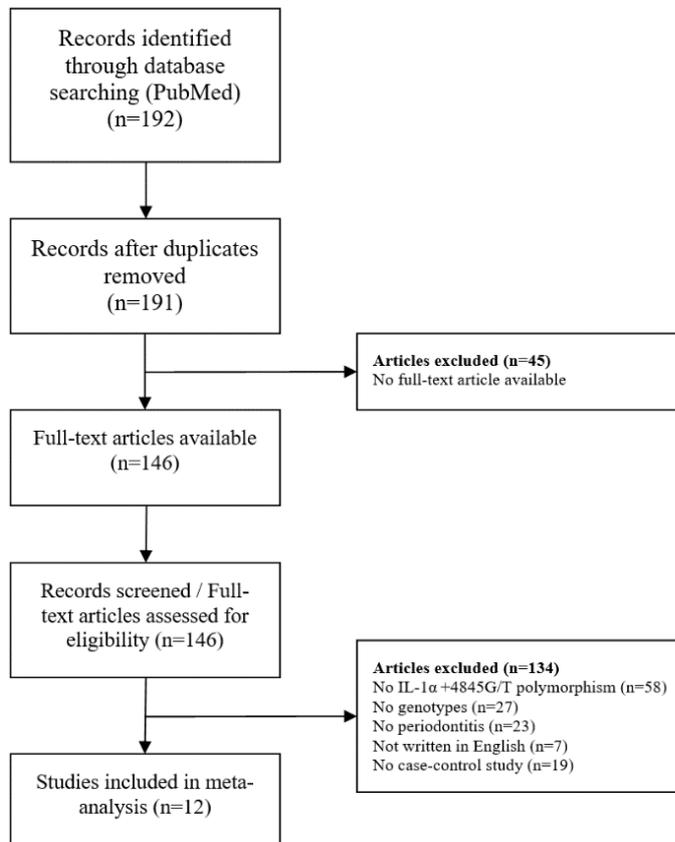


Abbildung 5: Flow Chart zum IL-1 α +4845G/T Polymorphismus

Die Publikation von Gonzales et al.²⁵ wurde in zwei Fall-Kontrollgruppen untergliedert, da hier die Genotypen der Probanden aus Europa und Zentralamerika separat dokumentiert wurden. Somit stehen 13 Einzelstudien aus zwölf Publikationen zur Verfügung. Insgesamt wurden 719 Parodontitisfälle und 882 Kontrollpersonen untersucht.

Alle Publikationen besitzen das Fall-Kontroll-Design. Tabelle 3 demonstriert die Eigenschaften der einzelnen Studien. Acht der 13 Publikationen untersuchen Personen aus Europa, drei aus

Asien, eine aus Südamerika und eine aus Zentralamerika. Die Studie mit den meisten Probanden beinhaltet 400 Personen, die geringste Teilnehmeranzahl liegt bei 30. Das mittlere Alter der Probanden mit Parodontitis liegt zwischen 25,32 und 55,14 Jahren, wobei die Personen mit AP generell deutlich jünger sind als die mit CP. In fünf Publikationen konnten keine Informationen zum Alter der Probanden gefunden werden. Ebenfalls fünf Studien weisen ein relativ ausgeglichenes Männer-Frauen-Verhältnis auf, nur Guzeldemir et al.²⁶ untersuchten fast ausschließlich Frauen. In sieben Untersuchungen werden keine Angaben dazu gemacht. Vier Arbeiten behandelten ausschließlich Menschen mit CP und sechs mit AP. Sakellari et al.²⁷ bezog beide Formen der Parodontitis mit ein, Cantore et al.²⁸ gab keine Informationen diesbezüglich an.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Cantore et al. ²⁸	2014	48	16	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Italien	k.A.	+
Gayathri et al. ²⁹	2011	51	52	56,86%	69,23%	40,09±8,34	33,15±8,55	Indien	CP	-
Goncalves et al. ³⁰	2009	29	17	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	CP	+
Gonzales et al. 1 ²⁵	2003	28	33	k.A.	k.A.	28,9±6,5	25±3	Europa (Deutschland)	AP	+
Gonzales et al. 2 ²⁵	2003	16	14	k.A.	k.A.	27,6±6	24,5±3,3	Zentralamerika (Deutschland)	AP	+
Guzeldemir et al. ²⁶	2008	31	31	6,45%	3,23%	25,32	20,70	Türkei	AP	+
Havemose-Poulsen et al. ¹⁰	2007	45	25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Dänemark	AP+CP	+
Lavu et al. ³¹	2015	200	200	56,00%	47,50%	38,16±8,4	29,64±5,5	Indien	CP	+
Sakellari et al. ²⁷	2006	102	90	46,04%	48,89%	46,82±7,57	43,86±1,2	Griechenland	AP+CP	+
Sakellari et al. ³²	2003	45	110	48,89%	54,55%	m: 55,14±9,9 w: 54,4±7,04	m: 24,54±3,44 w: 25,46±5,34	Griechenland	CP	-
Scapoli et al. ³³	2005	40	93	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Italien	AP	+
Tai et al. ³⁴	2002	47	97	40,43%	54,64%	31,4	28,6	Japan	AP	+
Walker et al. ³⁵	2000	37	104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	USA	AP	+

Tabelle 3: Charakteristiken der Studien zum IL-1α +4845G/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben m=männlich w=weiblich

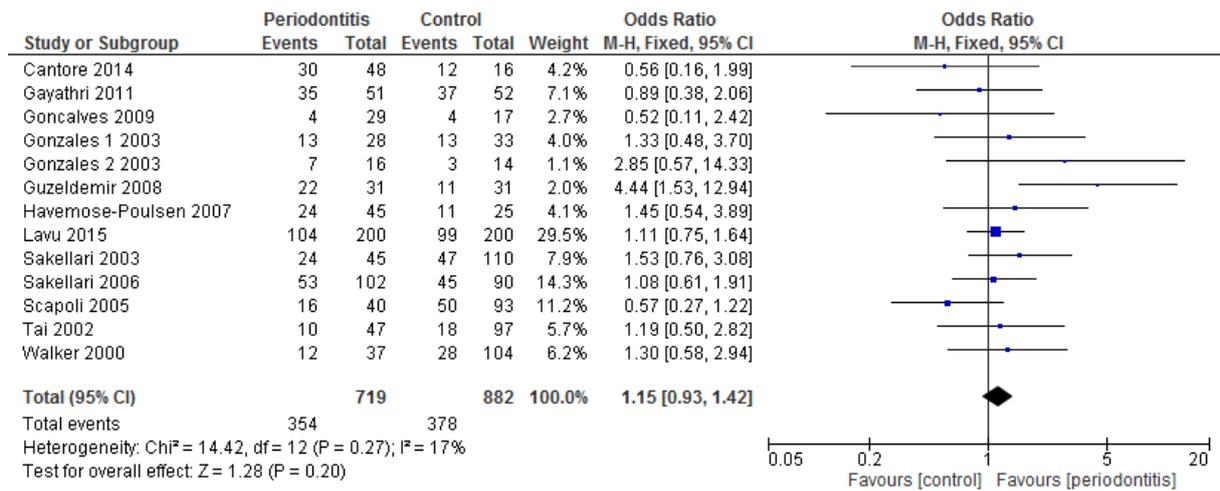


Abbildung 6: Forest Plot zum IL-1α +4845G/T Polymorphismus (TT+GT vs. GG)

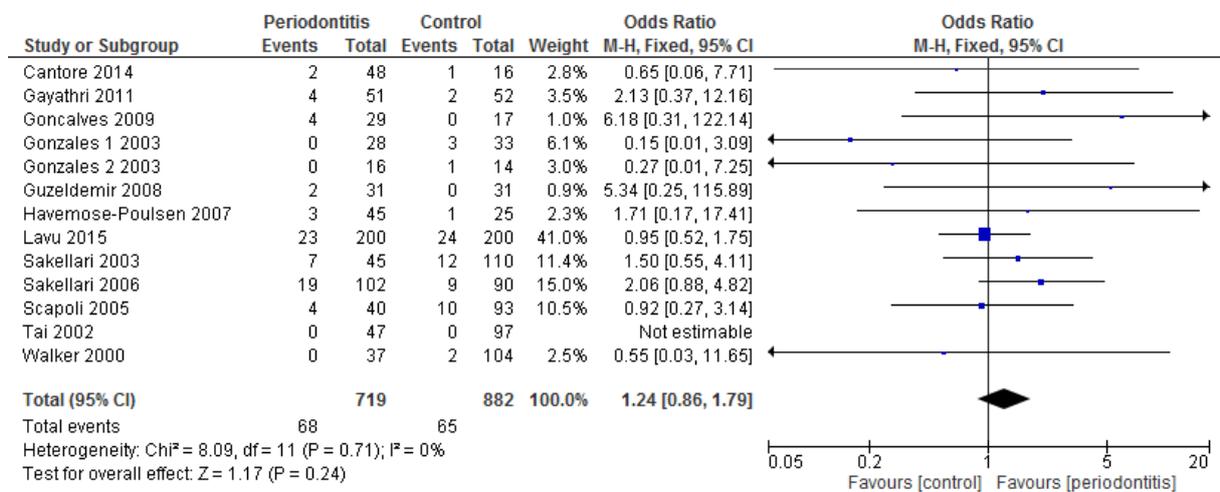


Abbildung 7: Forest Plot zum IL-1α +4845 Polymorphismus (TT vs. GT+GG)

Abbildung 6 demonstriert die Metaanalyse in Form eines Forest Plots des dominanten Modells (TT+GT vs. GG) und Abbildung 7 den Forest Plot zum rezessiven Modell (TT vs. GT+GG). In beiden Fällen kam das Fixed Effects Model zur Anwendung. Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,15 (95%-CI, 0,93-1,42), beim rezessiven ein Odds Ratio von 1,24 (95%-CI, 0,86-1,79). Somit konnte in keiner der beiden Analysen ein signifikantes Ergebnis dargestellt werden. Die Odds Ratio zur Publikation von Tai et al.³⁴ war im rezessiven Modell nicht berechenbar, da der Genotyp TT weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe identifiziert werden konnte.

In elf der 13 Studien ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, in welcher die Publikation aus dem Jahre 2003 von Sakellari et al.³²

und die Studie von Gayathri et al.²⁹ ausgeschlossen wurden (s. Anhang Abbildungen 85 und 86). Dabei ergab das dominante Modell eine Odds Ratio von 1,13 (95%-CI, 0,90-1,43) und das rezessive Modell eine Odds Ratio von 1,17 (95%-CI, 0,78-1,75). Dies bedeutet, dass auch eine Metaanalyse mit Studien, die ausschließlich HWE erfüllen, kein statistisch signifikanter Wert generieren kann.

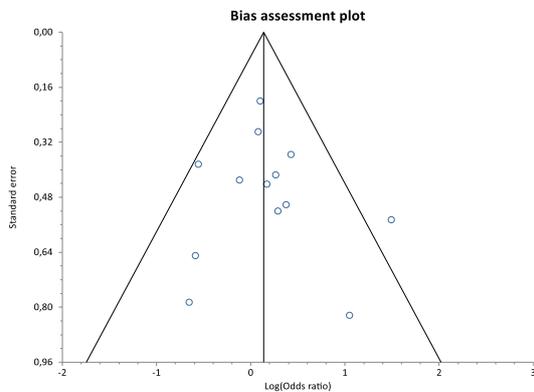


Abbildung 8: Funnel Plot zum IL-1 α +4845 Polymorphismus (TT+GT vs. GG)

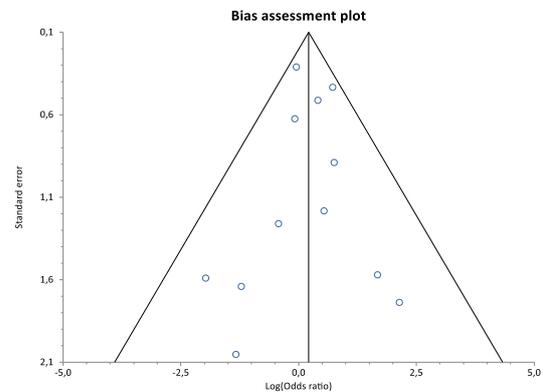


Abbildung 9: Funnel Plot zum IL-1 α +4845 Polymorphismus (TT vs. GT+GG)

Zu beiden Modellen wurden zusätzlich Funnel Plots erstellt (Abbildungen 8 und 9), um einen eventuell vorliegenden Publication Bias ausschließen zu können. Hier erkennt man eine symmetrische und gleichmäßige Verteilung. Der Egger-Test ergab einen p-Wert von 0,6709 beim dominanten und 0,8591 beim rezessiven Modell. Somit kann ein Publication Bias quasi ausgeschlossen werden.

4.2 IL-1 α -889C/T Polymorphismus

Diese Metaanalyse beinhaltet 22 Studien aus 16 verschiedenen Ländern mit insgesamt 2297 Parodontitisfällen und 2663 Kontrollpersonen. Abbildung 10 veranschaulicht den Ablauf der Literaturrecherche anhand eines Flow-Charts.

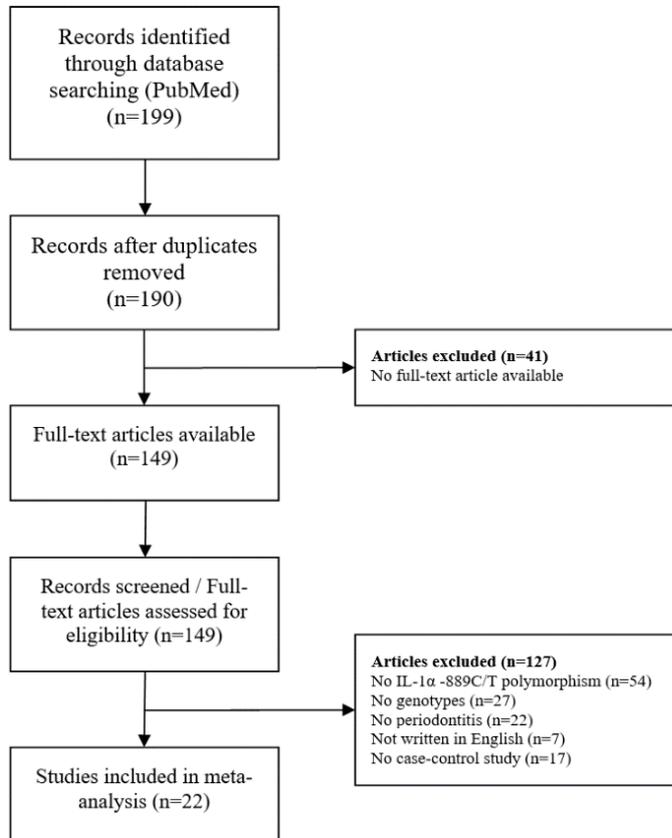


Abbildung 10: Flow Chart zum IL-1 α -889C/T Polymorphismus

Details zu den Studien sind in Tabelle 4 aufgelistet. Zehn der 22 Studien stammen aus Europa, sieben aus Asien, drei aus Südamerika und jeweils eine aus Nordamerika und Afrika. Alle Publikationen weisen ein Fall-Kontroll-Design auf. Die Anzahl der Probanden variiert zwischen 55 und 1290.

Das mittlere Alter der Parodontitispatienten erstreckt sich von 14,6 bis 58 Jahre, wobei auch hier wieder deutliche Unterschieden zwischen AP und CP erkennbar sind. Der männliche Anteil liegt hier zwischen 17,4% und 58,1%. Die Kontrollpersonen sind im Mittel zwischen 15,3 und 58 Jahre alt, wovon 31,46% bis 64% männlichen Geschlechts sind. In drei Studien fehlten die Angaben bezüglich Alter und Geschlecht gänzlich. Die Veröffentlichung von Moreira et al.³⁶

beinhaltete keine Informationen bezüglich des Alters der Probanden und Ricci et al.³⁷ betrachteten nicht die geschlechtliche Verteilung der Studienteilnehmer.

Elf Studien untersuchten ausschließlich Menschen mit chronischer Parodontitis, sechs weitere Menschen mit aggressiver Parodontitis und fünf Publikationen unterschieden nicht zwischen diesen beiden Formen.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Al-hebshi et al. ³⁸	2012	40	40	52,5%	50%	43,4±7,06	42,95±5,27	Jemen	CP	+
Barnea et al. ³⁹	2015	66	31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Rumänien	AP	+
Boukourt et al. ⁴⁰	2015	151	128	19,87%	39,06%	AP:25,94±5,03 CP:37,36±8,82	26,69±7,52	Algerien	AP+CP	+
Gore et al. ⁴¹	1998	32	32	46,88%	46,88%	43,3±10,6	41,9±10,1	USA	CP	+
Havemose-Poulsen et al. ¹⁰	2007	45	25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Dänemark	AP+CP	+
Hodge et al. ⁴²	2001	56	56	41,07%	41,07%	31,36	34,39	Europa (UK)	AP	+
Karasneh et al. ⁴³	2011	180	80	43,33%	60%	AP:29,15±7,92 CP:40,43±11,25	22,28±5,43	Jordanien	AP+CP	+
Kiani et al. ⁴⁴	2009	80	80	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Iran	AP	+
Laine et al. ⁴⁵	2001	105	53	48,57%	30,19%	Raucher:44,4 Nichtraucher:49	40,5	Niederlande	CP	+
Lavu et al. ³¹	2015	200	200	56,00%	47,50%	38,16±8,4	29,64±5,5	Indien	CP	+
Loo et al. ⁸	2012	440	850	59,09%	64,00%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Maria de Freitas et al. ⁴⁶	2003	30	70	20,00%	10,00%	25,93±3,27	26,4±3,16	Brasilien	AP	+
Moreira et al. ³⁶	2007	122	41	33,61%	41,46%	k.A.	k.A.	Brasilien	CP	+
Puri et al. ⁴⁷	2015	40	20	k.A.	k.A.	AP:23,86±4,79 CP:44,63±8,8	34,93±10,04	Indien	AP+CP	+
Ricci et al. ³⁷	2011	32	23	k.A.	k.A.	58±4,4	58±6,3	Italien	CP	+
Scapoli et al. ⁴⁸	2012	165	213	43,96%	34,78%	58±11	39±18	Italien	CP	+
Schulz et al. ⁴⁹	2011	157	75	35,22%	46,7%	AP:40,4±9,8 CP:49,1±9,4	46,2±10,8	Deutschland	AP+CP	+
Shibani et al. ⁵⁰	2011	32	35	34,38%	57,14%	14,6	15,3	Syrien	AP	+
Stojanovska et al. ⁵¹	2013	111	301	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,20±9,90	Mazedonien	CP	-
Tervonen et al. ⁵²	2007	51	178	33,33%	31,46%	42,9±9,3	39,4±13,4	UK	AP	k.A.
Trevilatto et al. ⁵³	2011	69	44	17,4%	31,8%	mo:36,9±11,2 s:43,6±14,4	43,2±14,0	Brasilien	CP	+
Wagner et al. ⁵⁴	2007	95	89	56%	60%	55	50	Deutschland	CP	+

Tabelle 4: Charakteristiken der Studien zum IL-1 α -889C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

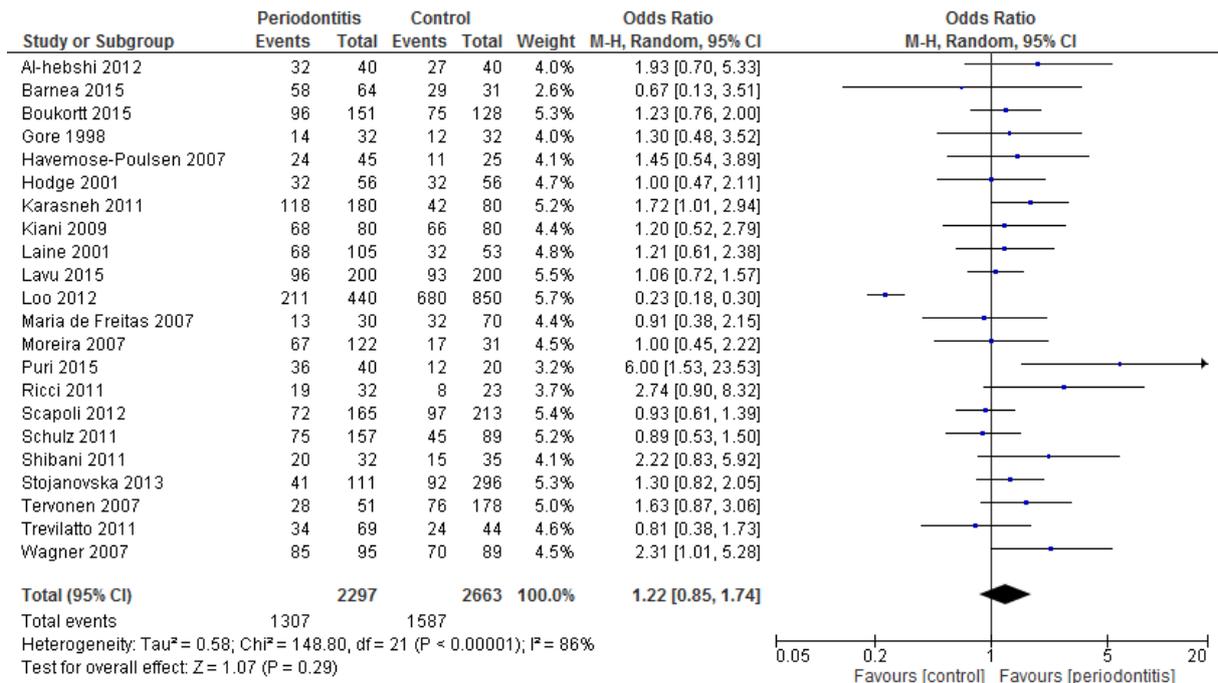


Abbildung 11: Forest Plot zum IL-1α -889C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

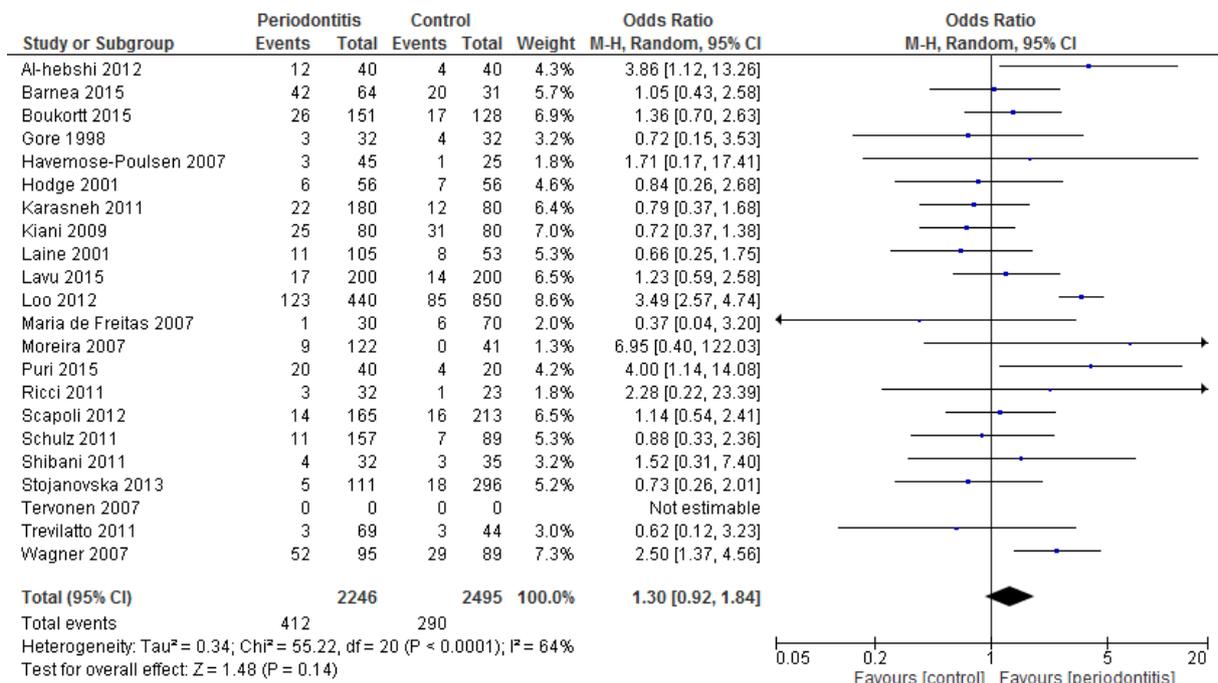


Abbildung 12: Forest Plot zum IL-1α -889C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Abbildung 11 demonstriert die Metaanalyse in Form eines Forest Plots des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) und Abbildung 12 den Forest Plot zum rezessiven Modell (TT vs. CT+CC). In beiden Fällen kam das Random Effects Modell zur Anwendung. Beim dominanten Modell

ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,22 (95%-CI, 0,85-1,74), beim rezessiven eine Odds Ratio von 1,30 (95%-CI, 0,92-1,84). Somit konnte in keiner der beiden Analysen ein signifikantes Ergebnis hervorgebracht werden. Tervonen et al.⁵² präsentierten in ihrer Studie nicht die Verteilung der einzelnen Genotypen. Somit konnte diese Publikation nur in dem dominanten Modell erfasst werden.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Veröffentlichung von Loo et al.⁸, Stojanovska et al.⁵¹ und Tervonen et al.⁵² ausgeschlossen wurden, da diese entweder das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten oder keine Angaben dazu gegeben wurden bzw. dieses nicht berechenbar war (s. Anhang Abbildungen 87 und 88). Dabei ergab das dominante Modell ein Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 1,03-1,43) und das rezessive Modell eine Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,93-1,58). Dies bedeutet, dass die Odds Ratio beim dominanten Modell durch den Ausschluss dieser Studien im statistisch signifikanten Bereich liegt. Beim rezessiven Modell ist dies nicht der Fall.

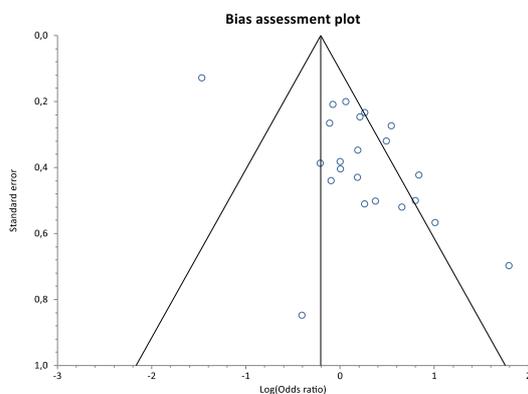


Abbildung 13: Funnel Plot zum IL-1 α -889C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

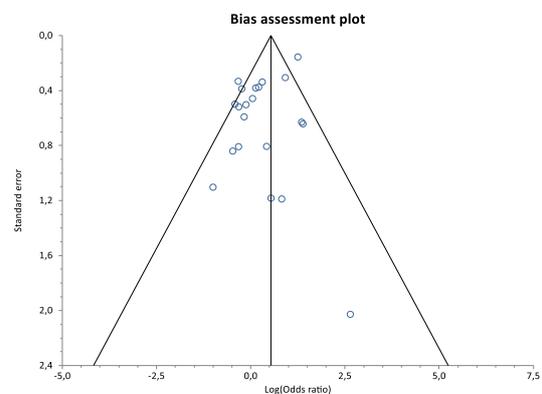


Abbildung 14: Funnel Plot zum IL-1 α -889C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Zu beiden Modellen wurden zusätzlich Funnel Plots erstellt (Abbildungen 13 und 14), um die Analyse bezüglich eines Publications Bias zu überprüfen. Hier ist deutlich zu erkennen, dass beim dominanten Modell keine gleichmäßige und symmetrische Verteilung vorliegt. Der Egger-Test ergab p-Werte von 0,0003 beim dominanten und 0,0287 beim rezessiven Modell. Somit kann ein Publication Bias nicht ausgeschlossen werden.

4.3 IL-1 β +3954C/T Polymorphismus

Diese Metaanalyse beinhaltet insgesamt 44 verschiedene Studien, wobei die Arbeiten von Deng et al.⁵⁵, Hu et al.⁵⁶ und Ma et al.⁵⁷ bereits Metaanalysen darstellen. Es wurden nur Studien aus diesen drei Metaanalysen extrahiert, wenn diese als Primärquelle nicht frei zur Verfügung standen. Falls eine Studie in mehreren der drei Metaanalysen auftauchte, wurden die Studiendetails stets aus Deng et al.⁵⁵ verwendet, da diese die größte Analyse darstellt. Folglich konnten 17 Studien aus der Publikation von Deng et al.⁵⁵ entnommen werden, drei von Hu et al.⁵⁶ und sieben von Ma et al.⁵⁷ Weiterhin wurde die Publikation von Gonzales et al.²⁵ wiederum in zwei Fall-Kontroll-Gruppen gegliedert. Die eine Gruppe untersuchte Personen aus Europa, wohingegen die andere Gruppe sich mit Menschen in Zentralamerika beschäftigte. Somit gingen insgesamt 69 Einzelstudien mit 5578 Fall- und 5293 Kontrollpersonen aus 25 Ländern mit in die Metaanalysen ein. Abbildung 15 verdeutlicht die Recherche der Literatur in Form eines Flow-Charts.

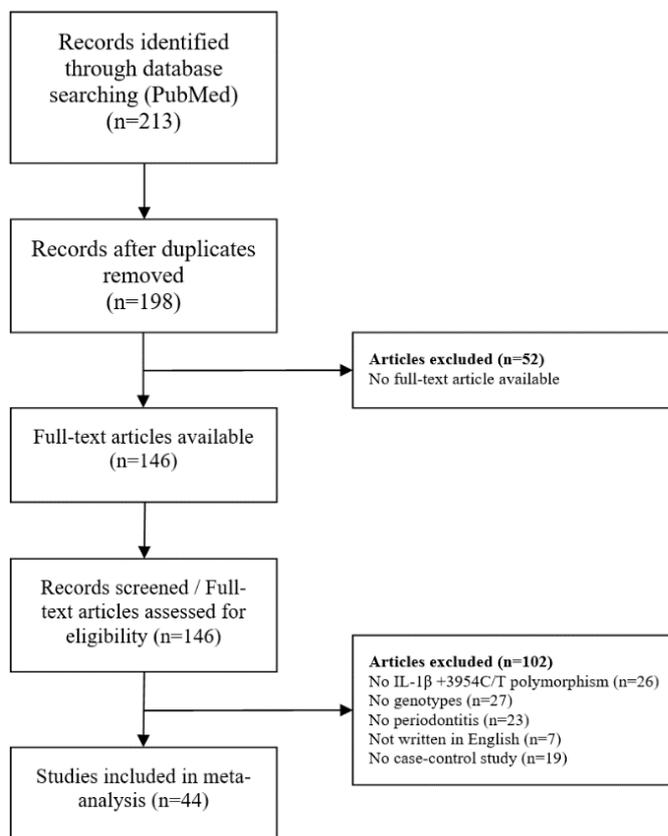


Abbildung 15: Flow Chart zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus

Die Einzelheiten der verschiedenen Studien sind in den Tabellen 6,7 und 7 veranschaulicht. 30 der 69 Studien stammen aus dem asiatischen Raum, 22 aus Europa, 11 aus dem südamerikanischen Raum, drei aus Nordamerika und je eine aus Afrika, Zentralamerika und Australien. Das mittlere Alter der erkrankten Personen liegt zwischen 14,6 und 60 Jahren. In der Kontrollgruppe bewegte sich das mittlere Alter der Probanden zwischen 15,3 und 58 Jahren.

Der Anteil männlicher Probanden variiert sehr stark in beiden Gruppen. Während Guzeldemir et al.²⁶ fast ausnahmslos Frauen untersuchten, betrachteten Auerkari et al.⁵⁸ ausschließlich Männer. In zahlreichen Studien wurde leider keine Auskunft bezüglich Alter und Geschlecht gegeben, was zum Großteil auch daran liegt, dass nicht alle Primärquellen zur Verfügung standen.

44 Studien beschäftigten sich ausschließlich mit CP, 17 mit AP und sieben unterschieden nicht zwischen beiden Formen. Medonca et al.⁵⁹ gaben dazu keine Auskunft.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Agrawei et al. ⁵⁷	2006	90	30	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Al-hebhsi et al. ³⁸	2012	40	40	52,5%	50%	43,4±7,06	42,9±9,7	Jemen	CP	+
Amirisetty et al. ⁶⁰	2014	29	31	79,31%	90,32%	41,3	41,8	Indien	CP	+
Anuksathien et al. ⁵⁵	2003	54	43	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Thailand	CP	+
Archana et al. ⁵⁷	2012	45	15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Auerkari et al. ⁵⁸	2013	90	11	100%	100%	mo:37,2±9,3 s:44,2±9,2	35,0±9,6	Indonesien	CP	-
Ayazi et al. ⁶¹	2013	26	25	13%	64%	21±3,4	23±2,5	Iran	AP	+
Bacones-Martinez et al. ⁵⁵	2012	100	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Spanien	CP	+
Baldini et al. ⁶²	2013	42	39	36%	23%	60±9	55±15	Italien	CP	+
Boukortt et al. ⁴⁰	2015	151	128	19,87%	39,06%	AP:29,94±5,03 CP:37,36±8,82	26,69±7,52	Algerien	AP+CP	+
Brett et al. ⁵⁵	2005	55	98	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK	CP	+
Cantore et al. ²⁸	2014	17	6	52,5%	51%	54,25	48,15	Italien	CP	+
Drozdik et al. ⁵⁵	2006	32	52	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Polen	CP	+
Duan et al. ⁵⁷	2002	30	94	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Ebadian et al. ⁶³	2013	53	48	34,5%	38,4%	27,45	29,75	Iran	AP	+
Ferreira et al. ⁶⁴	2008	117	175	51,28%	52,00%	46,4±7,46	41,5±7,38	Brasilien	CP	+
Galbraith et al. ⁶⁵	1999	20	45	30,00%	k.A.	46,8±8,9	k.A.	USA	CP	+
Garlet et al. ⁶⁶	2012	197	214	51,27%	51,83%	46,63±7,34	47,48±5,96	Brasilien	CP	-
Gayathri et al. ²⁹	2011	51	52	56,86%	69,23%	40,09±8,34	33,15±8,55	Indien	CP	-
Goncalves et al. ³⁰	2009	29	17	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	CP	+
Gonzales et al. 1 ²⁵	2003	28	33	k.A.	k.A.	28,9±6,5	25±3	Europa (Deutschland)	AP	+
Gonzales et al. 2 ²⁵	2003	16	14	k.A.	k.A.	27,6±6	24,5±3,3	Zentralamerika (Deutschland)	AP	+
Gore et al. ⁴¹	1998	32	32	46,88%	46,88%	43,3±10,6	41,9±10,1	USA	CP	+
Gustafsson et al. ⁵⁵	2006	13	13	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Schweden	CP	+
Guzeldemir et al. ²⁶	2008	31	31	6,45%	3,23%	25,32	20,70	Türkei	AP	+
Han et al. ⁵⁷	2009	66	50	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+

Tabelle 5: Charakteristiken der Studien zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Havemose-Poulsen et al. ¹⁰	2007	45	25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Dänemark	AP+CP	+
Hodge et al. ⁴²	2001	56	56	41,07%	41,07%	31,36	34,39	UK	AP	+
Huang et al. ⁵⁵	2004	182	89	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	AP	+
Isaza-Guzman et al. ⁶⁷	2016	124	81	34,68%	33,33%	48,48±10,37	31,22±11,23	Kolumbien	CP	+
Jansson et al. ⁵⁵	2006	20	31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Schweden	CP	+
Kaarthiteyan et al. ⁵⁵	2009	30	31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Karasneh et al. ⁴³	2011	180	80	43,33%	60%	AP:29,15±7,92 CP:40,43±11,25	22,28±5,43	Jordanien	AP+CP	+
Kobayashi et al. ⁵⁵	2009	117	108	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	CP	+
Laine et al. ⁴⁵	2001	105	53	48,57%	30,19%	Raucher:44,4 Nichtraucher:49	40,5	Niederlande	CP	+
Lavu et al. ³¹	2015	200	200	56,00%	47,50%	38,16±8,4	29,64±5,5	Indien	CP	+
Li et al. ⁵⁶	2004	122	95	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	AP	+
Lin et al. ⁵⁷	2003	124	172	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Lopez et al. ⁵⁵	2005	330	101	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Chile	CP	-
Lopez et al. ⁵⁵	2009	224	208	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Chile	CP	+
Ma et al. ⁵⁷	2011	96	104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Masamatti et al. ⁶⁸	2012	30	30	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Medonca et al. ⁵⁹	2015	134	213	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	k.A.	-
Moreira et al. ⁶⁹	2005	98	31	35,71%	32,26%	k.A.	k.A.	Brasilien	AP+CP	+
Parkhill et al. ⁷⁰	2000	70	72	42,86%	51,39%	36,1±7,3	41,1±9,5	UK	AP	+
Prakash et al. ⁵⁵	2010	75	48	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Quappe et al. ⁵⁶	2004	36	75	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Chile	AP	+
Ribeiro et al. ⁷¹	2016	86	50	43%	42%	AP:33,1±4,8 CP:50,6±5,8	40,1±7,8	Brasilien	AP+CP	+
Ricci et al. ³⁷	2011	32	23	k.A.	k.A.	58±4,4	58±6,3	Italien	CP	+
Rogers et al. ⁵⁵	2002	48	60	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Australien	CP	+

Tabelle 6: Charakteristiken der Studien zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Sakellari et al. ³²	2003	45	110	48,89%	54,55%	m:55,14±9,90 w:54,43±7,04	m:24,54±3,44 w:25,56±5,34	Griechenland	CP	+
Sakellari et al. ²⁷	2006	102	90	46,04%	48,89%	46,82±7,57	43,86±1,2	Griechenland	AP+CP	+
Scapoli et al. ³³	2005	40	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Italien	AP	+
Scapoli et al. ⁴⁸	2012	171	214	43,96%	34,78%	58±11	39±18	Italien	CP	+
Sharma et al. ⁷²	2014	51	51	k.A.	k.A.	36,39	37,27	Indien	CP	+
Schulz et al. ⁴⁹	2011	154	88	35,22%	46,7%	AP:40,4±9,8 CP:49,1±9,4	46,2±10,8	Deutschland	AP+CP	+
Shete et al. ⁵⁵	2010	100	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Shibani et al. ⁵⁰	2011	32	35	34,38%	57,14%	14,6	15,3	Syrien	AP	-
Soga et al. ⁷³	2003	64	64	32,81%	64,06%	50,5±7,0	42,6±16,0	Japan	CP	+
Tai et al. ³⁴	2002	47	97	40,43%	54,64%	31,4	28,6	Japan	AP	+
Tervonen et al. ⁵²	2007	51	178	33,33%	31,46%	42,9±9,3	39,4±13,4	UK	AP	k.A.
Tian et al. ⁵⁵	2006	36	36	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Trevilatto et al. ⁵³	2011	69	44	17,4%	31,8%	mo:36,9±11,2 s:43,6±14,4	43,2±14,0	Brasilien	CP	+
Wagner et al. ⁵⁴	2007	93	92	56%	60%	55	50	Deutschland	CP	+
Walker et al. ³⁵	2000	37	104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	USA	AP	+
Yang et al. ⁵⁵	2011	215	219	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Yoshihiko et al. ⁵⁷	2003	64	64	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	CP	+
Yücel et al. ⁵⁶	2013	56	47	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Türkei	AP	-
Zhong et al. ⁵⁵	2002	133	92	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-

Tabelle 7: Charakteristiken der Studien zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

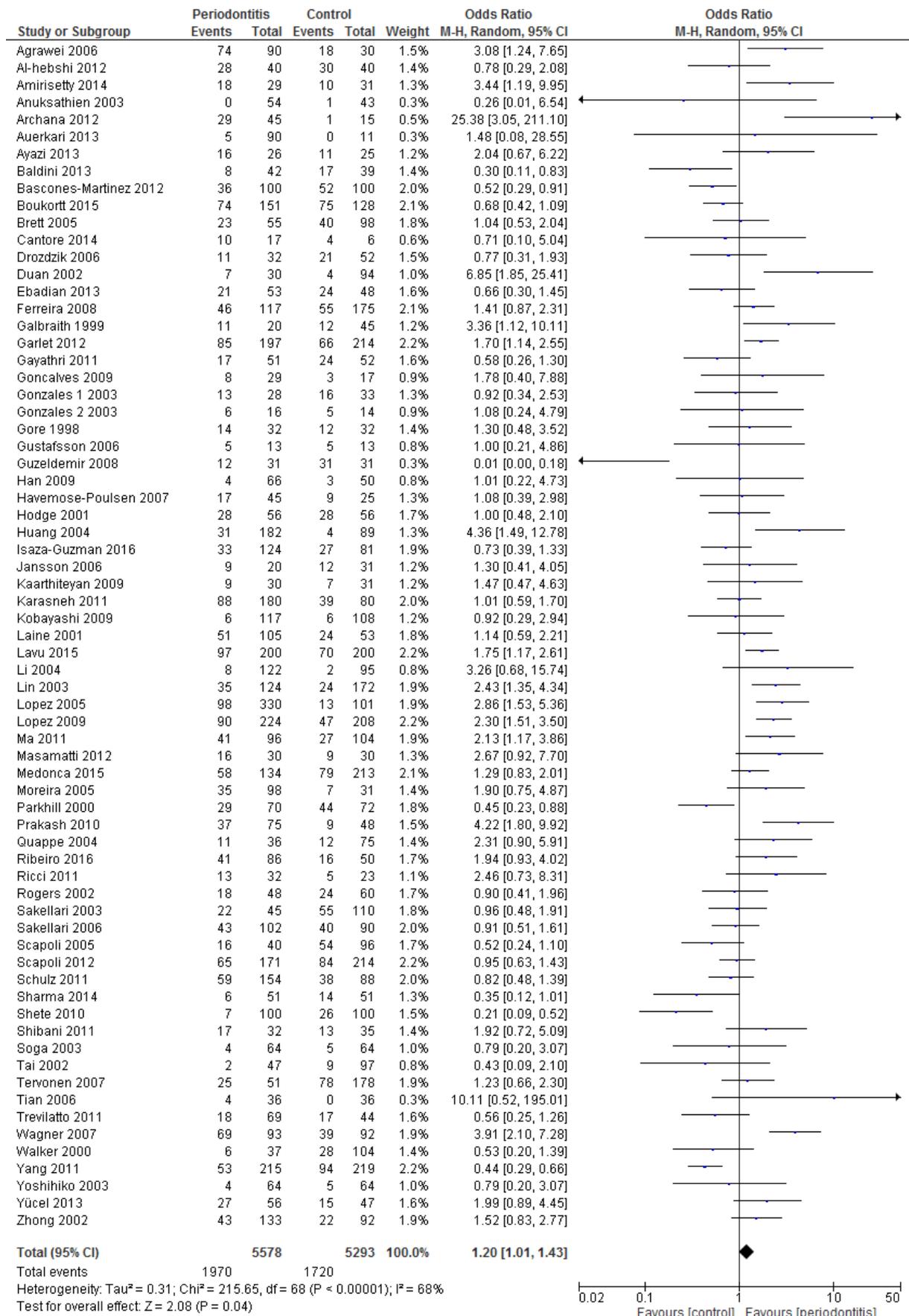


Abbildung 16: Forest Plot zum IL-1 β +3954C/T Polymorphism (TT+CT vs. CC)

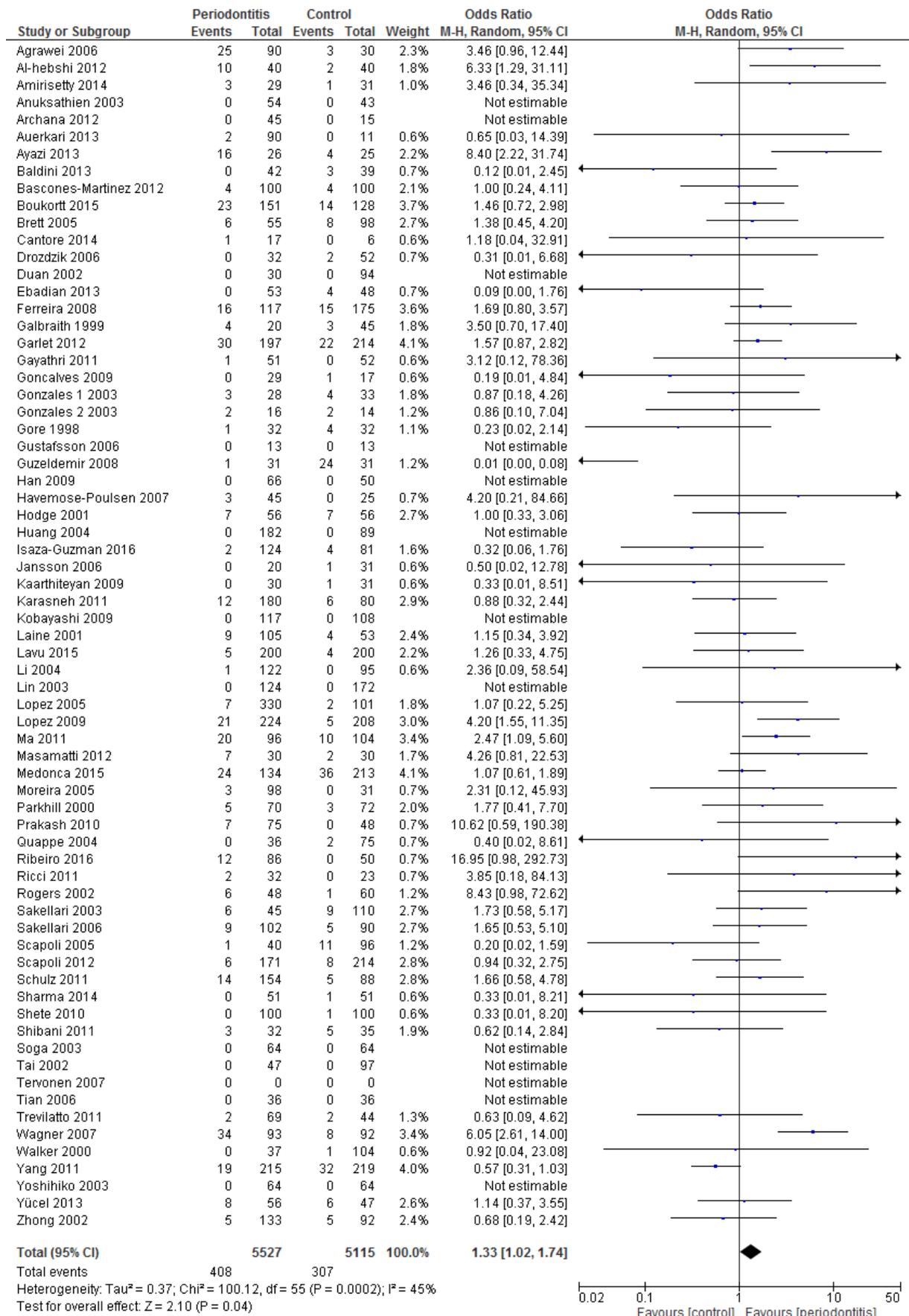


Abbildung 17: Forest Plot zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Abbildung 16 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC). Dabei wurde das Random Effects Model verwendet. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 1,20 (95%-CI, 1,01-1,43), was ein signifikantes Ergebnis darstellt. Beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC) in Abbildung 17 kam ebenfalls das Random Effects Model zur Anwendung. Hier ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,33 (95%-CI, 1,02-1,74). Somit konnten sowohl im dominanten, als auch im rezessiven Modell signifikante Werte erzielt werden. 13 Studien konnten nicht in das rezessive Modell miteinbezogen werden, da entweder der Genotyp TT in der Arbeit nicht separat aufgelistet wurde oder dieser in Fall- und Kontrollgruppe nicht vorhanden war

Zehn Studien erfüllten nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium und Tervonen et al.⁵² gaben dazu keine Auskunft. In einer Sensitivitätsanalyse wurden folglich diese zwölf Studien ausgeschlossen (s. Anhang Abbildungen 89 und 90). Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,17 (95%-CI, 0,96-1,42), beim rezessiven Modell 1,40 (95%-CI, 1,00-1,96). Hier liegt nur das Ergebnis des rezessiven Modells im statistisch signifikanten Bereich.

Aufgrund der hohen Anzahl an vorhandenen Studien, wurden zusätzlich Metaanalysen erstellt, die nur Publikationen des gleichen Kontinentes beinhalten. Dazu wurden sowohl das dominante, als auch das rezessive Modell zu Publikationen aus Europa, Asien und Südamerika erstellt (s. Anhang Abbildungen 91-96). 63 der insgesamt 69 Studien stammen von diesen drei Kontinenten. Im asiatischen Raum wurde beim dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,41 (95%-CI, 1,01-1,97), beim rezessiven Modell von 1,52 (95%-CI, 0,89-2,59) errechnet werden. Somit konnte beim dominanten Modell ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. In Europa ergab die Odds Ratio beim dominanten Modell 0,93 (95%-CI, 0,71-1,22) und beim rezessiven Modell 1,06 (95%-CI, 0,64-1,78). Somit konnte bei der europäischen Bevölkerung kein signifikantes Ergebnis berechnet werden. Die Metaanalyse der Studien aus dem südamerikanischen Raum ergab beim dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,55 (95%-CI, 1,18-2,04) und beim rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,41 (95%-CI, 0,90-2,22). Folglich wurde auch hier ein statistisch signifikanter Wert beim dominanten Modell dargestellt.

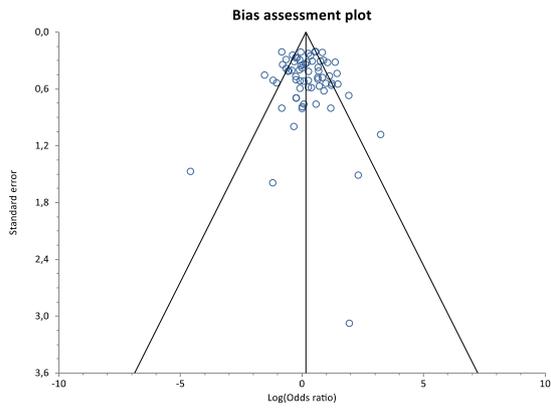


Abbildung 18: Funnel Plot zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

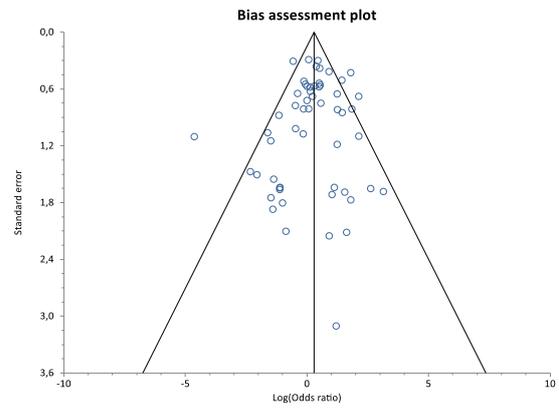


Abbildung 19: Funnel Plot zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Zu beiden Modellen wurden Funnel Plots erstellt, welche in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt sind. Beide weisen eine gleichmäßige und symmetrische Verteilung auf. Beim Egger-Test ergab der p-Wert 0,6337 beim dominanten und 0,4446 beim rezessiven Modell. Daher ist eine Publication Bias unwahrscheinlich.

4.4 IL-1 β -511C/T Polymorphismus

Die Literaturrecherche zu diesem Polymorphismus ergab 17 verwendbare Publikationen. Abbildung 20 stellt den Ablauf der Recherche auf PubMed dar.

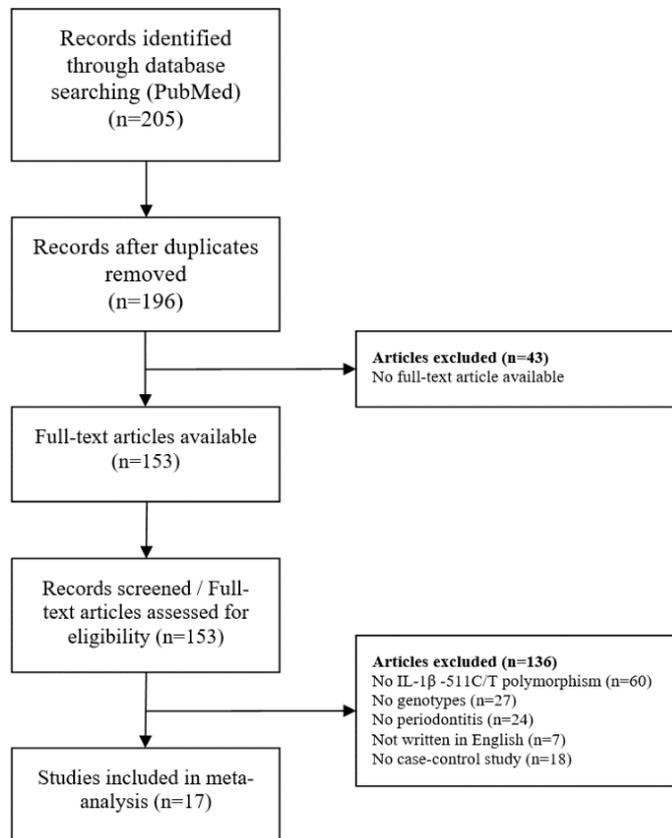


Abbildung 20: Flow Chart zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus

Einzelheiten zu den Publikationen sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Arbeit von Zeng et al.⁷⁴ ist in Form einer Metaanalyse veröffentlicht. Dieser konnten zwölf zusätzliche Einzelstudien entnommen werden, die auf PubMed nicht frei zugänglich waren. Der Metaanalyse von Hu et al.⁵⁶ konnte noch eine weitere Publikation entnommen werden. Insgesamt stehen somit 28 Studien zur Verfügung, wovon 16 aus Asien, sieben aus Europa, vier aus Südamerika und eine aus den USA stammen. Es wurden 3048 Fälle und 4871 Kontrollen aus zwölf verschiedenen Ländern analysiert. Tabelle 8 fasst die Details zu den Studien zusammen.

Die Zahl der Studienteilnehmer bewegt sich zwischen 55 und 1150. Das Durchschnittsalter der Personen, die an Parodontitis erkrankt sind, liegt zwischen 30 und 50,5 Jahren, wovon zwischen 17,4% und 79,31% männlich sind. Die Kontrollgruppe liegt beim mittleren Durchschnittsalter

zwischen 22,28 und 70 Jahren. Der Anteil an Männern variiert hier zwischen 31,8% und 90,32%. Zu allen Studien, die aus Metaanalysen entnommen wurden, fehlen diese Angaben gänzlich und Ricci et al.³⁷ gaben bezüglich der Geschlechterverteilung keine Auskunft.

21 der 28 Publikationen beschäftigten sich ausschließlich mit der chronischen Form der Parodontitis und drei mit der aggressiven. Vier Studien unterschieden nicht zwischen beiden Formen. Vier Studien erfüllten nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Amirisetty et al. ⁶⁰	2014	29	31	79,31%	90,32%	41,3	41,8	Indien	CP	+
Braosi et al. ⁷⁴	2012	64	58	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	CP	+
Brett et al. ⁷⁴	2005	57	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	England	CP	+
Fan ⁷⁴	2009	177	139	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Gore et al. ⁴¹	1998	32	32	46,88%	46,88%	43,3±10,6	41,9±10,1	USA	CP	+
Hao et al. ⁷⁴	2013	92	399	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Havemose-Poulsen et al. ¹⁰	2007	45	25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Dänemark	AP+CP	+
Huang, Zhang ⁷⁴	2004	182	89	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Ianni et al. ⁷⁵	2013	71	306	77,92%	51,99%	30±6	72±6	Italien	CP	+
Karasneh et al. ⁴³	2011	180	80	60%	43,33%	AP:29,15±7,92 CP:40,43±11,25	22,28±5,43	Jordanien	AP+CP	+
Lavu et al. ³¹	2015	200	200	56,00%	47,50%	38,16±8,4	29,64±5,5	Indien	CP	+
Li et al. ⁵⁶	2004	122	95	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	AP	+
Li et al. ⁷⁴	2010	80	80	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Loo et al. ⁸	2012	440	850	59,09%	64,00%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Lopez et al. ⁷⁴	2009	224	208	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Chile	CP	+
Ribeiro et al. ⁷¹	2016	80	40	43%	42%	AP:33,1±4,8 CP:50,6±5,8	40,1±7,8	Brasilien	AP+CP	+
Ricci et al. ³⁷	2015	32	23	k.A.	k.A.	58±4,4	58±6,3	Italien	CP	+
Scapoli et al. ³³	2005	39	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Italien	AP	+
Schulz et al. ⁴⁹	2011	157	75	35,22%	46,7%	AP:40,4±9,8 CP:49,1±9,4	46,2±10,8	Deutschland	AP+CP	+
Shete et al. ⁷⁴	2010	43	101	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Indien	CP	+
Soga et al. ⁷³	2003	64	64	32,81%	64,06%	50,5±7,0	42,6±16,0	Japan	CP	+
Stojanovska et al. ⁵¹	2013	114	301	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,2±9,9	Mazedonien	CP	+
Tai et al. ³⁴	2002	47	97	40,43%	54,64%	31,4	28,6	Japan	AP	+
Tanaka et al. ⁷⁴	2014	131	1019	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	CP	+
Trevilatto et al. ⁵³	2011	69	44	17,4%	31,8%	mo:36,9±11,2 s:43,6±14,4	43,2±14,0	Brasilien	CP	+
Yang ⁷⁴	2008	44	49	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Zhang et al. ⁷⁴	2004	128	130	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Zhang ⁷⁴	2009	103	126	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+

Tabelle 8: Charakteristiken der Studien zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

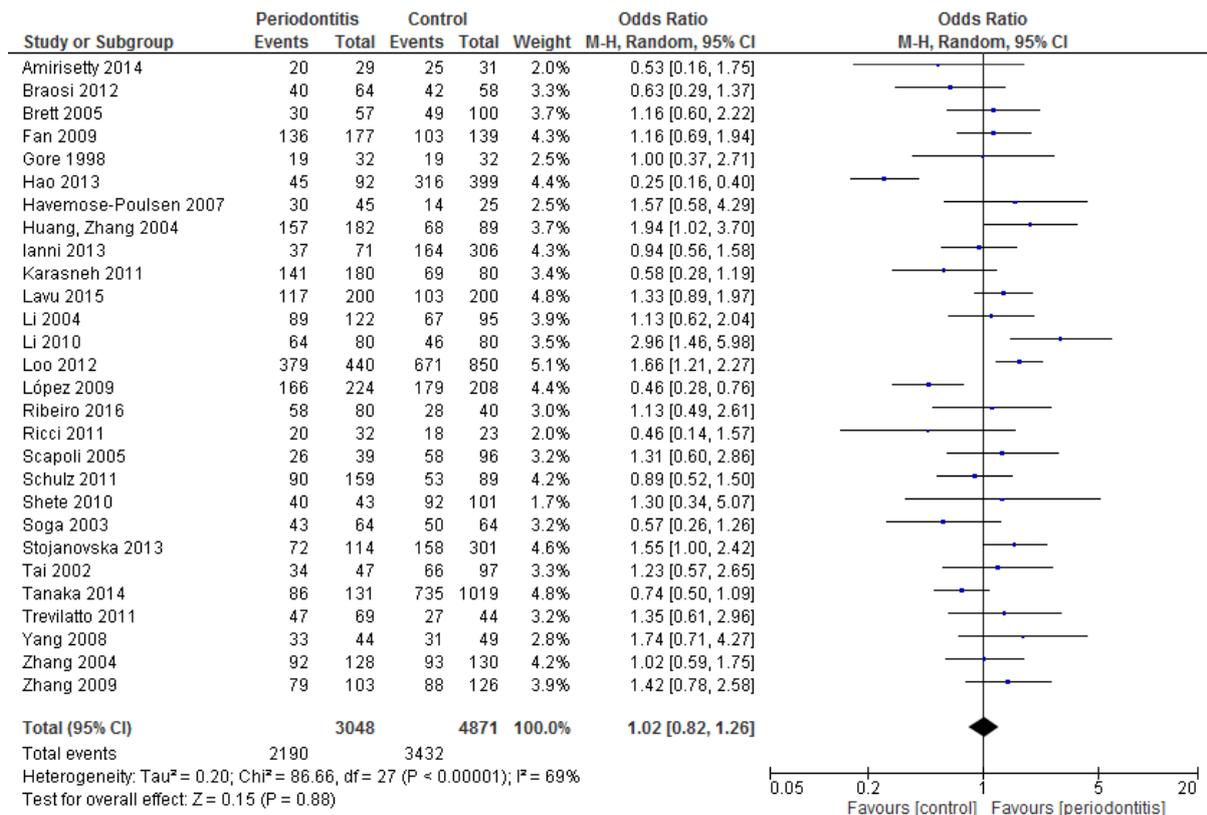


Abbildung 21: Forest Plot zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

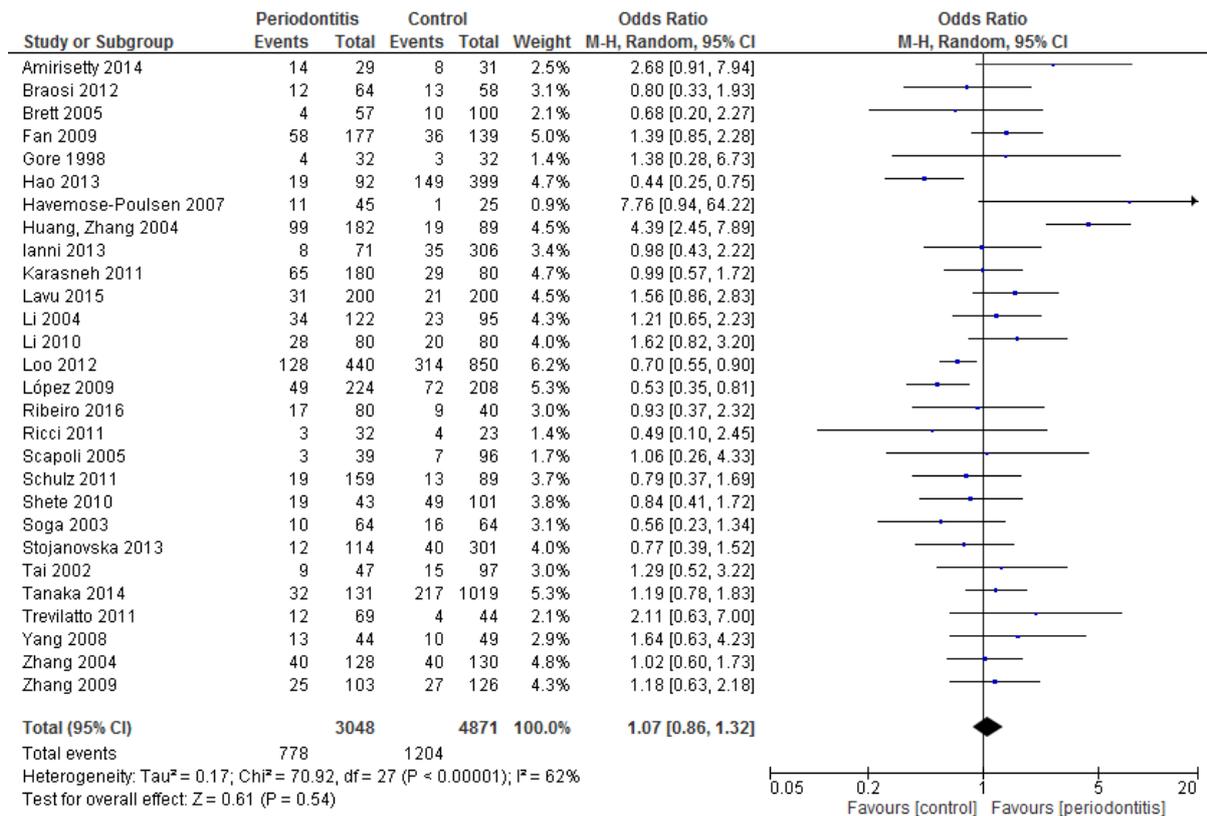


Abbildung 22: Forest Plot zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Abbildung 21 demonstriert die Metaanalyse in Form eines Forest Plots des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) und Abbildung 22 den Forest Plot zum rezessiven Modell (TT vs. CT+CC). In beiden Fällen kam das Random Effects Model zur Anwendung. Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,02 (95%-CI, 0,86-1,26), beim rezessiven eine Odds Ratio von 1,07 (95%-CI, 0,86-1,32). Somit konnte in keiner der beiden Analysen ein signifikantes Ergebnis generiert werden. Auch in der Sensitivitätsanalyse (Abbildung 97 bzw. 98), welche vier Studien ausschloss, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, konnten sowohl beim dominanten als auch bei rezessiven Modell mit Werten für die Odds Ratio von 1,02 (95%-CI, 0,86-1,21) bzw. 1,14 (95%-CI, 0,90-1,44) nach wie vor kein statistisch signifikantes Ergebnis hervorgebracht werden.

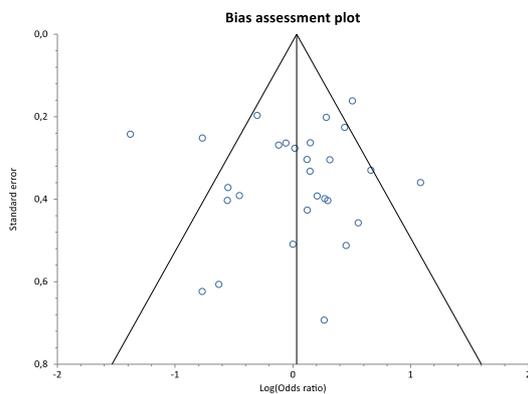


Abbildung 23: Funnel Plot zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

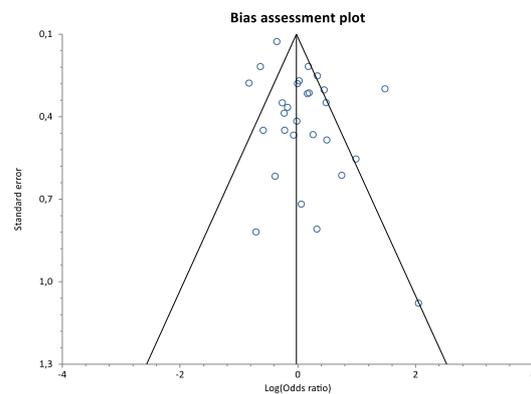


Abbildung 24: Funnel Plot zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Zu beiden Modellen wurden zusätzlich Funnel Plots erstellt (Abbildungen 23 und 24), um einen eventuell vorliegenden Publication Bias ausschließen zu können. Hier erkennt man eine symmetrische und gleichmäßige Verteilung. Der Egger-Test ergab $p=0,7878$ beim dominanten und $p=0,0813$ beim rezessiven Modell. Somit kann ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.5 IL-4 -590C/T Polymorphismus

Die Analyse zum IL-4 -590C/T Polymorphismus umfasst neun Studien. Abbildung 25 zeigt die Literaturrecherche anhand eines Flow Charts.

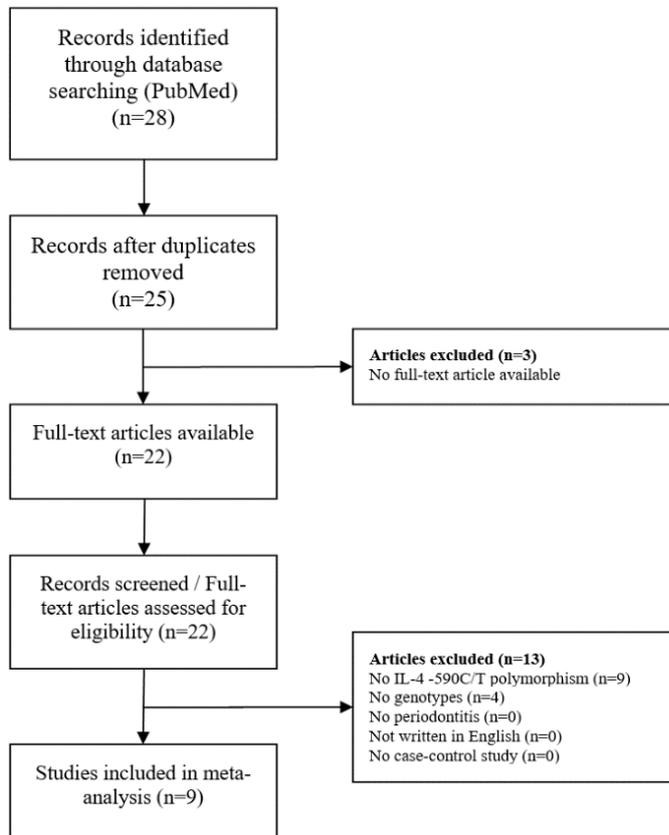


Abbildung 25: Flow Chart zum IL-4 -590C/T Polymorphismus

Tabelle 9 veranschaulicht die Charakteristiken zu den einzelnen Publikationen. Die Veröffentlichung von Gonzales et al.⁷⁶ aus dem Jahr 2004 wurde in zwei separate Studien untergliedert, da hier einmal Personen aus Japan und einmal aus Dänemark untersucht wurden. Insgesamt gehen also zehn Studien in die Metaanalyse ein, die sich mit Personen aus neun verschiedenen Ländern beschäftigten. Davon stammen fünf aus Europa, vier aus Asien und eine aus Südamerika. Die Teilnehmerzahl der Studien bewegt sich zwischen 61 und 1290, wobei die Untersuchung von Loo et al.⁸ mit Abstand die meisten Probanden besitzt. Insgesamt wurden 1167 Parodontitispatienten und 1706 Kontrollen untersucht.

Die Parodontitispatienten waren im Mittel zwischen 29 und 49,3 Jahre alt, während die gesunden Kontrollgruppen mit einem mittleren Durchschnittsalter zwischen 24 und 44,8 Jahren durchweg etwas jünger waren. Die Männerquote variiert bei den Fällen zwischen 17,39% und

59,09%, bei den Kontrollen zwischen 31,8% und 64%. Die Publikation von Gonzales et al.⁷⁶ aus dem Jahr 2004 gab bezüglich der Geschlechterverteilung keine Informationen an.

Sechs der zehn Studien untersuchten nur Patienten mit chronischer Parodontitis, drei mit der aggressiven Form und Hooshmand et al.⁷⁷ brachten beide Formen in ihre Analyse mit ein.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Anovazzi et al. ⁷⁸	2009	125	125	40%	27,2%	44,4±10,8	36,4±10,3	Brasilien	CP	-
Gonzales et al. 1 ⁷⁶	2004	31	30	k.A.	k.A.	31,4±4	24±1	Japan	AP	+
Gonzales et al. 2 ⁷⁶	2004	30	33	k.A.	k.A.	29±6	25±3	Dänemark	AP	+
Gonzales et al. ⁷⁹	2007	58	51	43,5%	38,3%	34	30	Deutschland	AP	+
Holla et al. ⁸⁰	2004	194	158	50,5%	47,47%	44,2±7,2	44,5±7,9	Tschechien	CP	+
Hooshmand et al. ⁷⁷	2008	53	56	32,1%	50%	45,7±5,9	44,8±2,6	Iran	AP+CP	+
Kara et al. ¹³	2007	75	73	46,67%	49,32%	47,2	44,6	Türkei	CP	+
Loo et al. ⁸	2012	440	850	59,09%	64,00%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Scarel-Caminaga et al. ⁸¹	2003	69	44	17,39%	31,8%	mo:36,9±11,2 s:43,6±14,4	43,2±14,0	Brasilien	CP	+
Stojanovska et al. ⁸²	2011	92	286	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,2±9,9	Mazedonien	CP	-

Tabelle 9: Charakteristiken der Studien zum IL-4 -590C/T Polymorphismus

k.A.=keine Angaben

mo=moderate Parodontitis

s=schwere Parodontitis

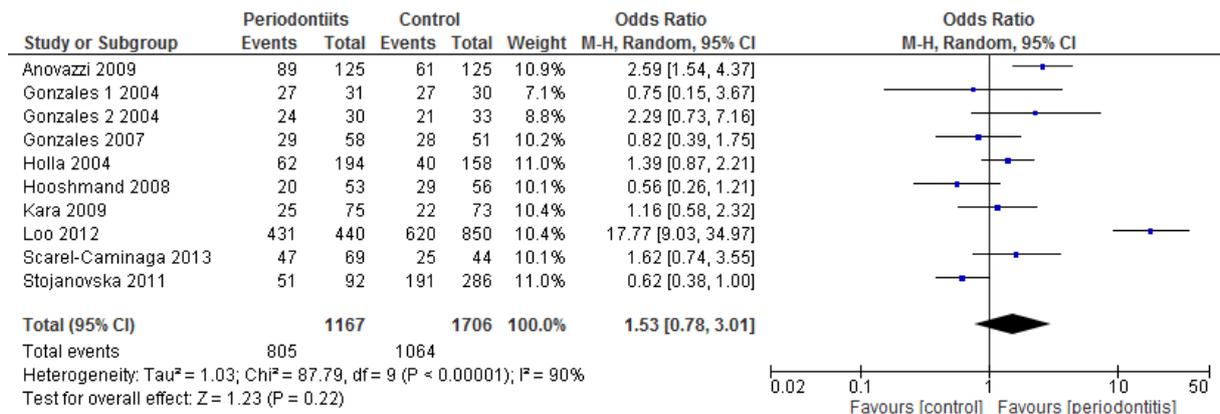


Abbildung 26: Forest Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

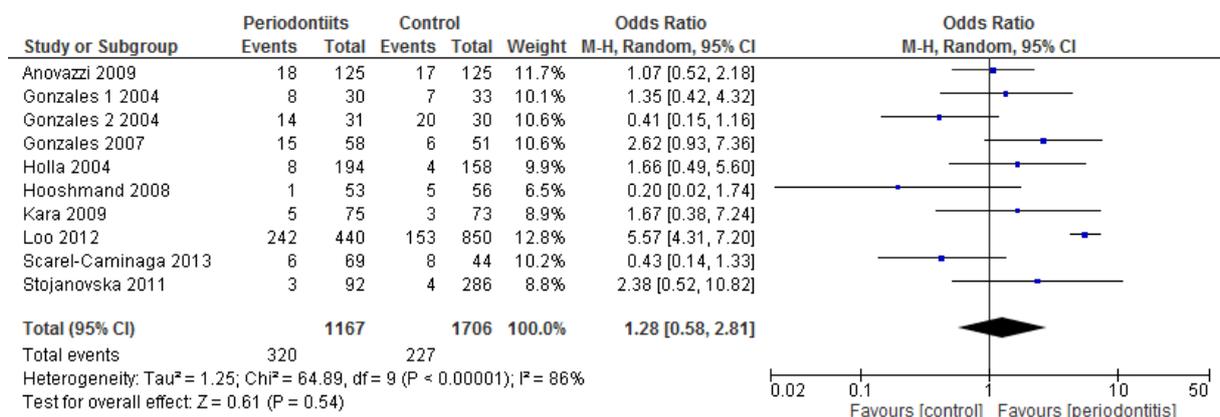


Abbildung 27: Forest Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Abbildung 26 zeigt die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC). Dabei wurde das Random Effects Model verwendet. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 1,53 (95%-CI, 0,78-3,01), was keinen statistisch signifikanten Wert darstellt. Beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC) in Abbildung 27 kam ebenfalls das Random Effects Model zur Anwendung. Hier ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,28 (95%-CI, 0,58-2,81). Somit konnten sowohl im dominanten, als auch im rezessiven Modell kein statistisch signifikantes Resultat nachgewiesen werden.

Drei Studien erfüllten nicht das Hardy-Weinberg Equilibrium. Diese wurden in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 99 und 100). Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio 1,13 (95%-CI, 0,83-1,55) und beim rezessiven Modell 0,95 (95%-CI, 0,49-1,84). Auch der Ausschluss der drei Studien führt zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis.

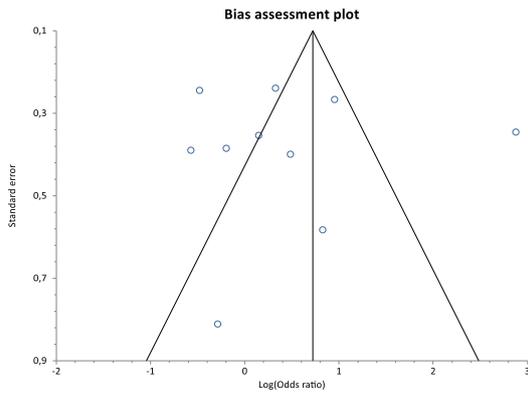


Abbildung 28: Funnel Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

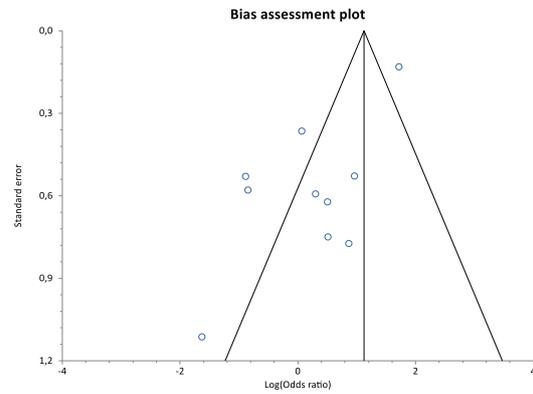


Abbildung 29: Funnel Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Außerdem wurden Funnel Plots zu den beiden Modellen erstellt (s. Abbildungen 28 und 29). Diese weisen keine symmetrische und gleichmäßige Verteilung auf. Der Egger-Test ergab beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,8949, beim rezessiven allerdings nur von 0,003. Somit kann ein Publication Bias nicht ausgeschlossen werden.

4.6 IL-6 -174G/C Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten 20 verwendbare Publikationen identifiziert werden. Song et al.¹⁶ erarbeiteten bereits eine Metaanalyse, aus welcher drei Studien entnommen wurden, deren Primärquellen nicht frei zugänglich waren. Shao et al.⁸³ veröffentlichten ebenfalls eine Metaanalyse, aus welcher eine weitere Studie entnommen werden konnte. Die Arbeit von Nibali et al.⁸⁴ konnte in drei Einzelstudien untergliedert werden, da hier Probanden aus Europa, Asien und Afrika getrennt untersucht wurden. Somit gingen insgesamt 24 Studien in die Analyse ein. Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 30 in Form eines Flow Charts demonstriert.

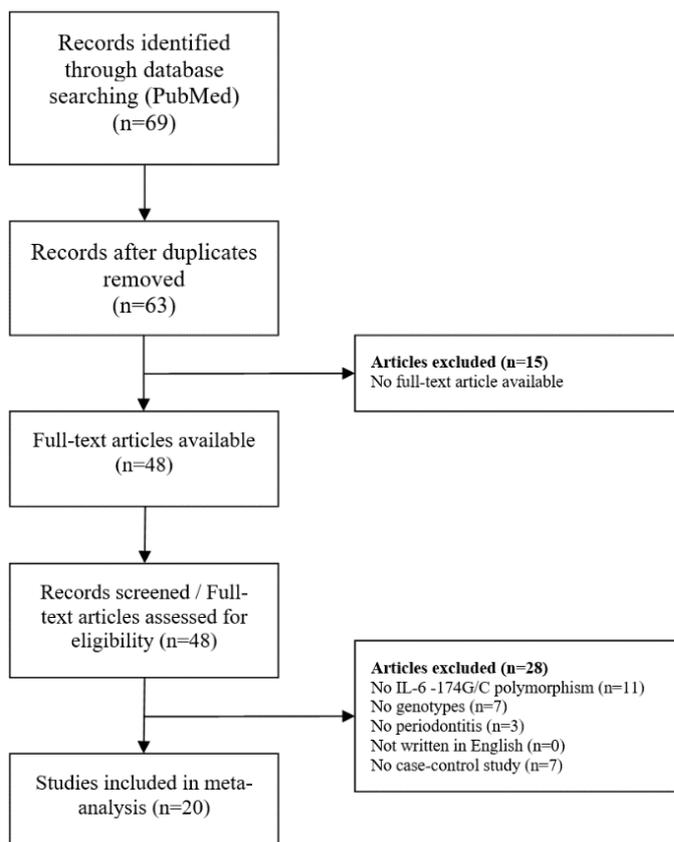


Abbildung 30: Flow Chart zum IL-6 -174G/C Polymorphismus

Die Studiendetails sind in Tabelle 10 zu finden. Die 24 Studien stammen aus elf verschiedenen Ländern. Neun Publikationen untersuchten Personen aus Europa, sieben aus Asien, sechs aus Südamerika und jeweils eine aus Afrika und Nordamerika. Insgesamt umfasst die Analyse 3152 Parodontitisfälle und 3376 gesunde Kontrollpersonen.

Die Teilnehmerzahl der verschiedenen Studien variiert sehr stark. Während die kleinste Studie nur 30 Menschen untersuchte, behandelten Loo et al.⁸ 1290 Personen. Auch bezüglich der Geschlechterverteilung lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Bei den Fällen bewegt sich der Anteil der Männer zwischen 0% und 77,92%, bei den Kontrollen zwischen 0% und 64%. Bezüglich des Alters ist die Fall- und Kontrollgruppe in den meisten Arbeiten vergleichbar. Lediglich Ianni et al.⁷⁵, Scapoli et al.⁴⁸, Stefani et al.⁸⁵ und Teixeira et al.¹⁴ verglichen zwei Gruppen, deren mittlere Alter mehr als 10 Jahre voneinander abwichen. Vier Studien gaben weder zu der Geschlechterverteilung noch zum Durchschnittsalter Angaben. Kavitha et al. teilten nur das Durchschnittsalter aller Versuchspersonen mit. 18 der 24 Untersuchungen befassten sich mit Patienten, die ausschließlich an chronischer Parodontitis erkrankt sind, während sich hingegen nur eine auf die aggressive Form beschränkte. Drei Studien untersuchten beide Formen der Parodontitis und zwei gaben keine Informationen diesbezüglich an.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Babel et al. ⁸⁶	2006	124	116	57%	50%	43,3	>40	Deutschland	CP	k.A.
Brett et al. ¹⁶	2005	106	99	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK	k.A.	-
Costa et al. ⁸⁷	2010	38	27	0%	0%	68,05	68,70±7,22	Brasilien	CP	+
Fan et al. ⁸⁸	2011	178	130	47,75%	58,46%	52,6±7,8	52,3±8,8	China	CP	+
Franch-Chillida et al. ⁸⁹	2010	103	141	35,5%		41		Indien (UK)	CP	-
Garlet et al. ⁶⁶	2012	197	214	51,27%	51,83%	46,63±7,34	47,48±5,96	Brasilien	CP	-
Holla et al. ¹⁶	2004	148	107	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Tschechien	CP	+
Ianni et al. ⁷⁵	2013	71	306	77,92%	51,99%	30±6	72±6	Italien	CP	+
Jansson et al. ¹⁶	2006	100	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Schweden	CP	-
Kalburgi et al. ⁹⁰	2010	15	15	60%	60%	39,2±4,3	36,73±2,74	Indien	CP	+
Kavitha et al. ⁹¹	2016	30	30	k.A.	k.A.	45,5±11,2		Indien	CP	+
Loo et al. ⁸	2012	440	850	59,09%	64%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Moreira et al. ⁹²	2007	155	54	31,6%	42,6%	m:40,2±11,6 s:36,9±12,4	29,4±9,6	Brasilien	k.A.	-
Nibali et al. ⁹³	2008	222	231	35,27%	42,86%	29,9±7,2	38,4±12,2	UK	AP	+
Nibali et al. 1 ⁸⁴	2009	318	144	42,86	43,04%	40,3±11,7	38,4±12,2	Europa (UK)	AP+CP	+
Nibali et al. 2 ⁸⁴	2009	90	45	42,86	43,04%	40,3±11,7	38,4±12,2	Afrika (UK)	AP+CP	+
Nibali et al. 3 ⁸⁴	2009	85	29	42,86	43,04%	40,3±11,7	38,4±12,2	Asien (UK)	AP+CP	+
Scapoli et al. ⁴⁸	2012	177	117	43,96%	34,78%	58±11	39±18	Italien	CP	-
Stefani et al. ⁸⁵	2012	21	21	28,57%	38,10%	41	28	Brasilien	CP	+
Teixeira et al. ¹⁴	2014	134	196	20,90%	21,43%	47,5±27,58	33,5±19,09	Brasilien	CP	+
Tervonen et al. ⁵²	2007	51	178	33,33%	31,46%	42,9±9,3	39,4±13,4	Finnland	CP	k.A.
Trevilatto et al. ⁹⁴	2003	48	36	20,83%	29,7%	mo:37,9±11,5 s:44,9±11,6	43,7±14,7	Brasilien	CP	+
Wohlfahrt et al. ⁸³	2006	137	82	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	USA	CP	+
Xiao et al. ⁹⁵	2009	157	132	52,20%	31,11%	51,84±8,69	51,6±9,56	China	CP	-

Tabelle 10: Charakteristiken der Studien zum IL-6 -174G/C Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

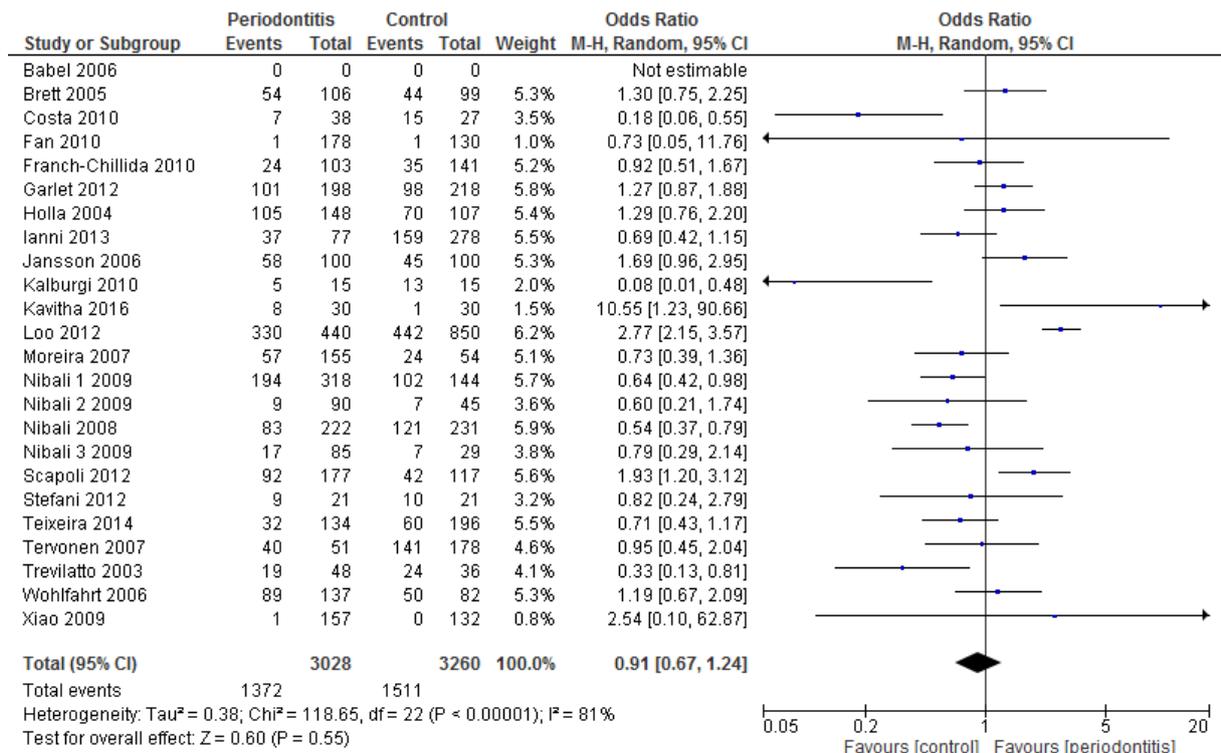


Abbildung 31: Forest Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

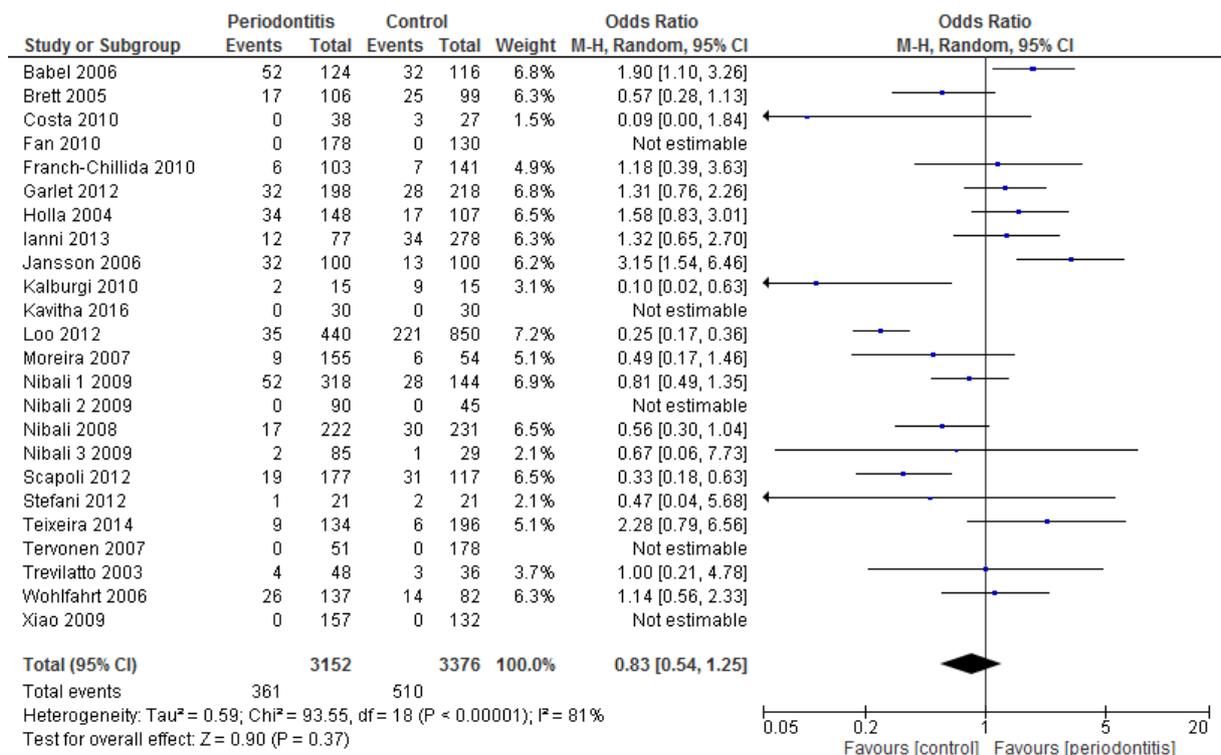


Abbildung 32: Forest Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

Abbildung 31 demonstriert die Metaanalyse in Form eines Forest Plots des dominanten Modells (CC+GC vs. GG) und Abbildung 32 den Forest Plot zum rezessiven Modell (CC vs. GC+GG). In beiden Fällen kam das Random Effects Model zur Anwendung. Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 0,91 (95%-CI, 0,67-1,24), beim rezessiven eine Odds Ratio von 0,83 (95%-CI, 0,54-1,25). Somit konnte in keiner der beiden Analysen ein signifikanter Wert errechnet werden. Babel et al.⁸⁶ untersuchten nur das rezessive Modell und gaben keine Zahlen zum heterozygoten Genotyp an. Somit konnte diese Studie nicht im dominanten Modell berücksichtigt werden. Wiederum konnte die Analyse von Tervonen et al.⁵² nicht im rezessiven Modell erfasst werden, da keine Auskunft zum Anteil des Genotyps CC erteilt wurde. Weitere vier Studien konnten nicht im rezessiven Modell miteinbezogen werden, da hier der Genotyp CC nicht identifiziert werden konnte.

In zehn Studien war das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt bzw. nicht angegeben oder bestimmbar. Diese Publikationen wurden in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildungen 101 und 102). Dabei wurde beim dominanten Modell eine Odds Ratio von 0,67 (95%-CI, 0,49-0,92) errechnet und beim rezessiven Modell ein Wert von 0,92 (95%-CI, 0,62-1,37) bestimmt. Beim dominanten Modell führt der Ausschluss dieser Studien zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Vergleicht man die Herkunft der Studienpersonen, so lässt sich keine eindeutige Tendenz feststellen, auf welchen Kontinenten der Polymorphismus zu einem signifikanten Ergebnis führen könnte.

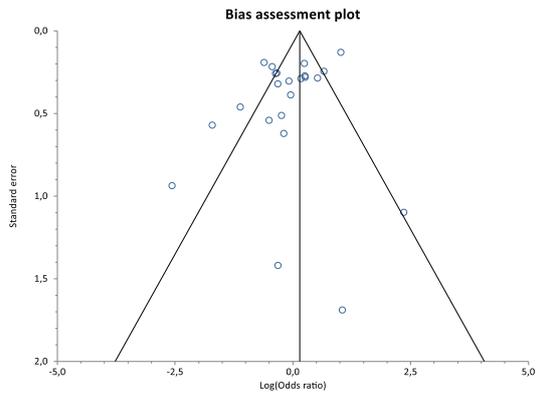


Abbildung 33: Funnel Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

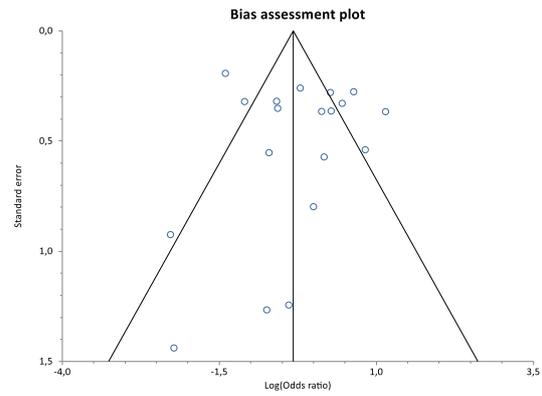


Abbildung 34: Funnel Plot zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

Zu beiden Modellen wurden zusätzlich Funnel Plots erstellt (Abbildungen 33 und 34), um einen eventuell vorliegenden Publication Bias ausschließen zu können. Der Egger-Test ergab einen p-Wert von 0,0569 beim dominanten und 0,6545 beim rezessiven Modell. Somit kann ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.7 IL-6 -572G/C Polymorphismus

Bei der Recherche zu diesem Polymorphismus konnten acht verwertbare Quellen identifiziert werden. Aus der Metaanalyse von Song et al.¹⁶ wurden Informationen zu drei Studien entnommen, da deren Primärquellen nicht frei zur Verfügung standen. Zusätzlich wurde die Publikation von Nibali et al.⁸⁴ aus dem Jahr 2009 wieder in drei Einzelstudien untergliedert. Somit standen insgesamt zwölf Studien für diese Analyse zur Verfügung. Der Flow Chart in Abbildung 35 zeigt den Ablauf der Literaturrecherche auf PubMed.

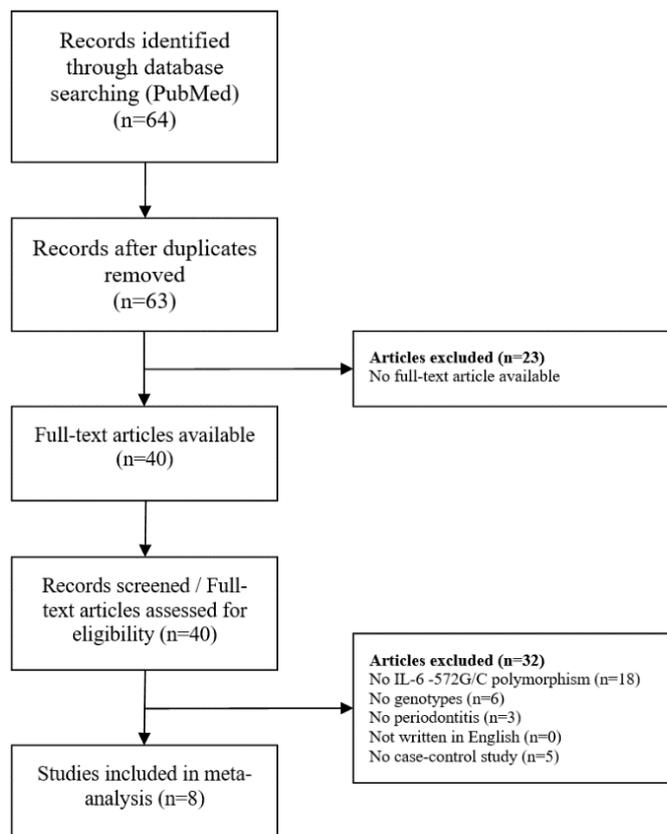


Abbildung 35: Flow Chart zum IL-6 -572G/C Polymorphismus

Einzelheiten zu den Studien sind in Tabelle 11 demonstriert. Die Veröffentlichungen stammen aus fünf verschiedenen Ländern. Acht der Zwölf Publikationen untersuchten Personen aus Asien, drei aus Europa und eine aus Afrika. Die Veröffentlichung mit den wenigsten Probanden beschäftigte sich mit 113 Menschen, die mit den meisten Teilnehmern inkludiert 462 Personen. Insgesamt gingen 1856 Parodontitispatienten und 1435 Kontrollpersonen mit in die Analyse ein.

Der Anteil an männlichen Fallpersonen lag zwischen 35,27% und 52,2%, bei den Kontrollen zwischen 23,38% und 58,46%. Bezüglich des mittleren Durchschnittsalters waren die Fälle und Kontrollen in den Studien, bei denen diese Werte angegeben waren, quasi gleich alt. Lediglich in der im Jahre 2008 von Nibali et al.⁹³ publizierten Arbeit ist diesbezüglich ein deutlicher Unterschied festzustellen. Sechs Studien gaben keine Informationen bezüglich Alter und Geschlechterverteilung an. Franch-Chillida et al.⁸⁹ differenzierte bei diesen Angaben nicht zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Neun Publikationen behandelten ausschließlich CP, die restlichen drei gaben diesbezüglich keine Auskunft. Alle Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Fan et al. ⁸⁸	2011	178	130	47,75%	58,46%	52,6±7,8	52,3±8,8	China	CP	+
Franch-Chillida et al. ⁸⁹	2010	105	130	35,5%		41		Indien (UK)	CP	+
Guan et al. ¹⁶	2008	93	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Holla et al. ¹⁶	2004	148	107	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Tschechien	CP	+
Jingjin et al. ¹⁶	2010	153	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+
Komatsu et al. ⁹⁶	2005	112	77	40,18%	23,38%	52,2±0,7	52,7±0,8	Japan	CP	+
Nibali et al. ⁹³	2008	221	231	35,27%	42,86%	29,9±7,2	38,4±13,4	Finnland	CP	+
Nibali et al. 1 ⁸⁴	2009	318	144	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Europa (UK)	k.A.	+
Nibali et al. 2 ⁸⁴	2009	86	45	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Afrika (UK)	k.A.	+
Nibali et al. 3 ⁸⁴	2009	84	29	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Asien (UK)	k.A.	+
Xiao et al. ⁹⁵	2009	159	134	52,20%	31,11%	51,84±8,69	51,6±9,56	China	CP	+
Zhang et al. ⁹⁷	2014	199	216	41,7%	38%	48,05±12,06	48,58±12,32	China	CP	+

Tabelle 11: Charakteristiken der Studien zum IL-6 -572G/C Polymorphismus k.A.=keine Angaben

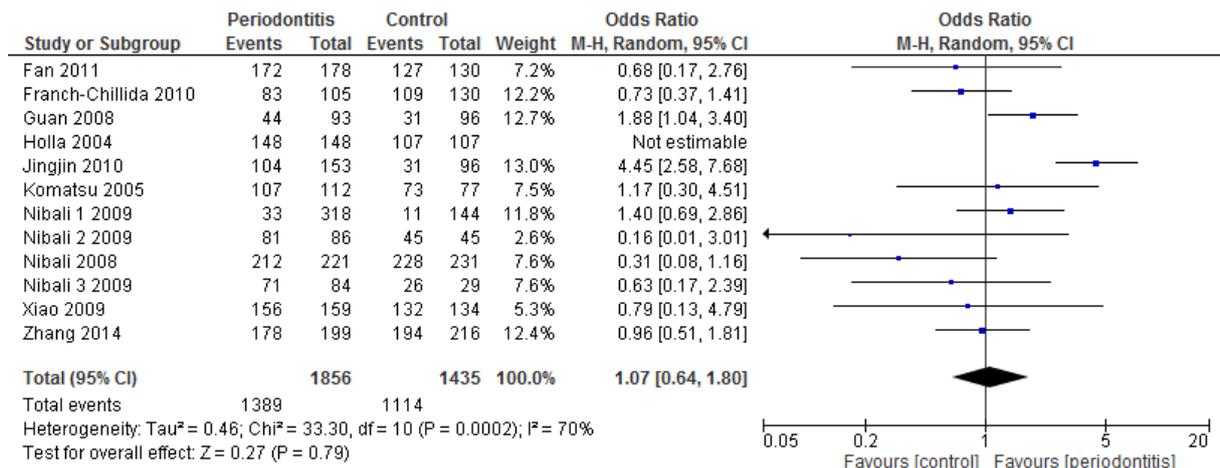


Abbildung 36: Forest Plot zum IL-6 -572G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

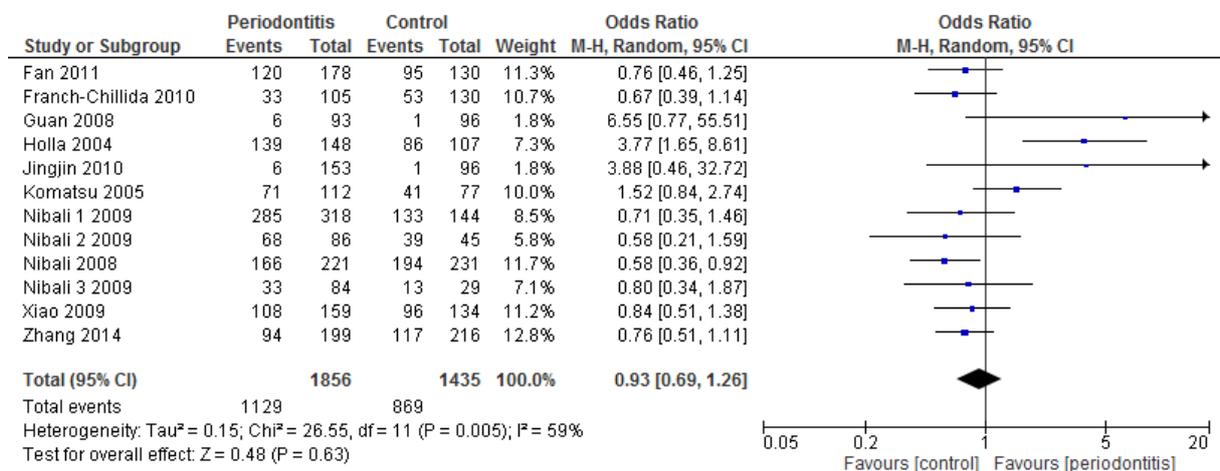


Abbildung 37: Forest Plot zum IL-6 -572G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

Sowohl zum dominanten Modell, als auch zum rezessiven Modell wurden Forest Plots erstellt (s. Abbildungen 36 und 37). In beiden Fällen kam das Random Effects Model zur Anwendung. Für die Odds Ratio konnte beim dominanten Modell 1,07 (95%-CI, 0,64-1,80) und beim rezessiven Modell 0,93 (95%-CI, 0,69-1,26) errechnet werden. Somit liegen beide Ergebnisse nicht im statistisch signifikanten Bereich. Auch lassen sich keine Besonderheiten feststellen, wenn man Studien mit Personen des gleichen Kontinents vergleicht. Holla et al.¹⁶ stellten fest, dass jede ihrer Versuchspersonen den Genotyp CC oder CG besaß. Somit konnte keine Odds Ratio zu dieser Studie im dominanten Modell berechnet werden.

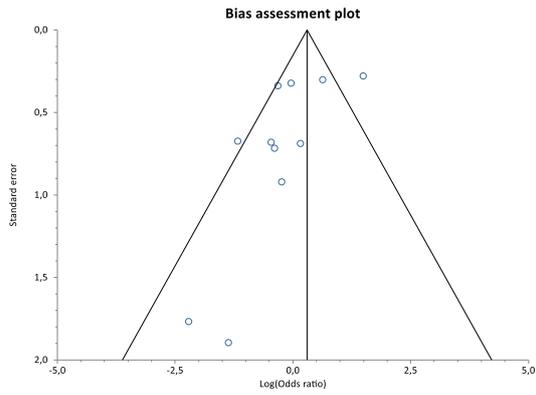


Abbildung 38: Funnel Plot zum IL-6 -572G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

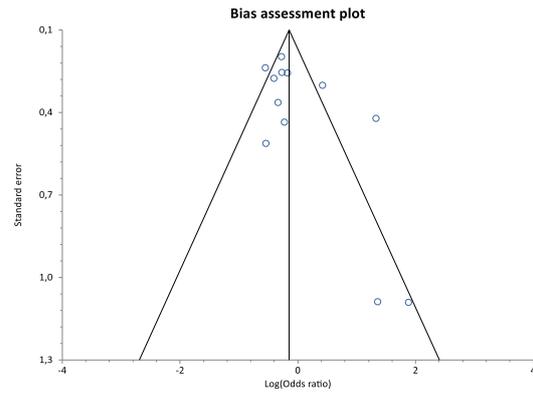


Abbildung 39: Funnel Plot zum IL-6 -572G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

Weiterhin wurden Funnel Plots zu beiden Modellen konstruiert, welche in den Abbildungen 38 und 39 zu sehen sind. Diese zeigen keine symmetrische Verteilung. Allerdings liegen die p-Werte vom Egger-Test mit Werten von 0,0544 für das dominante und 0,0617 für das rezessive Modell gerade noch im Toleranzbereich und ein Publication Bias ist somit unwahrscheinlich.

4.8 IL-8 +781C/T Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten leider nur vier verwendbare Publikationen identifiziert werden. Der Ablauf der Literaturrecherche ist einem Flow Chart in Abbildung 40 veranschaulicht.

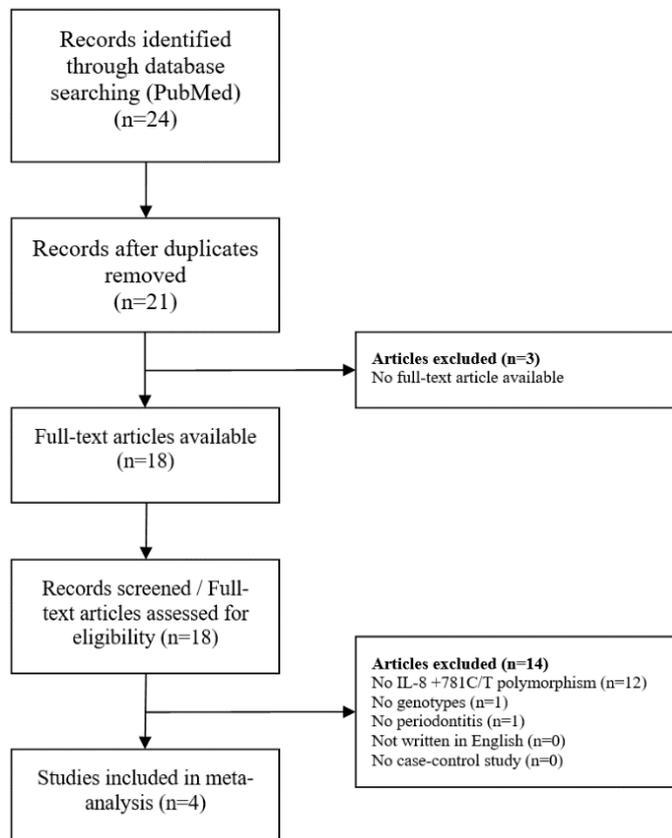


Abbildung 40: Flow Chart zum IL-8 +781C/T Polymorphismus

Details zu den Studien sind in Tabelle 12 demonstriert. Die Publikationen stammen alle aus verschiedenen Ländern, wovon zwei in Asien und jeweils eins in Europa und Südamerika liegen. Die Studien untersuchten alle relativ viele Personen. Die geringste Teilnehmerzahl liegt bei 306, die größte bei 1150. Insgesamt umfasst die Analyse 1055 Personen mit Parodontitis und 1328 Kontrollpersonen.

Außer in der Arbeit von Scarel-Caminaga et al.⁹⁸ ist das Männer-Frauen-Verhältnis quasi ausgeglichen. Das mittlere Durchschnittsalter bei den Fallpersonen liegt zwischen 36,4 und 50,46, bei den Kontrollpersonen zwischen 35,2 und 50,32 Jahren. Linhartova et al.¹⁷ differenzierten beim Alter sogar zwischen AP und CP.

Zwei Studien untersuchten ausschließlich Menschen mit CP, während hingegen die anderen zwei Studien nicht zwischen AP und CP unterschieden. Alle vier Publikationen erfüllen das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Houshmand et al. ⁹⁹	2012	107	199	48,60%	48,24%	36,4±3,7	35,2±5,3	Iran	AP+CP	+
Linhartova et al. ¹⁷	2013	278	156	57,91%	49,36%	AP:37±8,2 CP:47,9±8,7	41±12,3	Tschechien	AP+CP	+
Scarel-Caminaga et al. ⁹⁸	2011	270	223	36,67%	40,36%	43,25±10,5	35,27±10,4	Brasilien	CP	+
Zhang et al. ¹⁸	2014	400	750	50%	50%	50,46±9,14	50,32±8,27	China	CP	+

Tabelle 12: Charakteristiken der Studien zum IL-8 +781C/T Polymorphismus

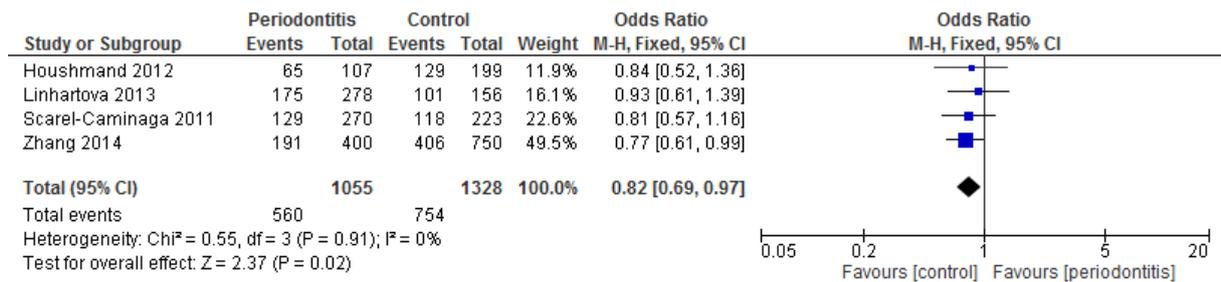


Abbildung 41: Forest Plot zum IL-8 +781C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

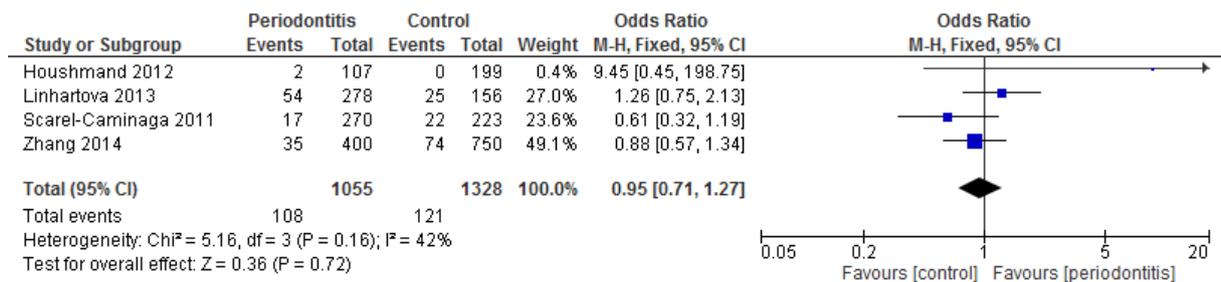


Abbildung 42: Forest Plot zum IL-8 +781C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Die Metaanalysen zum dominanten und rezessiven Modell sind in den Abbildungen 41 und 42 demonstriert. In beiden Fällen kam das Fixed Effects Model zur Anwendung. Beim dominanten Modell erkennt man deutlich, dass alle Studien zeigen, dass bei einem vorliegenden Polymorphismus die Odds Ratio kleiner als eins ist. Die Odds Ratio der Metaanalyse ergab einen Wert von 0,82 (95%-CI, 0,69-0,97). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. Beim rezessiven Modell konnte eine Odds Ratio von 0,95 (95%-CI, 0,71-1,27) berechnet und somit kein signifikantes Resultat präsentiert werden.

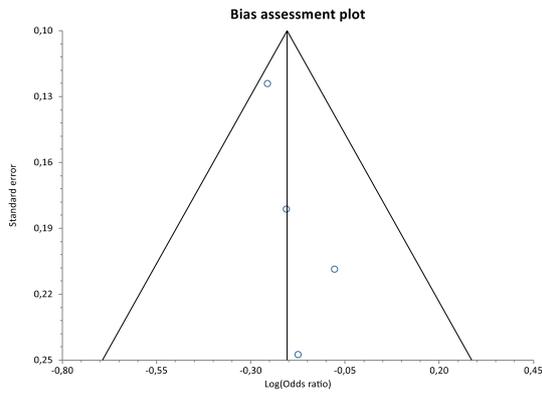


Abbildung 43: Funnel Plot zum IL-8 +781C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

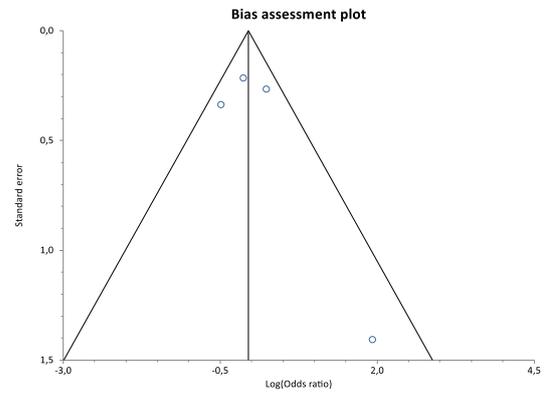


Abbildung 44: Funnel Plot zum IL-8 +781C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Weiterhin wurden Funnel Plots zu beiden Modellen erstellt (s. Abbildungen 43 und 44). Diese zeigen eine relativ gleichmäßige Verteilung. Der Egger-Test ergab beim dominanten Modell einen p-Wert von 0,2191 und beim rezessiven Modell von 0,5055. Insgesamt kann somit ein Publications Bias nahezu ausgeschlossen werden. Jedoch sind der Egger-Test und Funnel Plots bei nur vier vorhandenen Studien nicht sehr aussagekräftig.

4.9 IL-8 +396T/G Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten nur die vier gleichen Studien von dem IL-8 +781C/T Polymorphismus ausgemacht werden. Der Flow Chart in Abbildung 45 veranschaulicht die Recherche auf PubMed.

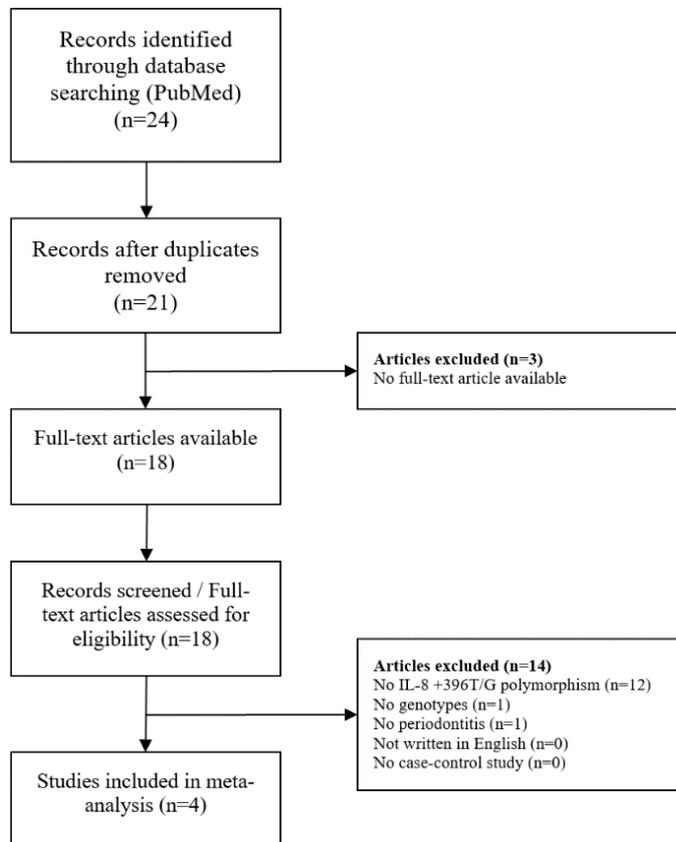


Abbildung 45: Flow Chart zum IL-8 +396T/G Polymorphismus

Da jeweils die gleichen Personen bezüglich mehrerer Polymorphismen untersucht wurden, bleiben die Studiencharakteristiken die gleichen wie beim IL-8 +781C/T Polymorphismus. Diese sind in Tabelle 13 dargestellt. Allerdings konnten Scarel-Caminaga et al.⁹⁸ und Houshmand et al.⁹⁹ das Hardy-Weinberg-Equilibrium bei diesem Polymorphismus nicht erfüllen.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Houshmand et al. ⁹⁹	2012	107	199	48,60%	48,24%	36,4±3,7	35,2±5,3	Iran	AP+CP	-
Linhartova et al. ¹⁷	2013	278	156	57,91%	49,36%	AP:37±8,2 CP:47,9±8,7	41±12,3	Tschechien	AP+CP	+
Scarel-Caminaga et al. ⁹⁸	2011	270	223	36,67%	40,36%	43,25±10,5	35,27±10,4	Brasilien	CP	-
Zhang et al. ¹⁸	2014	400	750	50%	50%	50,46±9,14	50,32±8,27	China	CP	+

Tabelle 13: Charakteristiken der Studien zum IL-8 +396T/G Polymorphismus

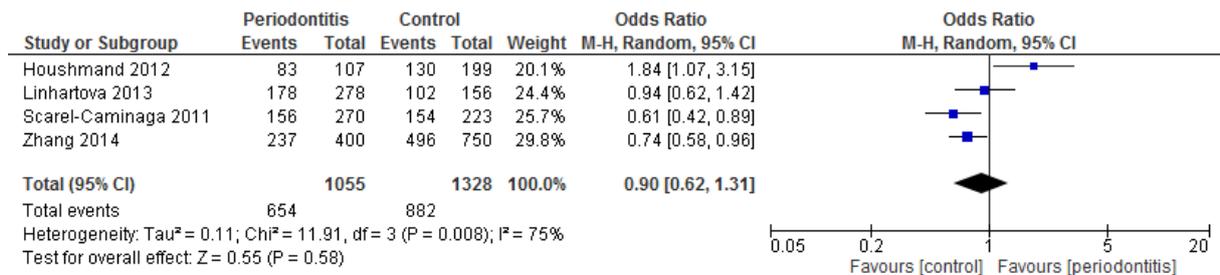


Abbildung 46: Forest Plot zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG+TG vs. TT)

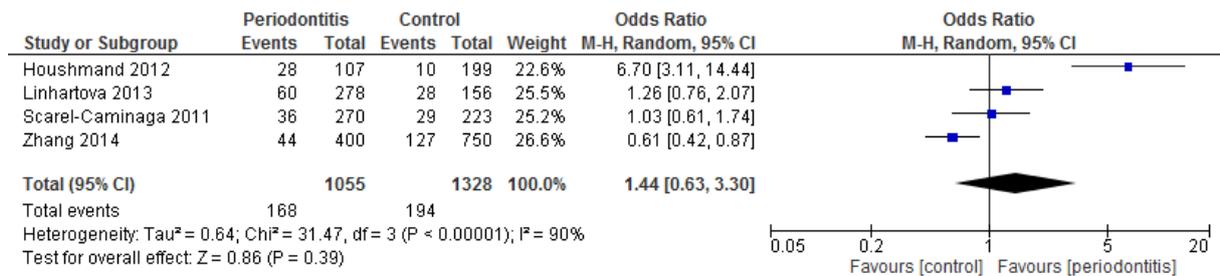


Abbildung 47: Forest Plot zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG vs. TG+TT)

Die Metaanalysen zum dominanten und rezessiven Modell sind beide in Form von Forest Plots mit dem Random Effects Model in den Abbildungen 46 und 47 veranschaulicht. Die Odds Ratio vom dominanten und rezessiven Modell liegen mit Werten von 0,90 (95%-CI, 0,62-1,31) bzw. 1,44 (95%-CI, 0,63-3,30) nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Da zwei Studien das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, wurden diese in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 103 bzw. 104). Die Odds Ratio ergab beim dominanten Modell 0,79 (95%-CI, 0,64-0,98) und beim rezessiven 0,86 (95%-CI, 0,42-1,75). Somit zeigt das Ergebnis beim dominanten Modell theoretisch einen signifikanten Einfluss. Jedoch kann einer Metaanalyse mit lediglich zwei Studien nur eine geringe Aussagekraft zugewiesen werden. Beim rezessiven Modell konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

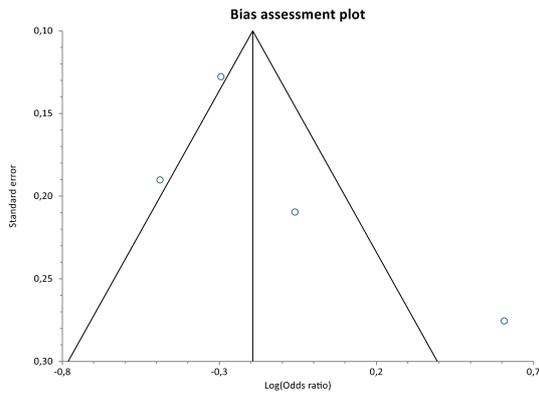


Abbildung 48: Funnel Plot zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG+TG vs. TT)

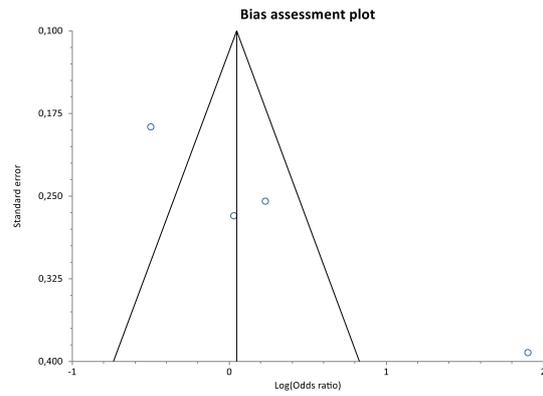


Abbildung 49: Funnel Plot zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG vs. TG+TT)

Zusätzlich wurden Funnel Plots zu beiden Modellen erstellt (s. Abbildungen 48 und 49) und weiterhin der Egger-Test durchgeführt. Die Werte beim Egger-Test mit p-Werten von 0,2974 beim dominanten und 0,0267 beim rezessiven Modell bedeuten, dass ein Publication Bias nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Auch hier muss beachtet werden, dass der Egger-Test und die Funnel Plots bei nur vier vorhandenen Studien keinen großen Stellenwert besitzen.

4.10 IL-8 -251A/T Polymorphismus

Bezüglich der IL-8 Polymorphismen konnten zu diesem Polymorphismus mit sieben Studien die meisten verwendbaren Quellen gefunden werden. Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 50 demonstriert.

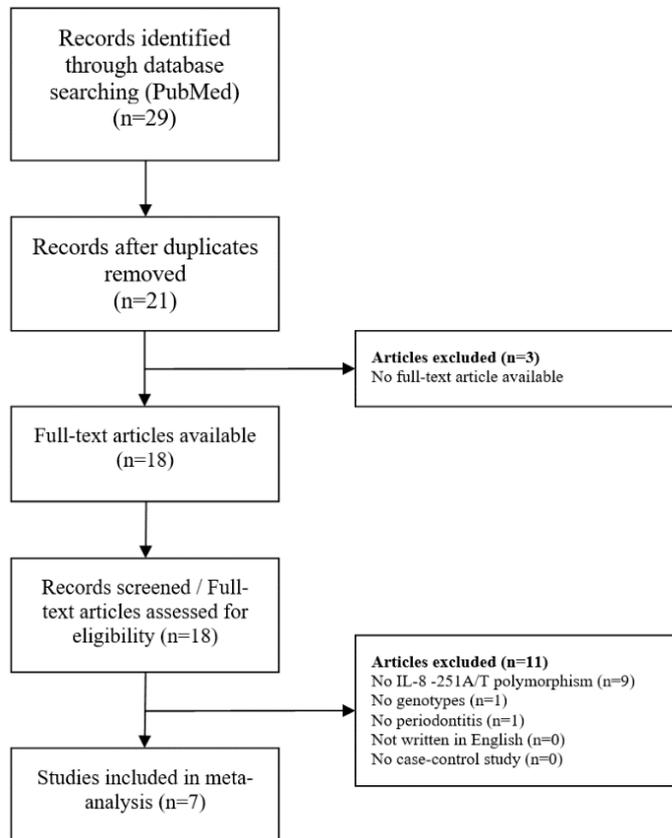


Abbildung 50: Flow Chart zum IL-8 -251A/T Polymorphismus

Informationen zu den Publikationen sind in Tabelle 14 präsentiert. Die sieben Studien stammen aus vier verschiedenen Ländern. Insgesamt untersuchten vier Publikationen Personen aus Asien, zwei aus Südamerika und eine aus Europa. Die Anzahl der Probanden variiert zwischen 184 und 1150. Die Metaanalyse beinhaltet insgesamt 1391 Fallpersonen und 1893 Kontrollen.

Der Anteil an männlichen Fällen schwankt sehr stark mit Werten zwischen 19,7% bis 94,26%. Bei den Kontrollpersonen variiert der Anteil von Männern zwischen 33,67% und 56,39%. Das mittlere Durchschnittsalter der Parodontitispatienten liegt zwischen 29,2 und 54,4 Jahren, bei den Kontrollen zwischen 35,2 und 50,32 Jahren. Auffällig ist, dass sich in der Veröffentlichung von Li et al.¹⁰⁰ die beiden Gruppen bezüglich des Durchschnittsalters um fast 18 Jahren unterscheiden.

Vier der sieben Studien untersuchten ausschließlich CP, eine Studie ausschließlich AP und zwei Studien beschäftigten sich mit beiden Formen der Parodontitis. Nur die Genotypenverteilung in der Publikation von Houshmand et al.⁹⁹ konnten das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Andia et al. ¹⁰¹	2011	181	108	32,85%	33,67%	44,06±8,77	37,23±12,82	Brasilien	CP	+
Andia et al. ¹⁰²	2013	76	108	19,7%	33,7%	29,2±5,6	37,2±12,8	Brasilien	AP	+
Houshmand et al. ⁹⁹	2012	107	199	48,60%	48,24%	36,4±3,7	35,2±5,3	Iran	AP+CP	-
Khosropanah et al. ¹⁰³	2013	227	40	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Iran	CP	+
Li et al. ¹⁰⁰	2012	122	532	94,26%	56,39%	54,4±7,76	36,87±9,68	China	CP	+
Linhartova et al. ¹⁷	2013	278	156	57,91%	49,36%	AP:37±8,2 CP:47,9±8,7	41±12,3	Tschechien	AP+CP	+
Zhang et al. ¹⁸	2014	400	750	50%	50%	50,46±9,14	50,32±8,27	China	CP	+

Tabelle 14: Charakteristiken der Studien zum IL-8 -251A/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben

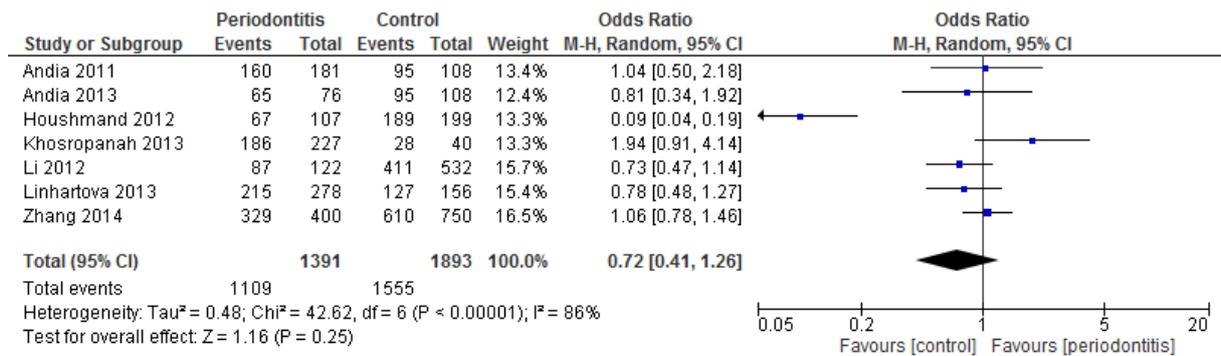


Abbildung 51: Forest Plot zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT+TA vs. AA)

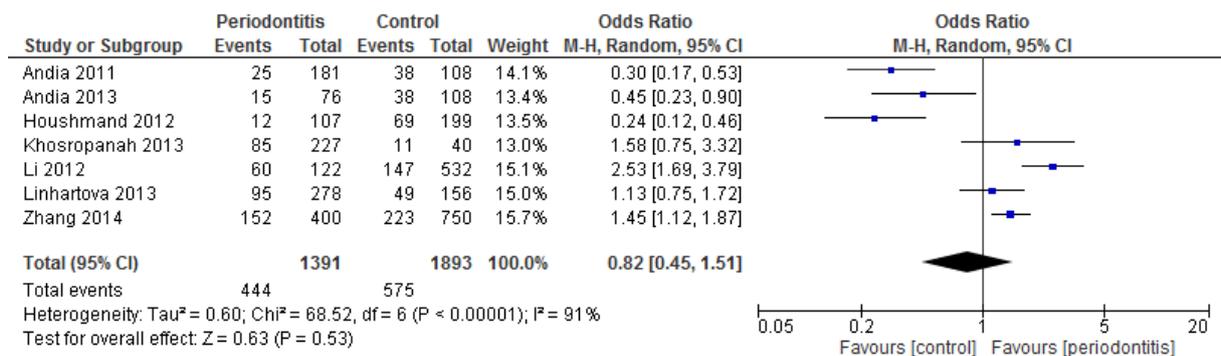


Abbildung 52: Forest Plot zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT vs. TA+AA)

Die Metaanalysen zum dominanten und rezessiven Modell sind in den Abbildungen 51 und 52 veranschaulicht. In beiden Fällen kam das Random Effects Modell zur Anwendung. Die Odds Ratio des dominanten Modells beträgt 0,72 (95%-CI, 0,41-1,26). Beim rezessiven Modell lag dieser Wert bei 0,82 (95%-CI, 0,45-1,51). Somit kann in beiden Analysen kein statistisch signifikantes Ergebnis erfasst werden.

Die einzige Publikation, die in beiden Modellen ein statistisch signifikantes Ergebnis mit sich bringt, ist die von Houshmand et al.⁹⁹ Allerdings konnte diese Studie nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllen. Somit wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die im Anhang in Abbildung 105 bzw. 106 veranschaulicht ist. Dabei wurde die oben genannte Studie ausgeschlossen. Die Odds Ratio beim dominanten Modell ergab 0,96 (95%-CI, 0,75-1,21) und beim rezessiven Modell 1,01 (95%-CI, 0,57-1,78). Auch hier konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

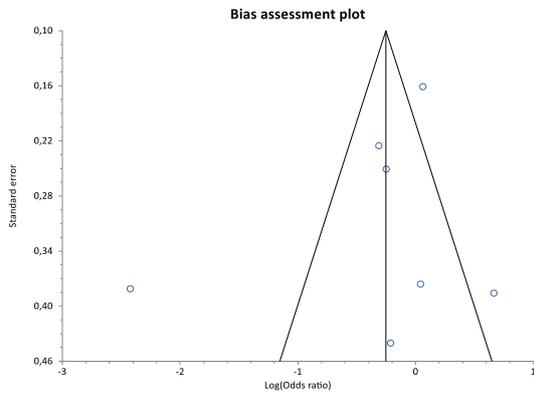


Abbildung 53: Funnel Plot zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT+TA vs. AA)

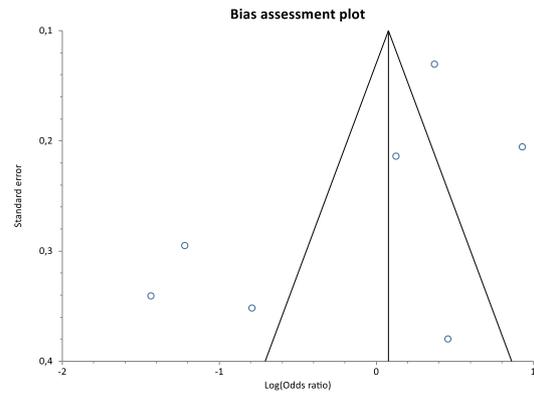


Abbildung 54: Funnel Plot zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT vs. TA+AA)

Zusätzlich wurden Funnel Plots zu beiden Modellen erstellt (s. Abbildungen 53 und 54). Außerdem wurde der Egger-Test durchgeführt, welcher einen p-Wert von 0,5009 für das dominante und 0,1439 für das rezessive Modell ergab. Somit ist ein Publication Bias äußerst unwahrscheinlich. Jedoch sind der Egger-Test und die Funnel Plots bei lediglich sieben Studien nur bedingt aussagekräftig.

4.11 IL-10 -592C/A Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten zehn passende Veröffentlichungen auf PubMed identifiziert werden. Der Ablauf der Recherche der Literaturquellen ist einem Flow Chart in Abbildung 55 veranschaulicht.

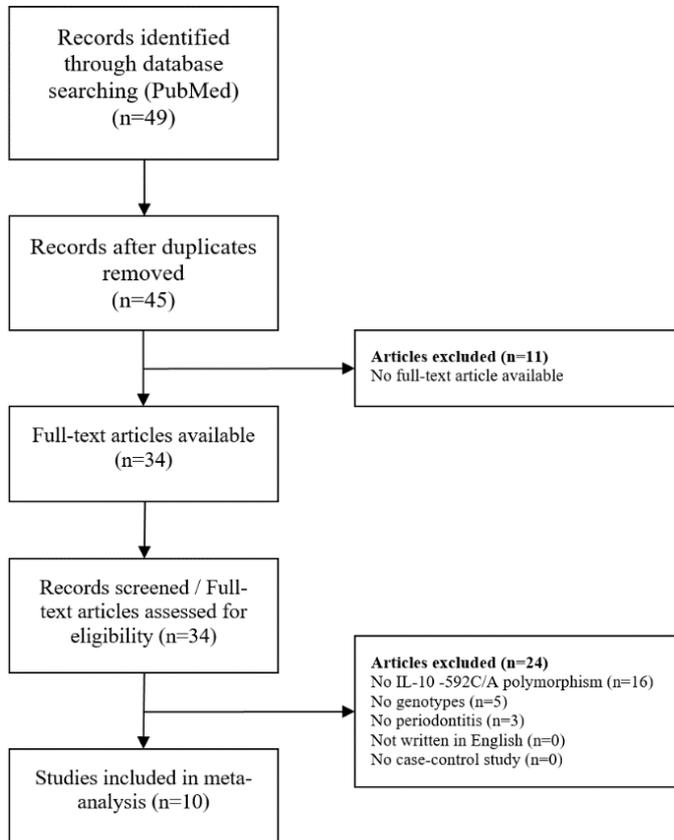


Abbildung 55: Flow Chart zum IL-10 -592C/A Polymorphismus

Einzelheiten zu den Studien sind in Tabelle 15 zu finden. Die Publikation von Zhong et al.¹⁰⁴ stellt bereits eine Metaanalyse dar, aus welcher drei Einzelstudien entnommen werden konnten. Die Primärquellen dieser Studien waren auf PubMed nicht frei zugänglich. Die Veröffentlichung von Albuquerque et al.¹⁰⁵ ist ebenfalls eine Metaanalyse, beinhaltet allerdings keine weiteren Studien, so dass diese Publikation nicht weiter betrachtet wurde. Insgesamt fließen somit elf Einzelstudien mit 1460 Fällen und 1469 Kontrollen in die Analyse mit ein. Die Anzahl der Probanden pro Studie variiert zwischen 92 und 411. Die Studien stammen aus acht verschiedenen Ländern. Jeweils vier Publikationen behandelten Personen aus Südamerika und Europa und drei aus Asien.

Der Männeranteil lag bei den Fallpersonen zwischen 17,91% und 59,05%, während sich dieser Wert bei den Kontrollen zwischen 29,51% und 51,83% bewegte. Bezüglich des mittleren Durchschnittsalters sind die Fall- und Kontrollgruppen bei den meisten Studien vergleichbar alt. Die Parodontitispatienten waren im Mittel zwischen 28,1 und 58 Jahre, während die Kontrollpersonen zwischen 28 und 49 Jahre alt waren. Zu den drei Studien, die aus der Metaanalyse von Zhong et al.¹⁰⁴ entnommen wurden, sind diesbezüglich keine Informationen bekannt.

Sieben der elf Studien befassten sich ausschließlich mit CP. Die vier restlichen Studien betrachteten sowohl CP als auch AP in ihrer Analyse. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium war in allen Studien außer in der von Garlet et al.⁶⁶ erfüllt.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Claudino et al.¹⁰⁴	2008	116	173	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	CP	+
Garlet et al.⁶⁶	2012	197	214	51,27%	51,83%	46,63±7,34	47,48±5,96	Brasilien	CP	-
Hu et al.¹⁰⁶	2009	210	126	59,05%	46,83%	AP:38,46±7,85 CP:53,39±8,62	49,0±10,58	Taiwan	AP+CP	+
Jaradat et al.¹⁰⁷	2012	190	86	43,68%	41,86%	AP:29,51±3,20 CP:45,09±7,83	43,29±5,25	Jordanien	AP+CP	+
Reichert et al.¹⁰⁸	2008	59	34	38,98%	41,5%	AP:36±8,4 CP:47,8±10,3	42,4±13,5	Deutschland	AP+CP	+
Scapoli et al.⁴⁸	2012	178	222	43,96%	34,78%	58±11	39±18	Italien	CP	+
Scarel-Caminaga et al.¹⁰⁹	2004	67	43	17,91%	34,88%	mo:37±11 s:44±10,5	43±14	Brasilien	CP	+
Silveira et al.¹¹⁰	2016	111	61	36,94%	29,51%	AP:28,1±6,5 CP:44,9±11,3	28±10	Brasilien	AP+CP	+
Stojanovska et al.²⁰	2012	111	299	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,2±9,9	Mazedonien	CP	+
Sumer et al.¹⁰⁴	2007	75	73	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Türkei	CP	+
Wang et al.¹⁰⁴	2009	146	138	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+

Tabelle 15: Charakteristiken der Studien zum IL-10 -592C/A Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

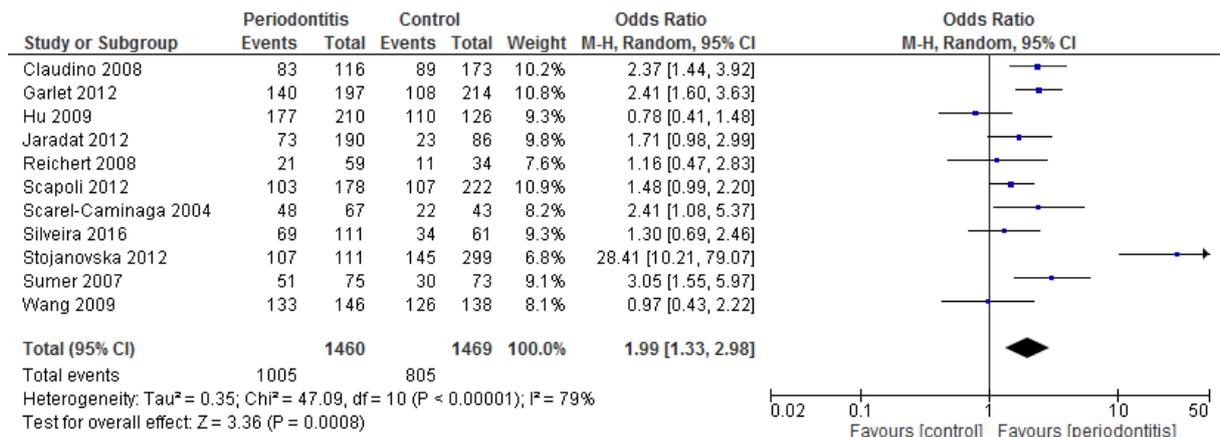


Abbildung 56: Forest Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA+CA vs. CC)

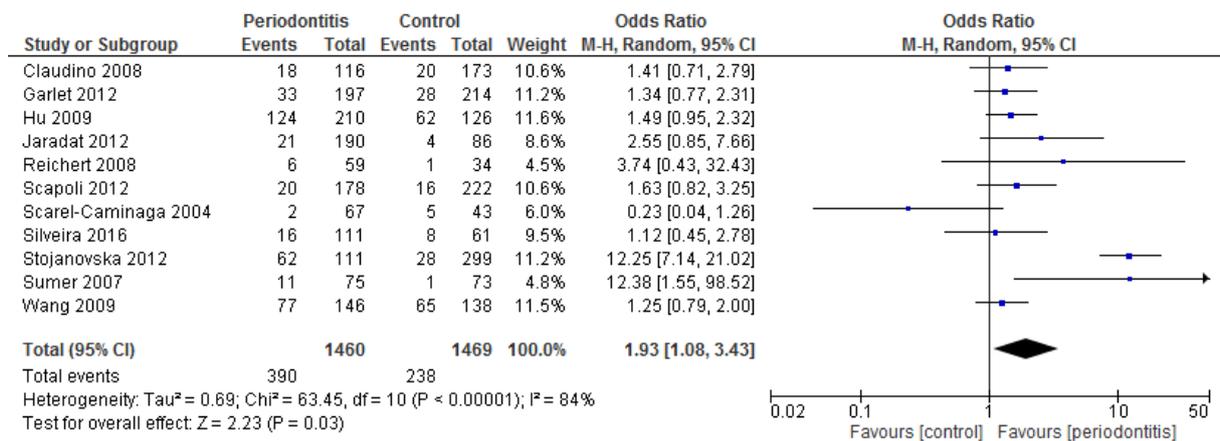


Abbildung 57: Forest Plot zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA vs. CA+CC)

Sowohl für die Metaanalyse des dominanten, als auch des rezessiven Modells wurde das Random Effects Model angewandt. Die Forest Plots sind in den Abbildungen 56 bzw. 57 demonstriert. Bei der Analyse des dominanten Modells konnte eine Odds Ratio von 1,99 (95%-CI, 1,33-2,98) bestimmt werden. Somit ist dieser Wert statistisch signifikant. Auch beim rezessiven Modell liegt die Odds Ratio mit einem Wert von 1,93 (95%-CI, 1,08-3,43) im statistisch signifikanten Bereich.

Extrem auffällig sind die Ergebnisse von Stojanovska et al.²⁰, vor allem beim dominanten Modell. Deshalb wurde diese Studie in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen, um deren Einfluss auf das Ergebnis zu bestimmen (s. Anhang Abbildungen 107 und 108). Ebenfalls wurde in dieser Analyse die Publikation von Garlet et al.⁶⁶ vernachlässigt, da diese das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllte. Die Odds Ratio des dominanten Modells bestätigt mit einem Wert von 1,58 (95%-CI, 1,20-2,09) das vorherige Ergebnis. Auch beim rezessiven Modell liegt

die Odds Ratio mit 1,46 (95%-CI, 1,06-2,02) weiterhin im statistisch signifikanten Bereich. Das bedeutet, dass auch unter Ausschluss dieser beiden Studien die Ergebnisse nach wie vor im statistisch signifikanten Bereich liegen.

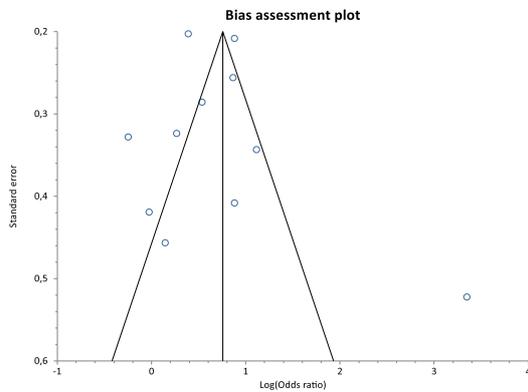


Abbildung 58: Funnel Plot zum IL-10-592C/A Polymorphismus (AA+CA vs. CC)

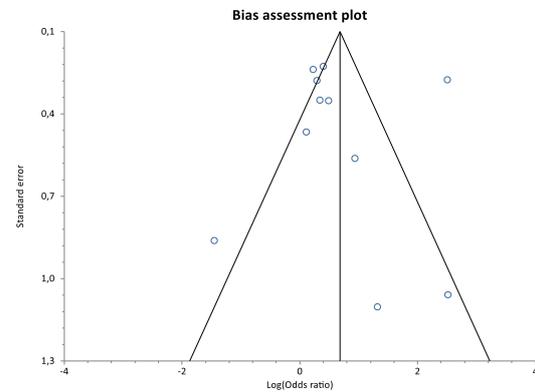


Abbildung 59: Funnel Plot zum IL-10-592C/A Polymorphismus (AA vs. CA+CC)

Weiterhin wurde zu beiden Modellen ein Funnel Plot erstellt, welcher in der Abbildung 58 bzw. 59 zu sehen ist. Außerdem wurde der Egger-Test durchgeführt. Dieser ergab für das dominante Modell einen p-Wert von 0,5396 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,9895. Somit kann ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.12 IL-10 -819C/T Polymorphismus

Durch die Literaturrecherche konnten sieben verwendbare Publikationen ausfindig gemacht werden. Der Ablauf ist in Abbildung 60 in Form eines Flow Charts dargestellt.

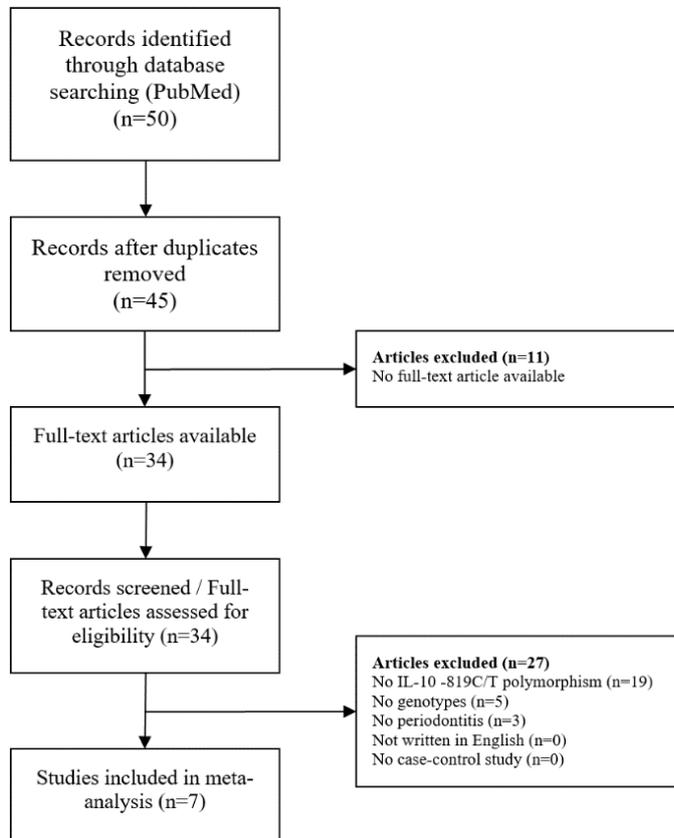


Abbildung 60: Flow Chart zum IL-10 -819C/T Polymorphismus

Genauere Informationen zu den Studien sind in Tabelle 16 veranschaulicht. Die Veröffentlichung von Zhong et al.¹⁰⁴ stellt bereits eine Metaanalyse dar. Dieser wurden vier Einzelstudien entnommen, da deren Primärquellen nicht frei verfügbar waren. Die Metaanalyse von Albuquerque et al.¹⁰⁵ wurde nicht weiter berücksichtigt, da diese keine weiteren Einzelstudien bereitstellen konnte. Somit gehen insgesamt neun Studien in die Analyse mit ein, wovon vier Personen aus Asien, drei aus Europa und zwei aus Südamerika untersuchten. Die Teilnehmerzahl der Studien variiert zwischen 93 und 410. Insgesamt wurden 1038 Menschen mit Parodontitis und 963 Kontrollpersonen miteinbezogen.

Bei den Fallpersonen bewegt sich der männliche Anteil zwischen 17,91% und 59,05%, bei den Kontrollen zwischen 29,51% und 46,83%. Das mittlere Durchschnittsalter der Parodontitispatienten schwankt zwischen 28,1 und 53,39 Jahren, wobei hier auch differenziert werden muss, da die aggressive Form der Parodontitis in deutlich jüngeren Jahren auftritt als die chronische Form. Scarel-Caminaga et al.¹⁰⁹ unterschieden sogar noch zwischen einer moderaten und schwerwiegenden Form der chronischen Parodontitis. Die Kontrollpersonen waren im Mittel 28 bis 49 Jahre alt. Zu den vier Studien, die aus der Metaanalyse von Zhong et al.¹⁰⁴ extrahiert wurden, konnten bezüglich Alter und Geschlechterverteilung keine Informationen gefunden werden.

Sechs der neun Studien untersuchten ausschließlich CP, die restlichen drei behandelten sowohl CP als auch AP. Nur die Publikation von Tang et al.¹⁰⁴ erfüllte nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Hu et al. ¹⁰⁶	2009	210	126	59,05%	46,83%	AP:38,46±7,85 CP:53,39±8,62	49,0±10,58	Taiwan	AP+CP	+
Kobayashi et al. ¹⁰⁴	2009	117	108	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Asien	CP	+
Reichert et al. ¹⁰⁸	2008	59	34	38,98%	41,5%	AP:36±8,4 CP:47,8±10,3	42,4±13,5	Deutschland	AP+CP	+
Scarel-Caminaga et al. ¹⁰⁹	2004	67	43	17,91%	34,88%	mo:37±11 s:44±10,5	43±14	Brasilien	CP	+
Silveira et al. ¹¹⁰	2016	111	61	36,94%	29,51%	AP:28,1±6,5 CP:44,9±11,3	28±10	Brasilien	AP+CP	+
Stojanovska et al. ²⁰	2012	111	299	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,2±9,9	Mazedonien	CP	+
Sumer et al. ¹⁰⁴	2007	75	73	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Türkei	CP	+
Tang et al. ¹⁰⁴	2004	142	81	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	-
Wang et al. ¹⁰⁴	2009	146	138	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Asien	CP	+

Tabelle 16: Charakteristiken der Studien zum IL-10 -819C/T Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

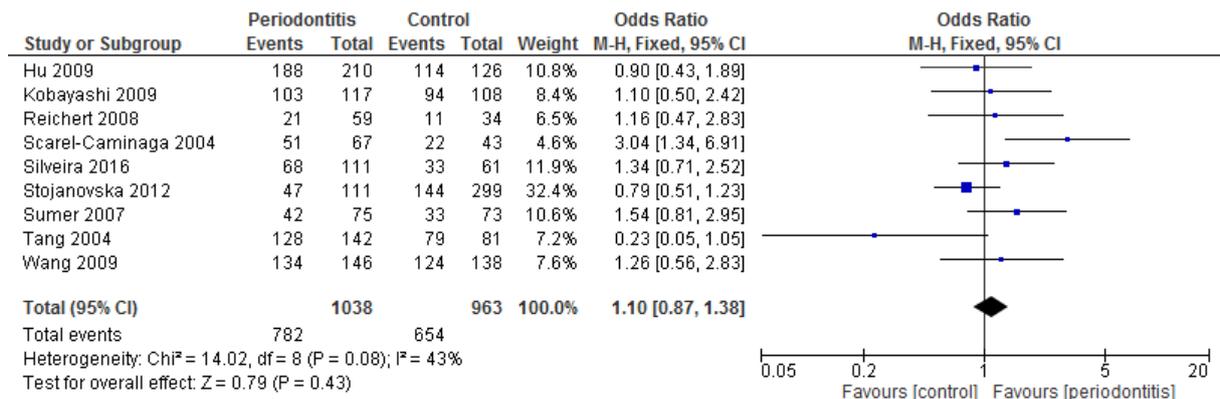


Abbildung 61: Forest Plot zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

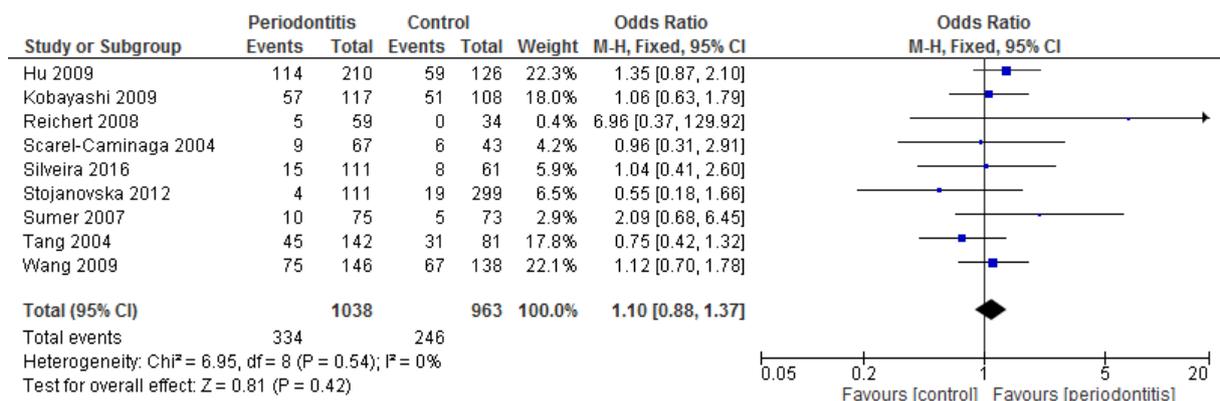


Abbildung 62: Forest Plot zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Sowohl zum dominanten Modell, als auch zum rezessiven Modell wurden Forest Plots erstellt (s. Abbildungen 61 und 62). In beiden Fällen kam das Fixed Effects Modell zur Anwendung. Für die Odds Ratio konnte beim dominanten Modell 1,10 (95%-CI, 0,87-1,38) und beim rezessiven Modell 1,10 (95%-CI, 0,88-1,37) errechnet werden. Somit liegen beide Ergebnisse nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse (s. Anhang Abbildungen 109 und 110) durchgeführt, in welche nur die acht Studien eingingen, welche das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten. Für die Odds Ratio des dominanten Modells konnte ein Wert von 1,16 (95%-CI, 0,92-1,47) errechnet werden, für das rezessive Modell 1,17 (95%-CI, 0,92-1,49). Man erkennt, dass die Odds Ratio etwas ansteigt, jedoch nach wie vor nicht im statistisch signifikanten Bereich liegt.

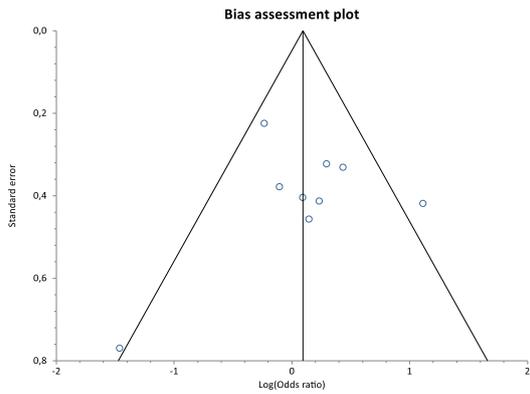


Abbildung 63: Funnel Plot zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

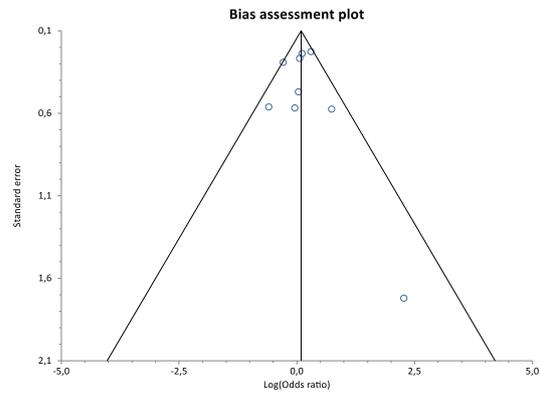


Abbildung 64: Funnel Plot zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

Weiterhin wurden zu beiden Modellen Funnel Plots konstruiert (s. Abbildung 63 bzw. 64) und der Egger-Test durchgeführt. In den Funnel Plots ist eine relativ gleichmäßige Verteilung zu beobachten. Beim dominanten Modell konnte beim Egger-Test ein p-Wert von 0,9685 und beim rezessiven Modell ein p-Wert von 0,656 bestimmt werden. Somit kann ein Publication Bias nahezu ausgeschlossen werden.

4.13 IL-10 -1082A/G Polymorphismus

18 Publikationen konnten die gewünschten Kriterien erfüllen und somit analysiert werden. Der Ablauf der Recherche auf PubMed ist in einem Flow Chart in Abbildung 65 demonstriert.

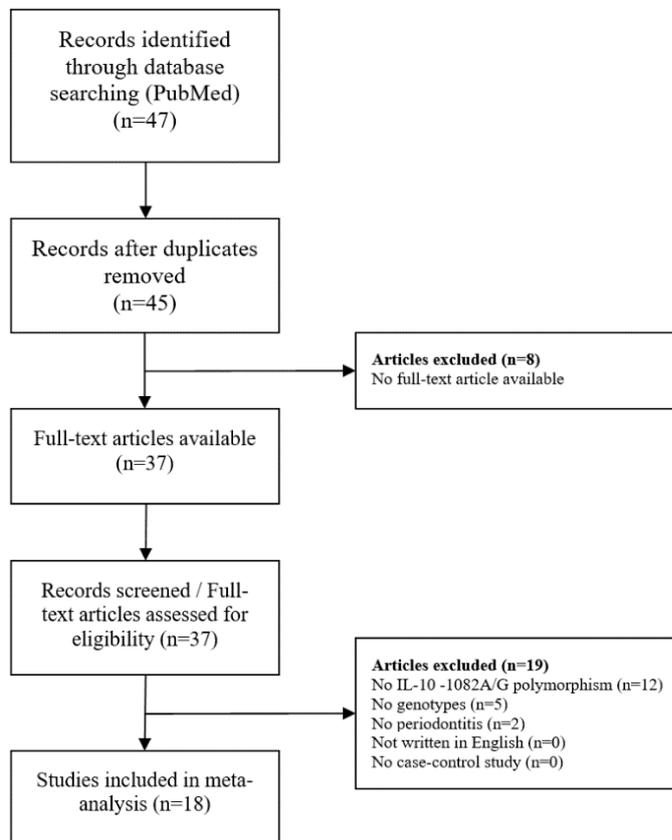


Abbildung 65: Flow Chart zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus

Die Studiencharakteristiken sind in Tabelle 17 aufgelistet. Aus der Metaanalyse von Zhong et al.¹⁰⁴ konnten drei Studien entnommen werden, deren Primärquellen nicht frei zur Verfügung standen. Die Veröffentlichung von Albuquerque et al.¹⁰⁵ konnten wiederum keine weiteren Studien vorweisen, so dass diese Publikation hier nicht weiter betrachtet wurde. Somit gingen 19 Studien aus 13 verschiedenen Ländern in die Analyse ein. Dabei untersuchten acht Publikationen Personen aus Europa, sechs aus Asien und fünf aus Südamerika. Die Anzahl der Probanden der einzelnen Studien bewegt sich zwischen 66 und 1290. Insgesamt wurden 2296 Fälle und 3022 Kontrollen miteinbezogen.

Babel et al.⁸⁶ und Tervonen et al.⁵² gaben nur die Genotypenverteilung für das dominante Modell an. Somit können diese beiden Studien nicht in die Metaanalyse für das rezessive Modell miteingehen, da die Genotypen AG und GG zusammengefasst sind.

Zwischen 17,91% und 77,92% der Parodontitispatienten sind Männer. Bei den Kontrollpersonen beläuft sich dieser Parameter auf Werte zwischen 29,51% und 64%. Das mittlere Durchschnittsalter der Fälle variiert zwischen 27,45 und 58 Jahren, bei den Kontrollen liegt dieser Wert zwischen 28 und 72 Jahren. In den meisten Studien sind Fall- und Kontrollpersonen ähnlich alt. Allerdings sind in den Veröffentlichungen von Ianni et al.⁷⁵ und Scapoli et al.⁴⁸ enorme Unterschiede bezüglich des Alters beider Gruppen festzustellen. Zusätzlich zu den drei Studien aus der Metaanalyse von Zhong et al.¹⁰⁴ gaben auch Chambrone et al.¹¹¹ keine Informationen bezüglich Alter und Geschlecht der Probanden an. Hannum et al.¹¹² machten jeweils nur Angaben zur Fallgruppe und Moreira et al.¹¹³ gaben nicht das Durchschnittsalter beider Gruppen an.

14 der 19 Studien befassten sich ausschließlich mit der chronischen Parodontitis. Die restlichen fünf Studien untersuchten zusätzlich zur chronischen Parodontitis auch die aggressive Form. Drei Studien erfüllten nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium und in weiteren zwei Studien konnten dazu keine Angaben gefunden werden bzw. dieser Wert auch nicht bestimmt werden, da die Genotypenverteilung nicht einzeln angegeben war.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Babel et al. ⁸⁶	2006	118	114	57%	50%	43,3	>40	Deutschland	CP	k.A.
Berglundh et al. ¹¹⁴	2003	60	39	53,33%	38,46%	54,5±8,5	51,0±10,9	Schweden	CP	+
Brett et al. ¹⁰⁴	2005	103	92	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK	CP	+
Chambrone et al. ¹¹¹	2014	53	53	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Peru	CP	-
Hannum et al. ¹¹²	2015	36	30	67%	k.A.	43±7,3	k.A.	Brasilien	CP	+
Hu et al. ¹⁰⁶	2009	210	126	59,05%	46,83%	AP:38,46±7,85 CP:53,39±8,62	49,0±10,58	Taiwan	AP+CP	+
Ianni et al. ⁷⁵	2013	75	470	77,92%	51,99%	30±6	72±6	Italien	CP	+
Jaradat et al. ¹⁰⁷	2012	190	86	43,68%	41,86%	AP:29,51±3,20 CP:45,09±7,83	43,29±5,25	Jordanien	AP+CP	+
Kobayashi et al. ¹⁰⁴	2009	117	108	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	CP	+
Loo et al. ⁸	2012	440	850	50,09%	64%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Mellati et al. ¹¹⁵	2007	52	61	34,6%	37,7%	27,45	29,75	Iran	CP	+
Moreira et al. ¹¹³	2009	122	43	32,79%	39,53%	k.A.	k.A.	Brasilien	AP+CP	+
Reichert et al. ¹⁰⁸	2008	59	34	38,98%	41,5%	AP:36±8,4 CP:47,8±10,3	42,4±13,5	Deutschland	AP+CP	+
Scapoli et al. ⁴⁸	2012	176	217	43,96%	34,78%	58±11	39±18	Italien	CP	+
Scarel-Caminaga et al. ¹⁰⁹	2004	67	43	17,91%	34,88%	mo:37±11 s:44±10,5	43±14	Brasilien	CP	+
Silveira et al. ¹¹⁰	2016	110	41	36,94%	29,51%	AP:28,1±6,5 CP:44,9±11,3	28±10	Brasilien	AP+CP	+
Stojanovska et al. ²⁰	2012	111	299	58,1%	46,4%	38,97±10,12	35,2±9,9	Mazedonien	CP	-
Tervonen et al. ⁵²	2007	51	178	33,33%	31,46%	42,9±9,3	39,4±13,4	Finnland	CP	k.A.
Wang et al. ¹⁰⁴	2009	146	138	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	CP	+

Tabelle 17: Charakteristiken der Studien zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus k.A.=keine Angaben mo=moderate Parodontitis s=schwere Parodontitis

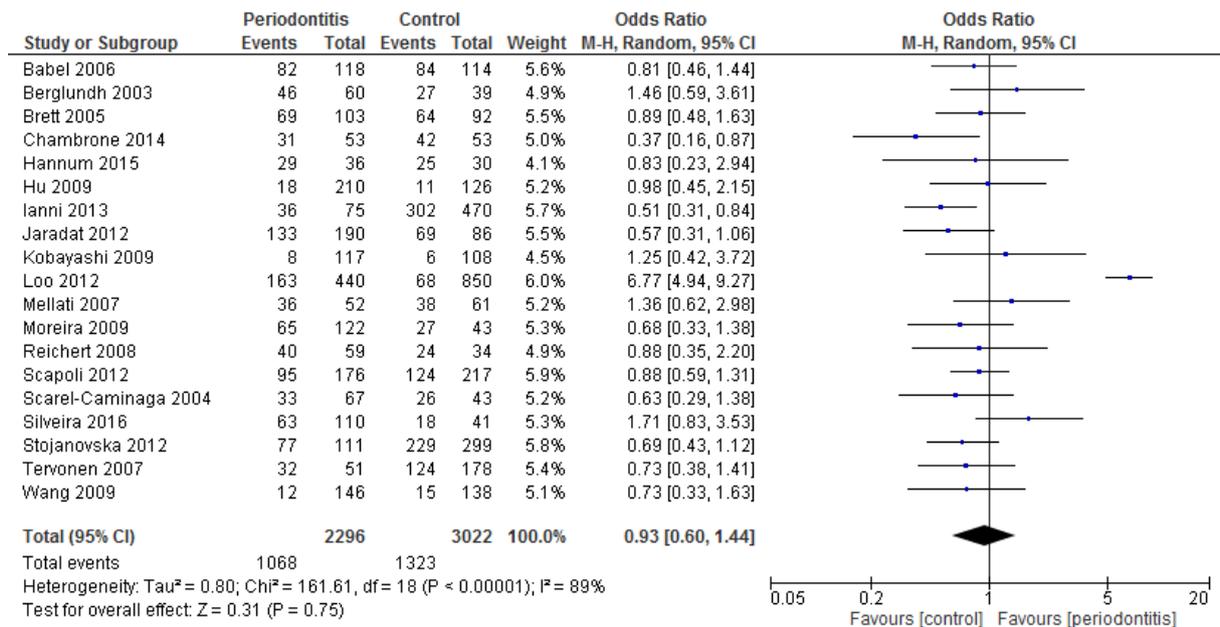


Abbildung 66: Forest Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG+AG vs. AA)

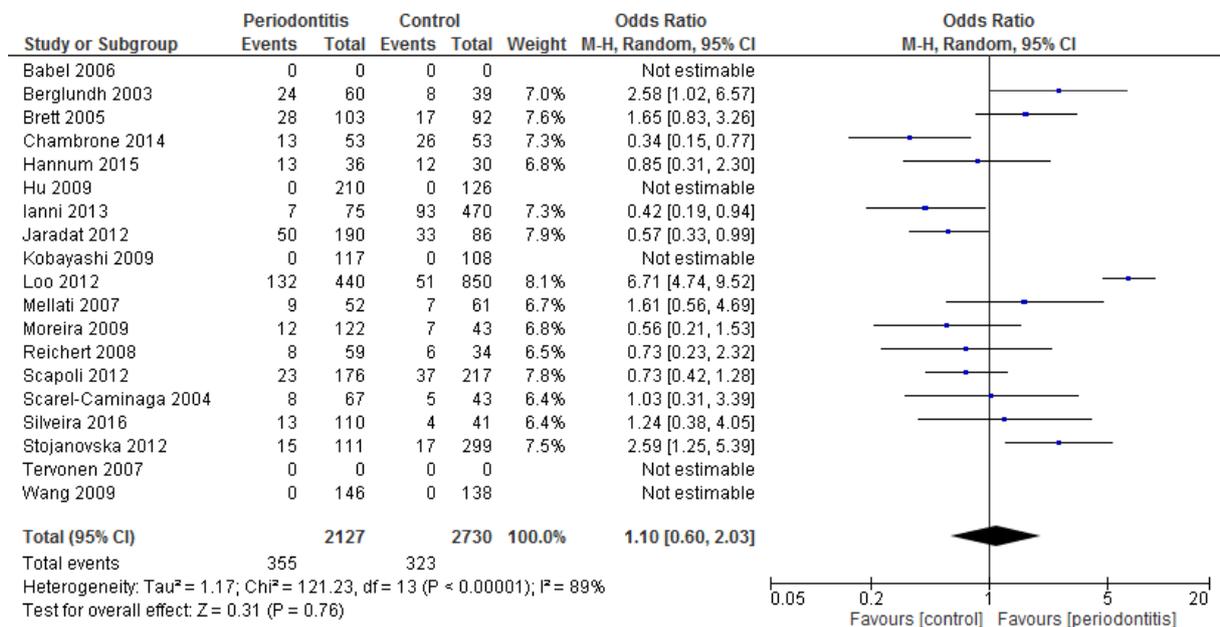


Abbildung 67: Forest Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG vs. AG+AA)

Die Metaanalysen zum dominanten und rezessiven Modell sind in Form von Forest Plots in den Abbildungen 66 und 67 veranschaulicht. In beiden Fällen kam das Random Effects Modell zur Anwendung. Vier Studien konnten für das rezessive Modell nicht verwendet werden, da entweder die Genotypen nicht einzeln bestimmt wurden oder die „Events“ bei Fall- und Kontrollgruppe einen Wert von 0 ergaben und somit kein Ergebnis errechnet werden kann. Die Odds

Ratio des dominanten Modells beträgt 0,93 (95%-CI, 0,60-1,44). Beim rezessiven Modell lag dieser Wert bei 1,10 (95%-CI, 0,60-2,03). Somit kann in beiden Analysen kein statistisch signifikantes Resultat dargestellt werden.

Weiterhin wurde im Anhang in den Abbildungen 111 und 112 eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die nur Studien beinhaltet, welche das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten. Für das dominante Modell konnte eine Odds Ratio von 0,84 (95%-CI, 0,69-1,01) errechnet werden, für das rezessive Modell 0,90 (95%-CI, 0,64-1,27). Somit führt auch der Ausschluss von bestimmten Studien zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis.

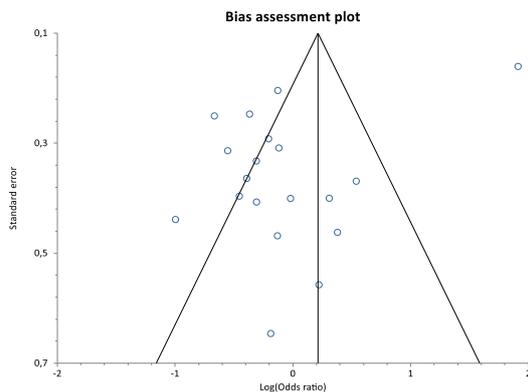


Abbildung 68: Funnel Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG+AG vs. AA)

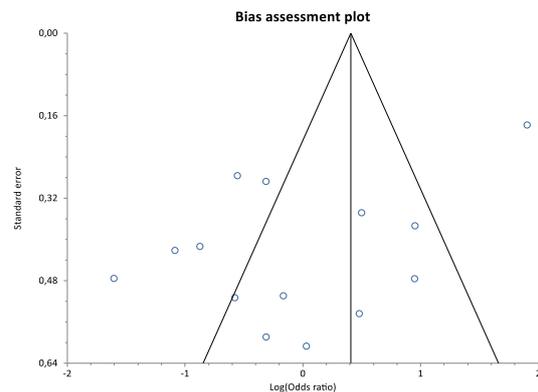


Abbildung 69: Funnel Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG vs. AG+AA)

Die Funnel Plots in den Abbildungen 68 und 69 zeigen eine eher asymmetrische Verteilung zugunsten der linken Seite auf. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen p-Wert von 0,0235 und für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,017. Somit kann ein Publication Bias nicht ausgeschlossen werden.

4.14 IL-17 -197G/A Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten nur fünf verwendbare Publikationen auf PubMed identifiziert werden. Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 70 veranschaulicht.

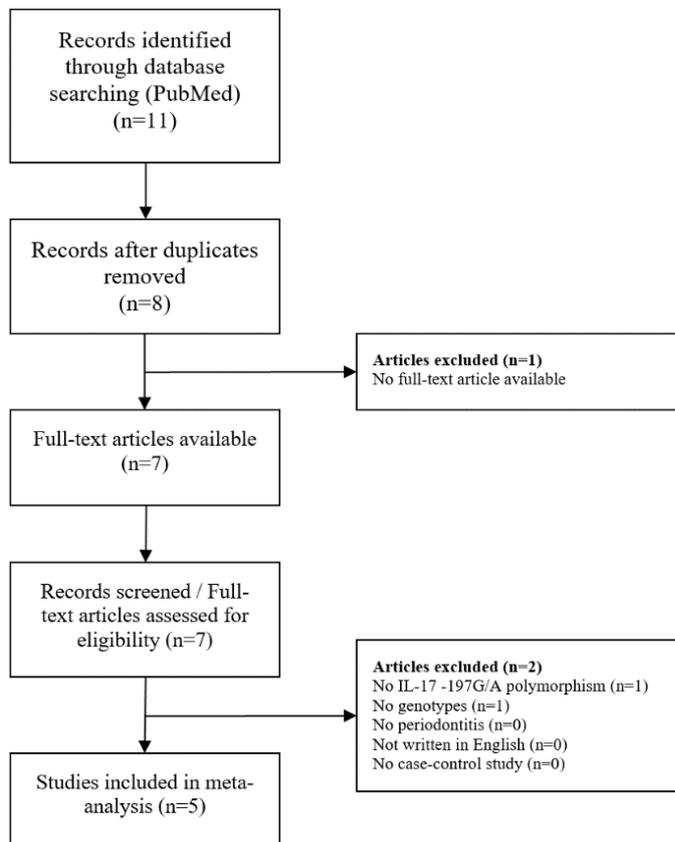


Abbildung 70: Flow Chart zum IL-17 -197G/A Polymorphismus

Tabelle 18 demonstriert die Charakteristiken zu den einzelnen Studien. Die Publikationen stammen aus drei verschiedenen Ländern. In drei Untersuchungen kommen die Probanden aus Südamerika und in jeweils einer aus Asien und Europa. Die Teilnehmerzahl der Studien bewegt sich zwischen 60 und 395. Insgesamt gingen 600 Fälle und 454 Kontrollen in die Analyse ein.

Der Anteil an Männern liegt bei den Fallpersonen zwischen 40,28% und 52,86% und bei den Kontrollen zwischen 32% und 54,29%. Das mittlere Durchschnittsalter der Parodontitispatienten variiert zwischen 21,23 und 52,5 Jahren, bei den Kontrollen zwischen 40,5 und 48,5 Jahren. Chaudhari et al.²² gaben nur Informationen zum Durchschnittsalter der Fälle an. Drei Studien behandelten ausschließlich Patienten mit CP. Die restlichen beiden Publikationen untersuchten AP und CP. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde nur von Correa et al.¹¹⁶ nicht erfüllt.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Chaudhari et al.²²	2016	70	35	52,86%	54,29%	AP:21,23±4,56 CP:37,2±4,21	k.A.	Indien	AP+CP	+
Correa et al.¹¹⁶	2012	30	30	50%	39,14%	45,5±8,7	40,5±8,1	Brasilien	CP	-
Linhartova et al.¹¹⁷	2016	244	154	45,90%	48,70%	52,5±9,8	48,5±10,7	Tschechien	CP	+
Saraiva et al.¹¹⁸	2012	116	62	40,28%	36,21%	AP:34 CP:49	31	Brasilien	AP+CP	+
Zacarias et al.²¹	2015	140	173	47%	32%	47,03±9,21	45,61±9,18	Brasilien	CP	+

Tabelle 18: Charakteristiken der Studien zum IL-17 -197G/A Polymorphismus k.A.=keine Angaben

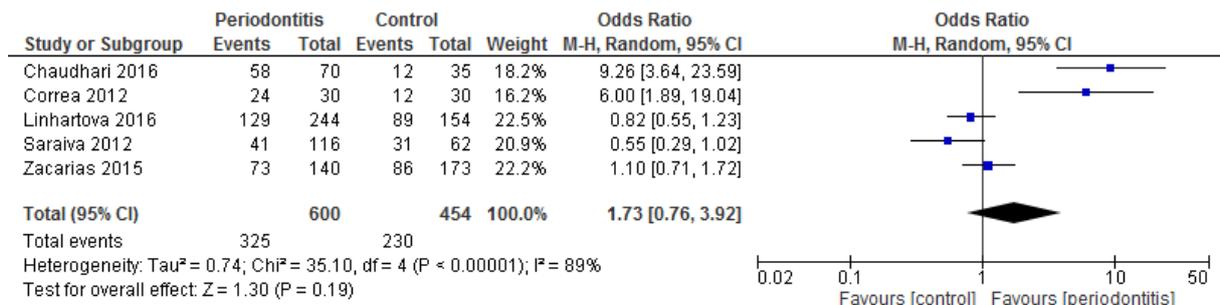


Abbildung 71: Forest Plot zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

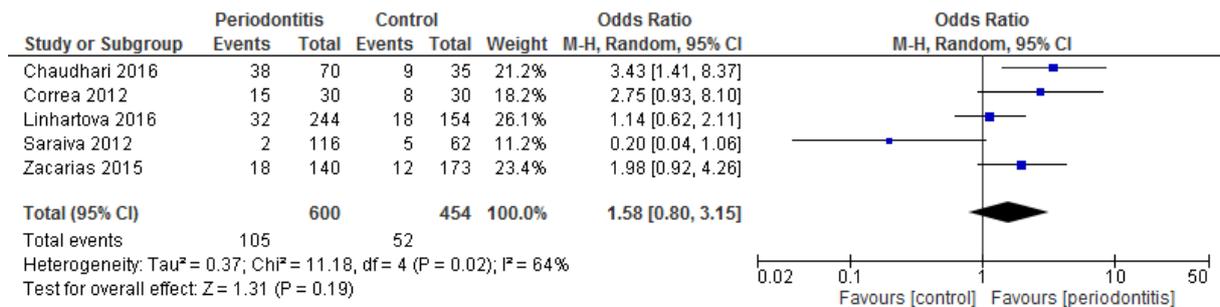


Abbildung 72: Forest Plot zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Abbildung 71 demonstriert die Metaanalyse in Form eines Forest Plots des dominanten Modells (AA+GA vs. GG) und Abbildung 72 den Forest Plot zum rezessiven Modell (AA vs. GA+GG). In beiden Fällen kam das Random Effects Modell zur Anwendung. Beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,73 (95%-CI, 0,76-3,92), beim rezessiven betrug die Odds Ratio 1,58 (95%-CI, 0,80-3,15). Somit liegen die Werte beider Analysen nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Da die Veröffentlichung von Saraiva et al.¹¹⁸ beim rezessiven Modell auffällige Werte ergab, wurde anhand einer Sensitivitätsanalyse in den Abbildungen 113 und 114 überprüft, wie stark diese das Gesamtergebnis beeinflusst. Für die Odds Ratio konnte beim dominanten Modell 2,37 (95%-CI, 0,89-6,31) und beim rezessiven Modell 1,96 (95%-CI, 1,17-3,26) errechnet werden. Somit erkennt man, dass der Ausschluss dieser Studie beim dominanten Modell zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führt.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die Publikation von Correa et al.¹¹⁶ ausschloss, da diese das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllte (s. Anhang Abbildungen 115 und 116). Die Odds Ratio für das dominante Modell ergab 1,34 (95%-CI, 0,59-

3,06) und für das rezessive Modell 1,37 (95%-CI, 0,61-3,12). Auch nach Ausschluss dieser Studie kann kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

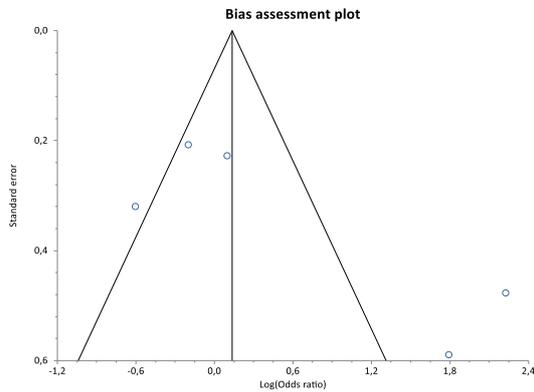


Abbildung 73: Funnel Plot zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

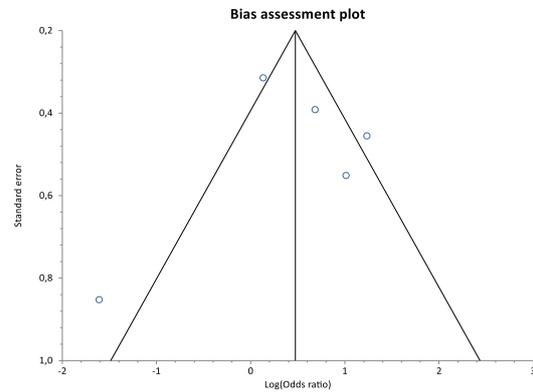


Abbildung 74: Funnel Plot zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Weiterhin wurden Funnel Plots zu beiden Modellen (s. Abbildungen 73 und 74) und der Egger-Test durchgeführt. Beim dominanten Modell konnte ein p-Wert von 0,1345 und beim rezessiven Modell ein p-Wert von 0,6859 errechnet werden. Somit ist ein Publication Bias eher unwahrscheinlich. Allerdings sind der Egger-Test und die Funnel Plots bei dieser Studienlage nur bedingt aussagekräftig.

4.15 TNF- α -238G/A Polymorphismus

Es wurden sechs Publikationen zu diesem Polymorphismus näher betrachtet und analysiert. Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 75 in Form eines Flow Charts demonstriert.

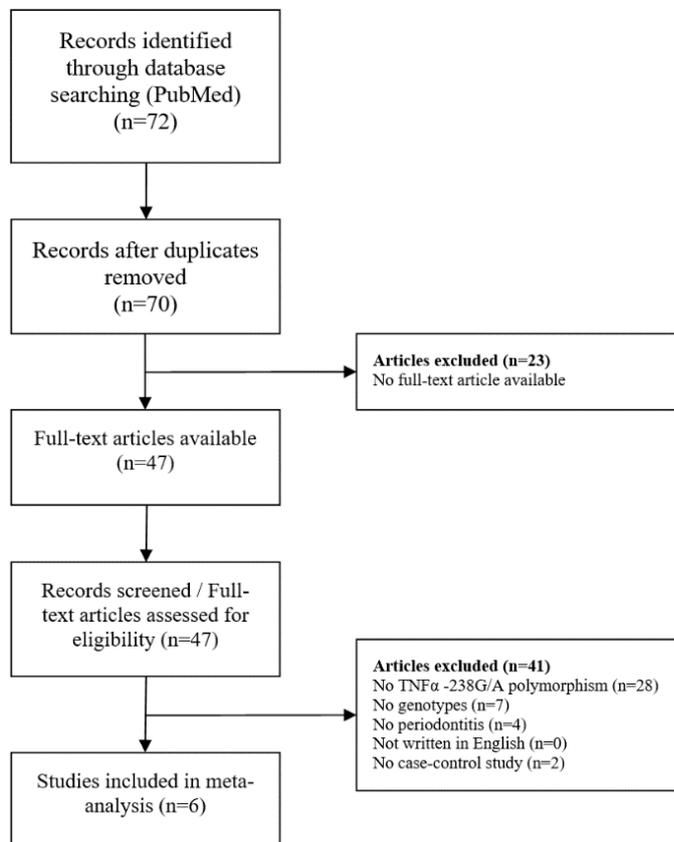


Abbildung 75: Flow Chart zum TNF- α -238G/A Polymorphismus

Die Einzelheiten zu den Studien sind in Tabelle 19 veranschaulicht. Die Studien stammen aus vier verschiedenen Ländern. Vier Publikationen beschäftigten sich mit Asiaten und zwei mit Europäern. Die Zahl der Probanden bewegt sich je nach Studie zwischen 128 und 1290. Insgesamt wurden 1159 Parodontitispatienten und 1514 Kontrollpersonen untersucht. Der männliche Anteil der Fallpersonen bewegt sich zwischen 32,81% und 59,09%, bei den Kontrollen liegt dieser Wert zwischen 44,23% und 64,06%. Die Fallgruppen waren im Mittel zwischen 39,5 und 50,6 Jahren. Bei den Kontrollen variiert das Alter zwischen 42,6 und 48,7 Jahren. Endo et al.¹⁶ gaben bezüglich Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer keinerlei Auskunft. Craandijk et al.²⁴ untersuchten diese Parameter nur bei den Fallpersonen.

Zwei Studien beschäftigten sich ausschließlich mit CP und eine mit AP. Schulz et al.¹¹⁹ und Yang et al.¹²⁰ behandelten beide Formen der Parodontitis und Craandijk et al.²⁴ gaben dazu keine Auskunft. Nur Loo et al.⁸ erfüllten nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Craandijk et al.²⁴	2002	90	264	42%	k.A.	42±9,6	k.A.	Niederlande	k.A.	+
Endo et al.¹⁶	2001	46	104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	AP	+
Loo et al.⁸	2012	440	850	59,09%	64%	49,3±13,6	42,9±9,7	China	CP	-
Schulz et al.¹¹⁹	2008	123	52	34,96%	44,23%	AP:41±1 CP:48,5±9,8	44,6±11	Deutschland	AP+CP	+
Soga et al.⁷³	2003	64	64	32,81%	64,06%	50,5±7,0	42,6±16,0	Japan	CP	+
Yang et al.¹²⁰	2013	360	180	53,33%	51,11%	AP:39,5±11,8 CP:50,6±10,3	48,7±10,2	China	AP+CP	+

Tabelle 19: Charakteristiken der Studien zum TNF- α -238G/A Polymorphismus k.A.=keine Angaben

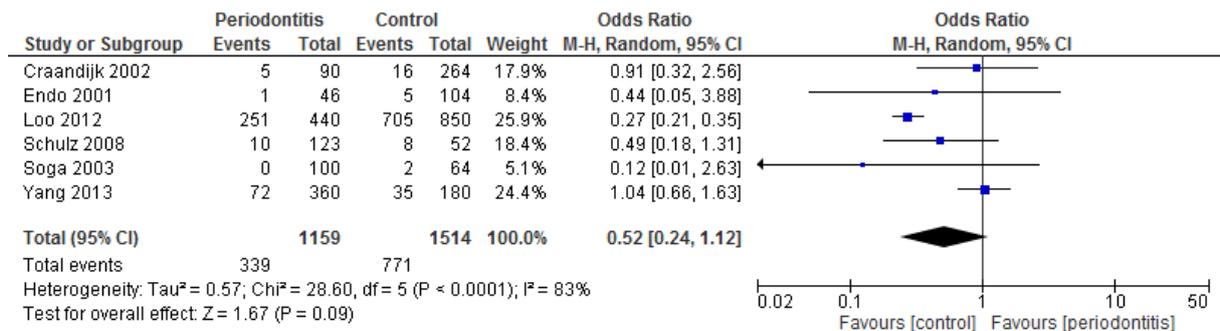


Abbildung 76: Forest Plot zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

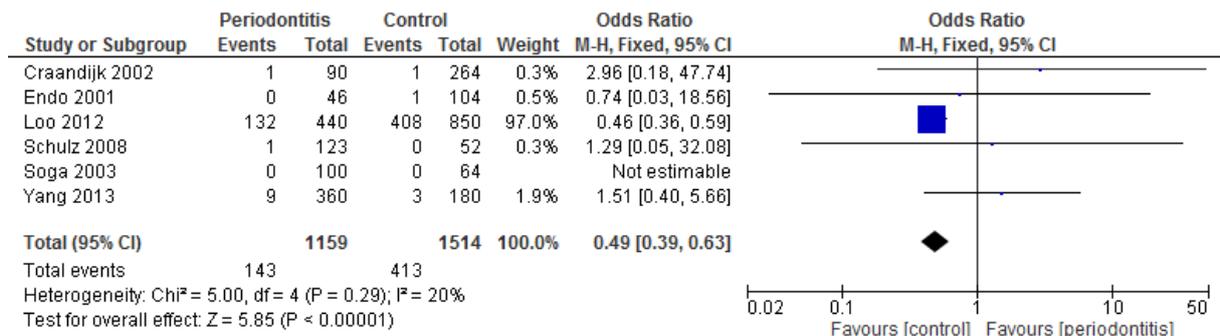


Abbildung 77: Forest Plot zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA vs. GA+ GG)

Die Abbildungen 76 und 77 demonstrieren die Metaanalyse des dominanten und rezessiven Modells anhand von Forest Plots. Beim dominanten Modell kam das Random Effects Model zur Anwendung, beim rezessiven Modell das Fixed Effects Model. Für die Odds Ratio des dominanten Modells wurde ein Wert von 0,52 (95%-CI, 0,24-1,12) berechnet, für das rezessive Modell 0,49 (95%-CI, 0,39-0,63). Somit liegt für das dominante Modell kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Beim rezessiven Modell konnte allerdings ein statistisch signifikantes Resultat hervorgebracht werden. Allerdings ist der Einfluss von Loo et al.⁸ beim rezessiven Modell so hoch, dass diesem Ergebnis nur wenig Relevanz verliehen werden kann. Außerdem erfüllt diese Publikation nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die Publikation von Loo et al.⁸ ist die einzige Studie, welche sowohl beim dominanten, als auch beim rezessiven Modell einen signifikanten Wert aufweist. Soga et al.⁷³ konnten den Genotyp AA bei keiner Person feststellen. Somit konnte diese Studie beim rezessiven Modell nicht berücksichtigt werden.

Weiterhin wurde eine Sensibilitätsanalyse durchgeführt, welche die Studie von Loo et al.⁸ ausschloss (s. Anhang Abbildungen 117 und 118). Die Odds Ratio des dominanten Modells ergab 0,87 (95%-CI, 0,60-1,26). Beim rezessiven Modell konnte für die Odds Ratio ein Wert von 1,49

(95%-CI, 0,52-4,25) bestimmt werden. Hier fällt der gewaltige Einfluss der Studie von Loo et al.⁸ auf das rezessive Modell auf. Die Ergebnisse der Sensibilitätsanalyse sind statistisch nicht signifikant.

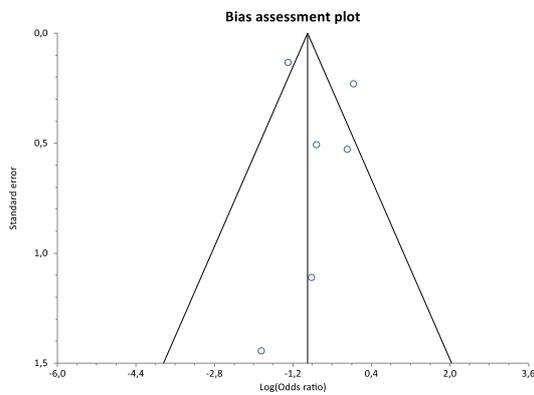


Abbildung 78: Funnel Plot zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

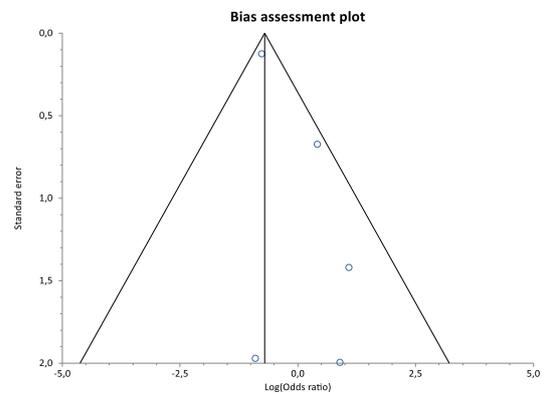


Abbildung 79: Funnel Plot zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Zusätzlich wurden zu beiden Modellen Funnel Plots erstellt (s. Abbildungen 78 und 79). Der Egger-Test für das dominante und rezessive Modell ergab p-Werte von 0,5271 bzw. 0,1182. Somit ist ein Publication Bias unwahrscheinlich. Jedoch besitzen der Egger-Test und die Funnel Plots nur eine geringe Aussagekraft bei lediglich sechs verwendeten Publikationen.

4.16 TNF- α -308G/A Polymorphismus

Zu diesem Polymorphismus konnten 24 verwendbare Quellen auf PubMed identifiziert werden.

Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 80 zu sehen.

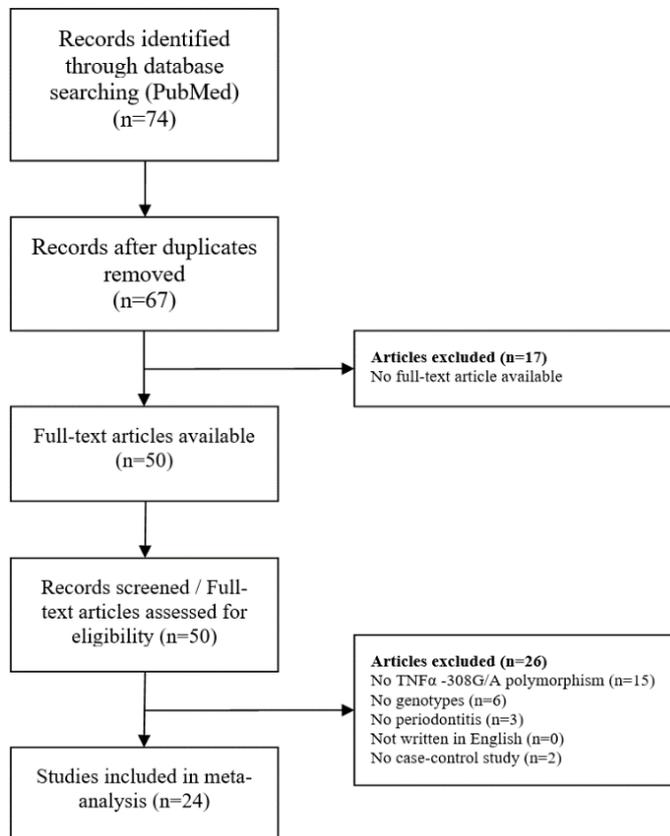


Abbildung 80: Flow Chart zum TNF- α -308G/A Polymorphismus

Informationen zu den einzelnen Studien sind in Tabelle 20 aufgeführt. Die Publikation von Song et al.¹⁶ stellt bereits eine Metaanalyse dar. Dieser wurden drei Einzelstudien entnommen. Die Primärquellen dazu waren nicht frei verfügbar. Somit gingen insgesamt 26 Studien aus zwölf verschiedenen Ländern in die Analyse ein. Zwölf Publikationen untersuchten Personen aus Europa, sieben aus Südamerika, sechs aus Asien und eine aus Nordamerika. Die Teilnehmerzahl der Studien bewegt sich zwischen 55 und 540. Insgesamt umfasst die Analyse 2256 Parodontitispatienten und 2676 Kontrollpersonen. Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Bezüglich der Geschlechterverteilung gibt es starke Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Costa et al.⁸⁷ untersuchten ausschließlich Frauen. Somit variiert der Männeranteil der Fallgruppen zwischen 0% und 77,92% und bei den Kontrollen zwischen 0% und 64,06%. Das mittlere Durchschnittsalter der Personen mit Parodontitis liegt zwischen 26,6 und 58 Jahren. Die Kontrollgruppen waren im Mittel zwischen 25,1 und 72 Jahre alt. Die größte Diskrepanz bezüglich des Alters beider Gruppen findet man in der Publikation von Ianni et al.⁷⁵ Dort weichen die beiden Gruppen im Mittel um 42 Jahre voneinander ab. Fünf Autoren gaben bezüglich Alter und Geschlecht keine genauen Angaben. Weitere acht Publikationen listen nur teilweise diese Informationen auf.

14 der 26 Studien beschäftigte sich ausschließlich mit der chronischen Form der Parodontitis. Fünf Publikationen untersuchten ausschließlich Personen mit aggressiver Parodontitis und sechs behandelten beide Formen. Craandijk et al.²⁴ machten dazu keine Angaben. Drei Studien erfüllten nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Tervonen et al.⁵² und Babel et al.⁸⁶ gaben dazu keine Auskunft. Weiterhin sind in diesen Publikationen die Genotypen nicht einzeln, sondern nur in kombinierter Form aufgelistet, so dass das HWE nicht errechnet werden kann. Somit kann die Publikation von Tervonen et al.⁵² nur beim dominanten Modell und die von Babel et al.⁸⁶ nur für das rezessive Modell verwendet werden.

Studie	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil männlich (Fälle)	Anteil männlich (Kontrollen)	Durchschnittsalter (Fälle)	Durchschnittsalter (Kontrollen)	Herkunft der Studienteilnehmer (Land der Studie, falls abweichend)	Form	HWE
Babel et al. ⁸⁶	2006	122	110	57%	50%	43,3	>40	Deutschland	CP	k.A.
Costa et al. ⁸⁷	2010	38	27	0%	0%	k.A.	68,70±7,22	Brasilien	CP	+
Craandijk et al. ²⁴	2002	90	264	42%	k.A.	42±9,6	k.A.	Niederlande	k.A.	+
Ebadian et al. ⁶³	2013	58	60	34,5%	38,4%	27,45	29,75%	Iran	AP	+
Endo et al. ¹⁶	2001	46	140	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Japan	CP	+
Erciyas et al. ¹⁶	2010	35	85	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Türkei	AP	+
Fassmann et al. ¹²¹	2003	132	114	50,76%	48,25%	42,7±7,5	47,8±13,9	Tschechien	CP	+
Folwczny et al. ¹²²	2004	81	80	55%	k.A.	54±12,4	45±9,5	Deutschland	CP	+
Galbraith et al. ⁶⁵	1999	19	45	30,00%	k.A.	46,8±8,9	k.A.	USA	CP	+
Garlet et al. ⁶⁶	2012	197	217	51,27%	51,83%	46,63±7,34	47,48±5,96	Brasilien	CP	-
Guzeldemir et al. ²⁶	2008	31	31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Türkei	CP	+
Ianni et al. ⁷⁵	2013	75	440	77,92%	51,99%	30±6	72±6	Italien	CP	+
Maria de Freitas et al. ⁴⁶	2007	30	70	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brasilien	AP	+
Menezes et al. ¹²³	2008	112	51	33,04%	31%	AP:31±6 CP:48±12	30±10	Brasilien	AP+CP	+
Moreira et al. ¹¹³	2009	122	43	32,8%	39,5%	k.A.	k.A.	Brasilien	AP+CP	+
Perez et al. ¹²⁴	2004	27	30	k.A.	k.A.	26,6±6,2	25,1±4,3	Chile	AP	+
Ricci et al. ³⁷	2011	32	23	k.A.	k.A.	58±4,4	58±6,3	Italien	CP	+
Sakellari et al. ²⁷	2006	102	90	46,04%	48,89%	46,82±7,57	43,86±1,2	Griechenland	AP+CP	+
Schulz et al. ¹¹⁹	2008	123	52	34,96%	44,23%	AP:41±1 CP:48,5±9,8	44,6±11	Deutschland	AP+CP	+
Sharma et al. ⁷²	2014	51	51	k.A.	k.A.	36,39	37,27	Indien	CP	+
Soga et al. ⁷³	2003	64	64	32,81%	64,06%	50,5±7,0	42,6±16,0	Japan	CP	+
Tervonen et al. ⁵²	2007	51	178	33,33%	31,46%	42,9±9,3	39,4±13,4	Finnland	CP	k.A.
Thrombone et al. ¹²⁵	2009	127	177	53,54%	53,11%	46,7±7,4	42,3±7,61	Brasilien	CP	-
Yang et al. ¹²⁰	2013	360	180	53,33%	51,11%	AP:39,5±11,8 CP:50,6±10,3	48,7±10,2	China	AP+CP	+
Yücel et al. ¹²⁶	2015	67	26	41,79%	34,62%	AP:29,63±8,3 CP:41,63±7,3	34,44±8,1	Türkei	AP+CP	-
Zhu et al. ¹⁶	2007	64	28	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	China	AP	+

Tabelle 20: Charakteristiken der Studien zum TNF- α -308G/A Polymorphismus k.A.=keine Angaben

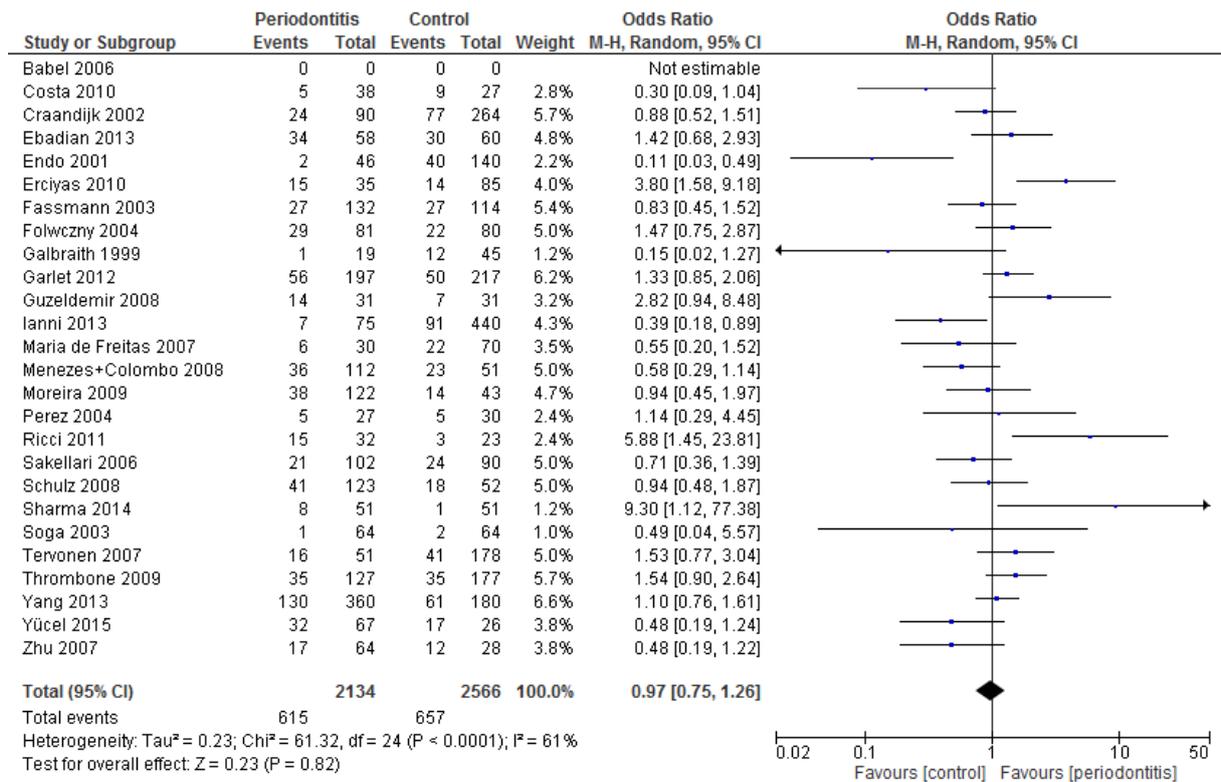


Abbildung 81: Forest Plot zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

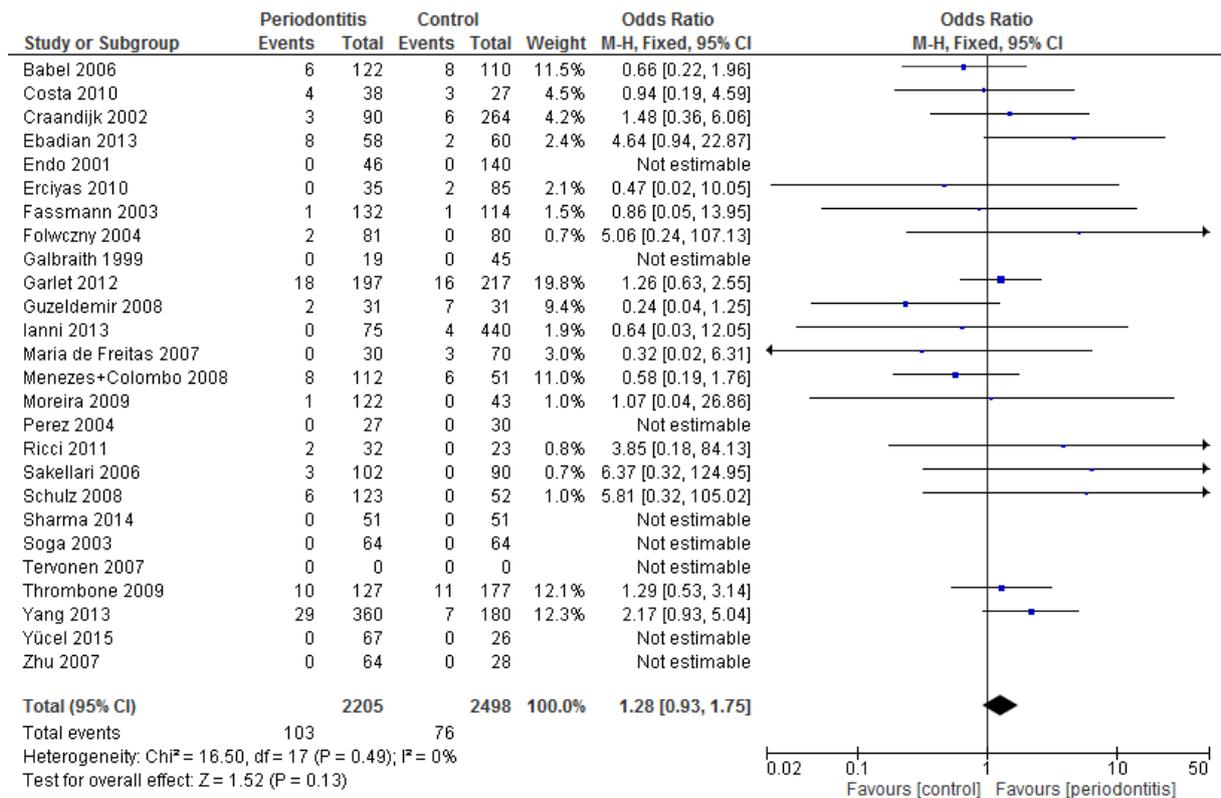


Abbildung 82: Forest Plot zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

Die Metaanalysen zum dominanten und rezessiven Modell sind in Form von Forest Plots in den Abbildungen 81 und 82 dargestellt. Beim dominanten Modell kam das Random Effects Model zur Anwendung und die Odds Ratio ergab 0,97 (95%-CI, 0,75-1,26). Die Odds Ratio des rezessiven Modells ergab 1,28 (95%-CI, 0,93-1,75). Hier wurde das Fixed Effects Model verwendet. Somit lassen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielen. Betrachtet man Studien der gleichen Herkunft, so ist auch dann keine Tendenz feststellbar. Acht Publikationen konnten beim rezessiven Modell nicht behandelt werden, da entweder der Genotyp AA bei keiner Versuchsperson identifiziert wurde, oder die genaue Genotypenverteilung vom Autor nicht bekannt gegeben wurde. Beim dominanten Modell war nur eine Studie davon betroffen.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt welche nur Studien beinhaltet, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten (s. Anhang Abbildungen 119 und 120). Die Odds Ratio ergab beim dominanten Modell 0,92 (95%-CI, 0,68-1,25) und beim rezessiven Modell 1,40 (95%-CI, 0,93-2,12). Somit kann auch nach Ausschluss dieser Studien kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden.

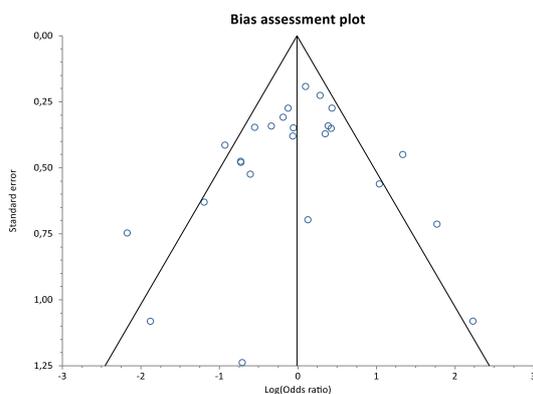


Abbildung 83: Funnel Plot zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

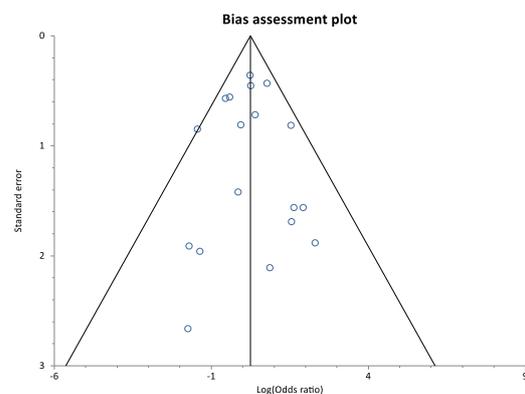


Abbildung 84: Funnel Plot zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

In den Abbildungen 83 und 84 sind die Funnel Plots zum dominanten bzw. rezessiven Modell dargestellt. Diese zeigen eine relativ gleichmäßige und symmetrische Verteilung. Der Egger-Test für das dominante Modell ergab $p=0,4154$ und für das rezessive Modell $p=0,9463$. Somit kann ein Publication Bias quasi ausgeschlossen werden.

5 Diskussion

„Parodontitis ist wohl die häufigste Infektionskrankheit und stellt wegen ihrer hohen Prävalenz eine gesundheitspolitische Herausforderung dar“¹²⁷ (S.1). Neben der Karies ist die Parodontitis die Hauptursache eines Zahnverlustes.¹²⁸ In Deutschland ist etwa jeder Zweite der jüngeren Erwachsenen von einer moderaten oder schweren Parodontitis betroffen. Bei den jüngeren Senioren liegt dieser Wert sogar bei 64,7%. In den letzten Jahrzehnten konnte die Prävalenz allerdings deutlich reduziert werden.¹ Regelmäßige Prophylaxemaßnahmen, wie die professionelle Zahnreinigung (PZR) oder die unterstützende Parodontitistherapie (UPT), haben bei vielen Patienten dazu beigetragen, eine Parodontitis gänzlich zu verhindern oder wenigstens ihre Progredienz zu unterbinden.²

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf zwei Untergruppen der Parodontitis. Die aggressive Form zeichnet sich durch einen schnell voranschreitenden Abbau des Zahnhalteapparates im meist jüngeren Lebensalter aus. Die chronische Parodontitis betrifft in der Regel Personen des mittleren und höheren Lebensalters. Dabei schreitet die Zerstörung des Parodontiums zwar langsam aber kontinuierlich voran. Um eine Parodontitis frühzeitig zu erkennen, sind regelmäßige Kontrollbesuche beim Zahnarzt essentiell. Ein erstes Anzeichen, welches der Patient selbst bemerken kann, ist häufiges Zahnfleischbluten, z.B. beim Zähneputzen.³

Neben Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes mellitus sind auch genetische Komponenten im Gespräch.² Zahlreiche Studien untersuchten den Einfluss verschiedener Polymorphismen auf das Risiko, an Parodontitis zu erkranken. Da viele Autoren unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse publizierten, ist es von besonderer Bedeutung, diese in einer Metaanalyse zu kombinieren, um einen Gesamtüberblick zu erhalten, wie der aktuelle Stand der Literatur zu diesem Sachverhalt ist.

Diese Metaanalyse untersuchte den Einfluss von 16 Polymorphismen auf das Risiko einer Parodontitis Erkrankung. Folgende Polymorphismen wurden behandelt: IL-1 α +4845G/T, IL-1 α -889C/T, IL-1 β +3954C/T, IL-1 β -511C/T, IL-4 -590C/T, IL-6 -174G/C, IL-6 -572G/C, IL-8 +781C/T, IL-8 +396T/G, IL-8 -251A/T, IL-10 -592C/A, IL-10 -819C/T, IL-10 -1082A/G, IL-17 -197G/A, TNF- α -238G/A, TNF- α -308G/A.

5.1 Interleukin 1

Dieses Zytokin lässt sich in zwei Untergruppen gliedern, nämlich IL-1 α und IL-1 β . Obwohl sie sich in ihrer Struktur unterscheiden, binden sie an den gleichen Rezeptor und entfalten die gleiche Wirkung.⁷ Zwei Funktionen wirken sich maßgeblich auf die Parodontitis aus. Interleukin 1 fördert die Osteoklastentätigkeit und bewirkt somit eine Knochenresorption. Zusätzlich werden die Osteoblasten gehemmt, welche für den Knochenaufbau zuständig sind. Beide Vorgänge führen zu einem starken Knochenabbau, welcher mit der Zerstörung des Zahnhalteapparates einhergeht.⁹

Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang von Interleukin 1 Polymorphismen und dem Risiko, an Parodontitis zu erkranken. Es wurden jeweils zwei Polymorphismen zum IL-1 α und IL-1 β untersucht.

IL-1 α +4845G/T

In die Analyse zum IL-1 α +4845G/T Polymorphismus gingen insgesamt zwölf Einzelstudien mit ein. Nur Guzeldemir et al.²⁶ konnten beim dominanten Modell einen signifikanten Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und der Parodontitiserkrankung nachweisen. Die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+GT vs. GG) erbrachte eine Odds Ratio von 1,15 (95%-CI, 0,93-1,42). Die des rezessiven Modells (TT vs. GT+GG) ergab 1,24 (95%-CI, 0,86-1,79). Somit konnte keine signifikante Beeinflussung des Erkrankungsrisikos festgestellt werden. Auch die Sensitivitätsanalyse, welche nur Studien beinhaltet, die HWE erfüllten, konnte keine statistisch signifikanten Ergebnisse hervorbringen. Hier betrug die Odds Ratio für das dominante Modell 1,13 (95%-CI, 0,90-1,43) und für das rezessive Modell 1,17 (95%-CI, 0,78-1,75).

Guzeldemir et al.²⁶ konnten, wie bereits erwähnt, als einzige Publikation einen Zusammenhang feststellen. Allerdings muss erwähnt werden, dass diese Studie mit nur jeweils 31 Teilnehmern in der Fall- und Kontrollgruppe und zusätzlich fast ausschließlich weiblichen Probanden nicht repräsentativ für die gesamte Bevölkerung ist. Zudem ist sie in Bezug auf diesen Polymorphismus die einzige Publikation aus der Türkei, so dass keine andere Studie diese Ergebnisse in Bezug auf die türkische Bevölkerung bestätigen oder widerlegen kann. Weiterhin besitzt sie die jüngsten Teilnehmer.

Die von Nikolopoulos et al.¹²⁹ im Jahr 2008 veröffentlichte Metaanalyse enthält ähnliche Ergebnisse. Sie konnte jedoch beim rezessiven Modell ein signifikant erhöhtes Risiko für die chronische Parodontitis belegen. Die Odds Ratio beziffert sich auf 1,898 (95%-CI, 1,167-3,090). Allerdings ist diese Analyse schon etwas veraltet und nicht mehr auf dem aktuellen Stand.

IL-1 α -889C/T

Insgesamt konnten 22 Studien für die Metaanalyse verwendet werden. Jeweils vier Publikationen stellten beim dominanten und rezessiven Modell einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem IL-1 α -889C/T Polymorphismus und dem Risiko einer Parodontitis-Erkrankung fest. Besonders auffällig ist, dass Loo et al.⁸ beim dominanten Modell ein signifikant geringeres und beim rezessiven Modell ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko feststellen konnten. Zwar wirkt sie auf den ersten Blick repräsentativ für die Gesamtbevölkerung, da sie mit 1290 Teilnehmern die mit Abstand größte Studie darstellt und zudem ein relativ ausgeglichenes Frauen-Männer-Verhältnis aufweist. Dennoch konnte sie das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen. Sie ist die einzige Publikation aus China und kann somit nicht mit einer anderen Studie aus diesem Raum verglichen werden.

Die Odds Ratio der Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) ergab 1,22 (95%-CI, 0,85-1,74), die des rezessiven Modells (TT vs. CT+CC) 1,30 (95%-CI, 0,92-1,84). Diese Werte liegen nicht im statistisch signifikanten Bereich. Loo et al.⁸ und Stojanovska et al.⁵¹ konnten das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen und wurden somit in einer separaten Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Publikation von Tervonen et al.⁵² wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da keine Angaben zum HWE gemacht wurden und dieser Wert auch nicht berechnet werden konnte, da die einzelnen Genotypen nicht aufgeschlüsselt waren. Für die Odds Ratio konnte beim dominanten Modell 1,21 (95%-CI, 1,03-1,43) errechnet werden. Somit führt der Ausschluss dieser drei Studien zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Ein vorliegender Polymorphismus scheint somit das Parodontitisrisiko zu erhöhen. Beim rezessiven Modell konnte die Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,93-1,58) dieses Ergebnis nicht bestätigen. Insgesamt sind die Werte der Odds Ratio in fast allen Analysen erhöht und liegen teilweise sehr nahe an der Grenze zu einem signifikanten Ergebnis oder überschreiten diese sogar. Somit kann man vermuten, dass ein Polymorphismus, das Erkrankungsrisiko erhöht. Dies kann jedoch anhand von Zahlen noch nicht ausreichend belegt werden.

In der Metaanalyse von Nikolopoulos et al.¹²⁹ aus dem Jahr 2008 wird berichtet, dass beim dominanten Modell ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko erkannt wurde. Dieses Ergebnis konnte in dieser Arbeit nur in einer Sensitivitätsanalyse bestätigt werden.

IL-1 β +3954C/T

Die Metaanalyse zu diesem Polymorphismus umfasst 69 Studien und ist somit die mit Abstand größte Analyse dieser Arbeit. Beim dominanten Modell stellten zahlreiche Publikationen fest, dass ein vorliegender Polymorphismus die Parodontitisprävalenz erhöht. Andere Autoren sprechen allerdings von einer protektiven Beeinflussung. Beim rezessiven Modell ergaben nur sechs der 70 Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis. Hier konnte allerdings bei 13 Publikationen zum rezessiven Modell keine Odds Ratio errechnet werden.

Beim dominanten Modell (TT+CT vs. CC) wurde eine Odds Ratio von 1,20 (95%-CI, 1,01-1,43) bestimmt. Für das rezessive Modell (TT vs. CT+CC) lag dieser Wert bei 1,33 (95%-CI, 1,02-1,74). Somit konnte in beiden Modellen ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko bei einem vorliegenden Polymorphismus nachgewiesen werden.

Zehn Veröffentlichungen konnten das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen. Tervonen et al.⁵² machten dazu keine Angaben und schlüsselten auch nicht die einzelnen Genotypen auf, so dass das Hardy-Weinberg-Equilibrium auch nicht berechnet werden kann. Somit wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die diese Studien ausschloss. Die Odds Ratio des dominanten Modells ergab somit 1,17 (95%-CI, 0,96-1,42). Für das rezessive Modell konnte 1,40 (95%-CI, 1,00-1,96) errechnet werden. Hier konnte nur beim rezessiven Modell ein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Beim dominanten Modell liegt die Odds Ratio knapp außerhalb des signifikanten Bereichs.

Aufgrund der Vielzahl an Publikationen zu diesem Polymorphismus ist es sinnvoll, die Studien nach Herkunft zu sortieren. 30 Veröffentlichungen stammen aus dem asiatischen Raum, 22 aus Europa und elf aus Südamerika. Diese Anzahl reicht aus, um separate Metaanalysen durchführen zu können und eine Aussage treffen zu können. Sechs Studien, die auf anderen Kontinenten durchgeführt wurden, wurden hier nicht weiter betrachtet. Die Odds Ratio der Studien aus Asien ergab beim dominanten Modell 1,41 (95%-CI, 1,01-1,97) und beim rezessiven Modell 1,52 (95%-CI, 0,89-2,59). Hier erkennt man, dass die Odds Ratio beim dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis vorweist. Beim rezessiven Modell ist dem nicht so. Für die

Analyse der europäischen Studien konnten beim dominanten Modell eine Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,71-1,22) bzw. 1,06 (95%-CI, 0,64-1,78) beim rezessiven Modell errechnet werden. Hier liegt keine statistisch signifikante Beeinflussung vor. Die Metaanalyse der elf Studien aus Südamerika ergab eine Odds Ratio von 1,55 (95%-CI, 1,18-2,04) beim dominanten und 1,41 (95%-CI, 0,90-2,22) beim rezessiven Modell. Hier konnte wiederum nur beim dominanten Modell eine signifikante Beeinflussung festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Modell eine signifikant erhöhte Parodontitisprädisposition bei einem vorliegenden Polymorphismus nachgewiesen werden. Die Sensitivitätsanalyse, welche nur Studien beinhaltet, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, konnte nur beim rezessiven Modell eine statistisch signifikante Beeinflussung des Parodontitisrisikos veranschaulichen. Die Odds Ratio der Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells konnte dies nicht bestätigen.

Weiterhin wurde bei dem dominanten Modell der Studien aus Asien und Südamerika ebenfalls eine erhöhte Prädisposition für eine Parodontiserkrankung nachgewiesen. Das dominante Modell der europäischen Studien und die rezessiven Modelle der einzelnen Kontinente ergaben keine statistisch signifikanten Werte.

Deng et al.⁵⁵ veröffentlichten im Jahr 2013 eine Metaanalyse, aus welcher zum Teil auch Einzelstudien für diese Arbeit entnommen wurden, falls die Primärquelle nicht verfügbar war. Somit enthält diese Arbeit auch alle Studien der Analyse von Deng et al.⁵⁵ In der Metaanalyse dieser Autorengruppe wurde für die Odds Ratio des dominanten Modells 1,28 (95%-CI, 0,99-1,65) und für das rezessive Modell 1,62 (95%-CI, 1,15-2,29) berechnet. Beim dominanten Modell liegt die Odds Ratio gerade noch nicht im signifikanten Bereich. Hier konnte allerdings beim rezessiven Modell ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko nachgewiesen werden. Somit bestätigt diese Analyse, dass dieser Polymorphismus einen signifikanten Einfluss auf die Parodontiserkrankung besitzt. Im Jahr 2015 publizierten Hu et al.⁵⁶ ebenfalls eine Metaanalyse, in der allerdings nur Patienten mit aggressiver Parodontitis untersucht wurden. Die Odds Ratio des dominanten Modells beträgt hier 1,026 (95%-CI, 0,795-1,323) und die des rezessiven Modells 0,864 (95%-CI, 0,436-1,713). Somit wird in dieser Metaanalyse keine Beeinflussung dieses Polymorphismus auf das Risiko einer aggressiven Parodontitis beschrieben.

IL-1 β -511C/T

Die Metaanalyse zu diesem Polymorphismus inkludiert 28 Studien. Sechs Studien konnten beim dominanten (TT+CT vs. CC) und vier beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC) eine signifikante Beeinflussung der Prädisposition für eine Parodontitis nachweisen. Allerdings sind die Ergebnisse sehr heterogen. Loo et al.⁸ konnten beim dominanten Modell ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko feststellen, während hingegen beim rezessiven Modell ein protektiver Einfluss dargestellt wird. Allerdings erfüllte diese Studie nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium und stellt ebenfalls bei anderen Polymorphismen auffällige Werte bereit.

Die Metanalyse des dominanten Modells erbrachte eine Odds Ratio von 1,02 (95%-CI, 0,82-1,26). Für das rezessive Modell lag dieser Wert bei 1,07 (95%-CI, 0,86-1,32). Durch das Zusammenfassen aller Studien konnte auch kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko festgestellt werden. Eine Sensitivitätsanalyse, welche vier Studien ausschloss, da diese nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, konnte ebenfalls keine signifikante Beeinflussung des Parodontitisrisikos bei einem vorliegenden Polymorphismus nachweisen.

Somit kann nach aktuellem Stand der Literatur keine Parallelität zwischen einem IL-1 β -511C/T Polymorphismus und dem Risiko einer Parodontitis Erkrankung erkannt werden.

Die Metaanalyse von Hu et al.⁵⁶ aus dem Jahr 2015 ergab eine Odds Ratio von 0,990 (95%-CI, 0,764-1,283) für das dominante und 1,229 (95%-CI, 0,919-1,643) für das rezessive Modell. Somit beschreibt diese Publikation ebenfalls keine signifikante Beeinflussung. Jedoch wurde in der Studie nur die aggressive Form der Parodontitis betrachtet.

5.2 Interleukin 4

Interleukin 4 sorgt im Verlauf einer Entzündungsreaktion zu einer Verlagerung des Schwerpunktes auf die Seite der Immunantwort und zählt somit zur Gruppe der antiinflammatorischen Zytokine.¹² Es liegen leider nur wenige Publikationen vor, die den Zusammenhang eines Polymorphismus im Interleukin 4 Gen mit der Entstehung einer Parodontitis behandelten. Es konnten zehn Studien identifiziert werden, die untersuchten, ob sich ein vorhandener IL-4 -590C/T Polymorphismus auf die Prädisposition für Parodontitis auswirkt.

Anovazzi et al.⁷⁸ konnten beim dominanten Modell ein erhöhtes Parodontitisrisiko ausmachen. Nur Loo et al.⁸ stellten bei beiden Modellen eine signifikant erhöhte Erkrankungsrate bei Personen mit diesem Polymorphismus fest. Vor allem beim dominanten Modell ergab die Odds Ratio mit 17,77 (95%-CI, 9,03-34,97) einen sehr hohen und auffälligen Wert. Dieser Studie sollte allerdings nicht zu viel Relevanz zugeteilt werden, da sie in Bezug auf andere Polymorphismen durch auffällige Ergebnisse bereits bekannt ist. Weiterhin konnte sie auch hier nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllen und ist zudem die einzige Studie aus der Volksrepublik China.

Die Metaanalyse aller Studien ergab beim dominanten Modell (TT+CT vs. CC) eine Odds Ratio von 1,53 (95%-CI, 0,78-3,01). Für das rezessive Modell (TT vs. CT+CC) lag dieser Wert bei 1,28 (95%-CI, 0,58-2,81). Somit sind die Ergebnisse beider Modelle statistisch nicht signifikant. Auffällig sind die relativ großen Konfidenzintervalle, die die eher heterogenen Ergebnisse der Studien verdeutlichen.

Um den Einfluss der Publikation von Loo et al.⁸ auf das Gesamtergebnis zu beurteilen, wurde diese in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Außerdem beinhaltet diese auch nicht die Publikationen von Stojanovska et al.⁸² und Anovazzi et al.⁷⁸, da diese das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen konnten. Somit ergab die Odds Ratio des dominanten Modells 1,13 (95%-CI, 0,83-1,55). Für das rezessive Modell lag dieser Wert bei 0,95 (95%-CI, 0,49-1,84). Man erkennt, dass durch den Ausschluss dieser beiden Studien die Odds Ratio in beiden Modellen deutlich abgesenkt wurde und auch das Konfidenzintervall deutlich komprimiert werden konnte. Allerdings sind die Ergebnisse nach wie vor nicht statistisch signifikant.

Die Metaanalyse von Yan et al.¹³⁰ aus dem Jahr 2004 stellte sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Modell ebenfalls keine signifikante Beeinflussung fest. Allerdings konnte diese Arbeitsgruppe jedoch bei Kaukasiern, die das T-Allel tragen bzw. den Genotyp TT besitzen, ein signifikant erhöhtes Parodontitis feststellen.

Somit kann nach dem aktuellen Stand der Literatur keine Korrelation eines Interleukin 4 Polymorphismus mit einer Parodontiserkrankung anhand von Zahlen nachgewiesen werden. Dennoch gibt es zu diesem Polymorphismus noch nicht genügend Untersuchungen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

5.3 Interleukin 6

Bei Parodontitispatienten kann ein erhöhtes Vorkommen von Interleukin 6 beobachtet werden. Dadurch wird verstärkt RANKL exprimiert, welches für eine Knochenresorption sorgt. Dadurch kommt es zum Abbau des Zahnhalteapparates, der sog. Parodontose.¹⁵

Zwei Polymorphismen des Interleukin 6 Gens wurden in einigen Studien im Zusammenhang mit Parodontitis anhand von Fall-Kontroll-Studien untersucht. Zum einen geht es um den IL-6 -174G/C Polymorphismus und zum anderen um den IL-6 -572G/C Polymorphismus.

IL-6 -174G/C

Das Literaturangebot zu diesem Polymorphismus ist mit 24 verwendbaren Studien relativ gut. Fünf Publikationen stellten beim rezessiven Modell eine signifikante Beeinflussung der Prädisposition für Parodontitis fest, beim dominanten Modell waren es sogar acht. Allerdings weichen diese Ergebnisse stark voneinander ab. Manche sprechen von einem erhöhten Parodontitisrisiko, andere behaupten, ein vorhandener Polymorphismus sei sogar protektiv. Wiederum fallen die Ergebnisse der Veröffentlichung von Loo et al.⁸ auf. Beim dominanten Modell bedeuten diese ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko, beim rezessiven Modell sprechen diese Werte für einen protektiven Einfluss. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde allerdings nicht erfüllt und somit hat diese Studie eine eingeschränkte Aussagekraft.

Die Metaanalyse, die alle Studien beinhaltet, erbrachte eine Odds Ratio von 0,91 (95%-CI, 0,67-1,24) für das dominante (CC+GC vs. GG) und 0,83 (95%-CI, 0,54-1,25) für das rezessive Modell (CC vs. GC+GG). Somit liegen keine statistisch signifikanten Werte vor.

Nach Ausschluss von zehn Studien, aufgrund von nicht erfülltem oder nicht berechenbarem Hardy-Weinberg-Equilibrium, ergab die Sensitivitätsanalyse beim dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,67 (95%-CI, 0,49-0,92) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit soll dieser Polymorphismus sogar protektiv wirken. Das rezessive Modell der Sensitivitätsanalyse konnte mit einer Odds Ratio von 0,92 (95%-CI, 0,62-1,37) keinen signifikanten Einfluss feststellen.

Zusammenfassend ist die Studienlage zu diesem Polymorphismus sehr heterogen. Insgesamt kann eher ein protektiver Einfluss auf die Parodontitiserkrankung vermutet werden. Diese Be-

hauptung konnten allerdings nur die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells bestätigen. Die restlichen Analysen konnten keine statistisch signifikanten Werte hervorbringen.

Die jüngste Metaanalyse wurde 2016 von Zhu et al.¹³¹ publiziert. Sie stellen ein ähnliches Ergebnis fest. Zwar konnte die Analyse aller Studien keinen signifikanten Einfluss nachweisen, dennoch wurden in einigen Sensitivitätsanalysen signifikante Werte dargestellt. Hierbei wurde zumeist ein protektiver Einfluss erkannt.

IL-6 -572G/C

Insgesamt sind in der Metaanalyse zu diesem Polymorphismus zwölf Publikationen aufgeführt. Nur zwei Autoren publizierten Ergebnisse, die beim dominanten Modell statistische Relevanz in Form eines erhöhten Parodontitisrisikos ergaben. Während Holla et al.¹⁶ beim rezessiven Modell eine signifikant erhöhte Prädisposition für Parodontitis herausfanden, erbrachte die Studie aus dem Jahr 2008 von Nibali et al.⁹³ ein gegensätzliches Ergebnis.

Die Odds Ratio der Metaanalyse des dominanten Modells (CC+GC vs. GG) beträgt 1,07 (95%-CI, 0,64-1,80), die des rezessiven Modells (CC vs. GC+GG) liegt bei 0,93 (95%-CI, 0,69-1,26). Somit können beide Analysen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vorweisen. Alle Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Die Metaanalyse konnte somit keinen signifikanten Einfluss eines vorliegenden IL-6 -572G/C Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko nachweisen. Allerdings ist das Literaturangebot zu diesem Thema limitiert und es existieren nur wenige aktuelle Untersuchungen.

Die Metaanalyse aus dem Jahr 2013 von Song et al.¹⁶, aus der auch einige Studienergebnisse entnommen worden sind, falls die Primärquellen nicht verfügbar waren, führte nicht die gleichen Modelle wie hier durch. Somit können die Ergebnisse leider nicht verglichen werden. Es wird jedoch von einem signifikant erhöhten Parodontitisrisiko bei Personen mit dem Genotyp GG und des Weiteren bei Trägern des G-Allels gesprochen.

5.4 Interleukin 8

Dieser Entzündungsmediator kann spezifisch neutrophile Granulozyten aktivieren, welche bei Entzündungsvorgängen eine entscheidende Rolle spielen.² Da die Parodontitis zu der großen Gruppe der entzündlichen Erkrankungen gehört, könnte ein Polymorphismus im Interleukin 8 Gen einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Es konnten Studien zu folgenden drei Polymorphismen identifiziert werden.

IL-8 +781C/T

Der Literaturbestand zu diesem Polymorphismus ist mit vier verwendbaren Publikationen sehr bescheiden. Nur Zhang et al.¹⁸ konnten beim dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen. Ein vorhandener Polymorphismus soll das Parodontitisrisiko in dem Fall sogar senken. Beim dominanten Modell weisen die vier Studien ähnliche Ergebnisse auf, während hingegen die Werte beim rezessiven Modell sehr heterogen sind.

Die Odds Ratio des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) beträgt 0,82 (95%-CI, 0,69-0,97) und bedeutet somit, dass ein vorhandener Polymorphismus die Wahrscheinlichkeit, an Parodontitis zu erkranken, signifikant verringert. Beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC) konnte mit einer Odds Ratio von 0,95 (95%-CI, 0,71-1,27) keine signifikante Beeinflussung festgestellt werden. Alle Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Auf PubMed ist bis dato keine Metaanalyse zu diesem Polymorphismus veröffentlicht worden. Somit können diese Ergebnisse nicht mit anderen Analysen verglichen werden.

Zwar konnte ein verringertes Parodontitisrisiko beim dominanten Modell nachgewiesen werden, jedoch ist dieses Ergebnis nicht sehr aussagekräftig, da die Metaanalyse nur vier Studien inkludiert. Dennoch erzielten die Studien beim dominanten Modell sehr ähnliche Ergebnisse. Weiterhin fällt auf, dass die Studien alle noch relativ neu sind und mit Sicherheit in Zukunft weiter auf diesem Gebiet geforscht wird. Die Durchführung einer neuen Metaanalyse in ein paar Jahren ist daher von besonderer Bedeutung, um ein konkreteres Ergebnis mit mehr Aussagekraft zu erzielen.

IL-8 +396T/G

Die Analyse umfasst exakt die vier selben Studien mit den gleichen Probanden, die schon beim IL-8 +781C/T Polymorphismus untersucht wurden. Somit ist auch hier das Literaturangebot stark limitiert. Drei der vier Studien stellten beim dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis fest, beim rezessiven waren es zwei. Dennoch sind die Ergebnisse eher heterogen.

Es konnte für die Odds Ratio des dominanten Modells (GG+TG vs. TT) 0,90 (95%-CI, 0,62-1,31) und für das rezessive Modell (GG vs. TG+TT) ein Wert von 1,44 (95%-CI, 0,63-3,30) bestimmt werden. Somit kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem vorliegenden Polymorphismus und der Parodontitis-Erkrankung identifiziert werden.

Scarel-Caminaga et al.⁹⁸ und Houshmand et al.⁹⁹ erfüllten bei der Untersuchung zu diesem Polymorphismus nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Somit wurde der Vollständigkeit halber eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die nur die beiden anderen Studien beinhaltet. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag mit einem Wert von 0,79 (95%-CI, 0,64-0,98) im statistisch signifikanten Bereich und bedeutet somit einen protektiven Einfluss des Polymorphismus auf Parodontitis. Allerdings kann eine Analyse von zwei Studien nur eine leichte Tendenz anzeigen, aber keinesfalls eine wissenschaftlich große Aussagekraft erlangen. Die Sensitivitätsanalyse des rezessiven Modells mit einer Odds Ratio von 0,86 (95% -CI, 0,42-1,75) konnte kein signifikantes Ergebnis erzielen.

Da bisher noch keine Metaanalyse auf PubMed zugänglich ist, können die Ergebnisse dieser Analyse nicht mit anderen verglichen werden.

Insgesamt ist der Zusammenhang dieses Polymorphismus mit der Parodontiserkrankung noch nicht ausreichend untersucht, um eine aussagekräftige Metaanalyse anfertigen zu können. Zukünftig sollte der Einfluss dieses Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko, zusammen mit dem IL-8 +781C/T Polymorphismus, weiter anhand von Fall-Kontroll-Studien untersucht werden, um in absehbarer Zeit eine umfangreichere Metaanalyse durchführen zu können.

IL-8 -251A/T

Die Analyse dieses Polymorphismus beinhaltet mit sieben verwendeten Studien das meiste Material aller Analysen, die sich mit dem Interleukin 8 beschäftigten. Lediglich die Studie von Houshmand et al.⁹⁹ stellte beim dominanten Modell einen signifikanten Zusammenhang eines vorliegenden Polymorphismus mit der Parodontitis in Form einer Protektion fest. In dem Forest

Plot zur Analyse des rezessiven Modells ist erkennbar, dass fünf der sieben Studien einen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Jedoch sprechen drei von einem erhöhten Parodontitisrisiko, während zwei Forschungsgruppen von einer Protektion ausgehen. Somit sind die Ergebnisse hier sehr heterogen. Die Analyse von Houshmand et al.⁹⁹ ist die einzige, die bei beiden Modellen ein signifikant erniedrigtes Erkrankungsrisiko bestimmt hat. Diese konnte jedoch nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllen und ist weiterhin bezüglich der Odds Ratio von 0,09 (95%-CI, 0,04-0,19) sehr auffällig. Hier könnten die Zahlen bei der Genotypenverteilung eventuell vertauscht worden sein. Ansonsten ist dieser Wert kaum erklärbar.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (TT+AT vs. AA) ergab eine Odds Ratio von 0,72 (95%-CI, 0,41-1,26), die des rezessiven Modells (TT vs. AT+AA) 0,82 (95%-CI, 0,45-1,51). Somit kann in keinem der beiden Fälle ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Da Houshmand et al.⁹⁹ nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, wurde diese Studie in einer Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt. Die Odds Ratio des dominanten Modells beträgt nun 0,96 (95%-CI, 0,75-1,21) und die des rezessiven Modells 1,01 (95%-CI, 0,57-1,78). Folglich führt auch der Ausschluss dieser Studie zu keinem signifikanten Ergebnis.

Insgesamt kann keines der verschiedenen Modelle einen Einfluss dieses Polymorphismus auf die Prädisposition für Parodontitis nachweisen. Chen et al.¹³² stellten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 ein ähnliches Ergebnis dar. Auch sie konnten keine signifikante Beeinflussung des Parodontitisrisikos bei einem vorliegenden Polymorphismus erkennen. Dennoch sind sieben Studien noch nicht ausreichend, um ein wissenschaftlich gesichertes Ergebnis zu erzielen. Da alle verwendeten Studien erst sechs Jahre oder jünger sind, kann man feststellen, dass dieser Polymorphismus noch nicht sehr lange erforscht wird und in den nächsten Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Untersuchungen publiziert werden.

5.5 Interleukin 10

Interleukin 10 gehört zu den antiinflammatorischen Zytokinen. Sie hemmen somit ablaufende Entzündungsvorgänge und verzögern bzw. verhindern sogar den Abbau des Zahnhalteapparates.¹⁵ Es ist von Interesse, ob einer oder mehrere der drei betrachteten Polymorphismen des Interleukin 10 Gens zu einer Veränderung der Prädisposition, an Parodontitis zu erkranken, führt.

IL-10 -592C/A

Die Ergebnisse der elf Studien dieser Metaanalyse sind ausgesprochen homogen. Nur zwei Publikationen beim dominanten Modell ergaben eine Odds Ratio von weniger als eins, beim rezessiven Modell betrifft dies sogar nur eine Studie. Diese Werte waren allerdings nicht statistisch signifikant. Die Odds Ratio aller anderen Studien beträgt mehr als eins. Beim dominanten Modell lagen fünf Werte im statistisch signifikanten Bereich, beim rezessiven immerhin zwei. Extrem auffällig sind die Ergebnisse von Stojanovska et al.²⁰, die mit einer Odds Ratio von 28,41 (95%-CI, 10,21-79,07) beim dominanten bzw. 12,38 (95%-CI, 1,55-98,52) beim rezessiven Modell ein stark erhöhtes Parodontitisrisiko bedeuten. Die Studiencharakteristika weisen keine Besonderheiten auf, die dieses Ergebnis beeinflusst haben könnten.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+CA vs. CC) ergab eine Odds Ratio von 1,99 (95%-CI, 1,33-2,98). Die Odds Ratio des rezessiven Modells (AA vs. CA+CC) beziffert sich auf 1,93 (95%-CI, 1,08-3,43). Somit liegen beide Werte im statistisch signifikanten Bereich und bedeuten eine erhöhte Parodontitisprävalenz bei Personen mit einem IL-10 -592C/A Polymorphismus. Da die Werte von Stojanovska et al.²⁰ auffällig sind, wurde überprüft, ob diese das Ergebnis maßgeblich beeinflussen. Auch nach Ausschluss dieser Studie blieb die Odds Ratio beider Modelle im signifikanten Bereich.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die die Publikation von Garlet et al.⁶⁶, aufgrund eines nicht erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums, ausschloss. Hier blieben die Ergebnisse der Odds Ratio, mit Werten von 1,58 (95%-CI, 1,20-2,09) für das dominante und 1,46 (95%-CI, 1,06-2,02) für das rezessive Modell, weiterhin im statistisch signifikanten Bereich.

Obwohl die Analyse nur elf Publikationen berücksichtigt, kann man, aufgrund der statistisch signifikanten Ergebnisse in allen Forest Plots und der homogenen Studienlage, davon ausgehen, dass ein vorhandener Polymorphismus das Parodontitisrisiko maßgeblich erhöht.

Zhong et al.¹⁰⁴ präsentierten 2012 in ihrer Metaanalyse ähnlich Ergebnisse. Sowohl bei Personen mit dem Genotyp AA, als auch bei Trägern des A-Allels konnte ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko nachgewiesen werden. Beim dominanten Modell lag die Odds Ratio nur bei den Kaukasiern im signifikanten Bereich. In der Metaanalyse von Albuquerque et al.¹⁰⁵, die ebenfalls 2012 publiziert wurde, wurde ebenfalls bei Trägern des A-Allels eine erhöhte Prädisposition für Parodontitis festgestellt.

IL-10 -819C/T

Zu diesem Polymorphismus konnten neun Studien auf PubMed identifiziert werden, die die gewünschten Kriterien erfüllten. Nur Scarel-Caminaga et al.¹⁰⁹ konnten beim dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis feststellen. Insgesamt ergeben die Werte der verschiedenen Publikationen kein einheitliches Bild.

Die Odds Ratio der Metaanalyse des dominanten Modells (TT+CT vs. CC) liegt mit einem Wert von 1,10 (95%-CI, 0,87-1,38) nicht im statistisch signifikanten Bereich. Beim rezessiven Modell (TT vs. CT+CC) konnte mit einer Odds Ratio von 1,10 (95%-CI, 0,88-1,37) ebenfalls keine signifikante Beeinflussung eines vorliegenden Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko nachgewiesen werden.

Die Studie von Tang et al.¹⁰⁴ erfüllte nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium und wurde folglich in eine Sensitivitätsanalyse vernachlässigt. Die Odds Ratio des dominanten Modells dieser Analyse beziffert sich auf 1,16 (95%-CI, 0,92-1,47), die des rezessiven Modells auf 1,17 (95%-CI, 0,92-1,49). Auch diese Ergebnisse weisen keinen signifikanten Einfluss nach.

Es lässt sich keine signifikante Verbindung dieses Polymorphismus mit dem Parodontitisrisiko feststellen. Jedoch ist der Literaturbestand zu dieser Thematik noch nicht ausreichend, um ein aussagekräftiges Ergebnis vorweisen zu können. Somit ist es von besonderer Bedeutung, diese Metaanalyse um weitere Publikationen, die hoffentlich in den nächsten Jahren zu diesem Thema erscheinen werden, zu erweitern.

Die Metaanalysen von Albuquerque et al.¹⁰⁵ und Zhong et al.¹⁰⁴ liefern ähnliche Ergebnisse. In beiden Publikationen konnte, sowohl beim dominanten, als auch beim rezessiven Modell, kein signifikanter Einfluss erfasst werden. Jedoch konnten beide Veröffentlichungen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine chronische Parodontitis bei Kaukasiern, die das T-Allel tragen, feststellen.

IL-10 -1082A/G

Mit 19 verwendbaren Veröffentlichungen ist das Literaturangebot zu diesem Polymorphismus relativ gut. Beim dominanten Modell konnte eine Studie ein signifikant erhöhtes Parodontitisrisiko bei einem vorliegenden IL-10 -1082A/G Polymorphismus nachweisen, während zwei Studien von einem signifikant verringerten Risiko sprechen. Beim rezessiven Modell liegt dieses Verhältnis bei drei zu drei. Somit erkennt man, dass die Ergebnisse der Publikationen zum

Teil widersprüchlich sind und kein einheitliches Bild ergeben. Während Chambrone et al.¹¹¹ und Ianni et al.⁷⁵ bei beiden Modellen Ergebnisse vorweisen konnten, die für eine verringerte Parodontitisprävalenz sprechen, behaupten Loo et al.⁸ als einzige anhand der Ergebnisse beider Modelle, dass das Parodontitisrisiko erhöht sei. Jedoch fiel die Publikation von Loo et al.⁸ schon bei diversen Polymorphismen mit besonderen Werten auf und erfüllt weiterhin nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Die Metaanalyse, die alle Studien beinhaltet, führt zu einer Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,60-1,44) beim dominanten Modell (GG+AG vs. AA) und 1,10 (95%-CI, 0,60-2,03) beim rezessiven Modell (GG vs. AG+AA). Somit kann kein statistisch signifikanter Einfluss in dieser Analyse festgestellt werden.

Fünf Studien wurden in einer separaten Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen, da diese entweder das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten oder dieses nicht angegeben war bzw. nicht berechnet werden konnte. Die Ergebnisse der Odds Ratio von 0,84 (95%-CI, 0,69-1,01) für das dominante bzw. 0,90 (95%-CI, 0,64-1,27) für das rezessive Modell liegen nach wie vor nicht im statistisch signifikanten Bereich.

Es konnte keine Beeinflussung eines vorliegenden Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko in dieser Analyse nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stellten auch Albuquerque et al.¹⁰⁵ und Zhong et al.¹⁰⁴ in ihren Metaanalysen fest. Beide konnten in keinem der verschiedenen Modelle einen signifikanten Zusammenhang dieses Polymorphismus mit dem Erkrankungsrisiko belegen.

5.6 Interleukin 17

Dieser Entzündungsmediator wird von T-Lymphozyten freigesetzt und führt über einige Zwischenstationen zur Freisetzung von u.a. Interleukin 6 und 8. Diese sind ebenfalls an Entzündungsreaktionen und zum Teil auch maßgeblich an der Entstehung einer Parodontitis beteiligt. Vor allem eine erhöhte Konzentration von IL-6 ist bei der Parodontitis sehr häufig zu beobachten, welche durch Interleukin 17 verursacht sein kann.²¹ Es wurde die Auswirkung eines IL-17-197G/A Polymorphismus auf die Parodontitisprävalenz untersucht.

Das Literaturangebot zu dieser Problematik ist mit fünf verwendbaren Publikationen sehr bescheiden. Zwei Studien stellten beim dominanten Modell ein erhöhtes Parodontitisrisiko fest,

beim rezessiven Modell war es nur eine. Chaudhari et al.²² konnten als einzige Forschungsgruppe bei beiden Modellen einen signifikant erhöhten Wert registrieren. Saraiva et al.¹¹⁸ stellten als einzige erniedrigte Werte fest, die allerdings nicht im statistisch signifikanten Bereich lagen.

Die Metaanalyse des dominanten Modells (AA+GA vs. GG) führte zu einer Odds Ratio von 1,73 (95%-CI, 0,76-3,92), die des rezessiven Modells (AA vs. GA+GG) ergab 1,58 (95%-CI, 0,80-3,15). Dies bedeutet, dass kein signifikanter Einfluss des IL-17 -197G/A Polymorphismus auf die Parodontitisprädisposition nachgewiesen werden konnte.

Da Correa et al.¹¹⁶ nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllen konnte, wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie durchgeführt. Der Wert für die Odds Ratio beträgt 1,34 (95%-CI, 0,59-3,06) beim dominanten und 1,37 (95%-CI, 0,61-3,12) beim rezessiven Modell. Somit führt auch der Ausschluss dieser Publikation zu keinem statistisch relevanten Ergebnis.

Auffällig ist allerdings, dass der Ausschluss der Studie von Saraiva et al.¹¹⁸ mit einer Odds Ratio¹¹⁸ von 1,96 (95%-CI, 1,17-3,26) beim rezessiven Modell zu einem statistisch signifikant erhöhten Parodontitisrisiko führen würde. Beim dominanten Modell ist dies mit einer Odds Ratio von 2,37 (95%-CI, 0,89-6,31) nicht der Fall.

Letztlich konnte nur die Sensitivitätsanalyse, die die Studie von Saraiva et al.¹¹⁸ ausschloss, einen signifikanten Einfluss auf die Parodontitisprävalenz nachweisen. Insgesamt lassen die Werte eine Beeinflussung vermuten. Dieser Verdacht kann allerdings zahlentechnisch nicht bestätigt oder widerlegt werden, da noch sehr wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt bzw. veröffentlicht wurden. Weiterhin existiert bis dato keine Metaanalyse zu diesem Polymorphismus auf PubMed. Somit kann das Ergebnis dieser Analyse nicht mit weiteren in Kombination betrachtet und analysiert werden. Die meisten Studien sind auch noch sehr aktuell, was darauf schließen lässt, dass dieser Polymorphismus noch nicht lange erforscht wird und mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren weitere Publikationen erscheinen werden, die dann zu einem aussagekräftigeren Ergebnis führen könnten.

5.7 Tumornekrosefaktor alpha

TNF- α steht am Beginn jeder Entzündungsantwort und wirkt proinflammatorisch, also entzündungsfördernd. Er steigert die Osteoklastenaktivität, welche zu einer starken Knochenresorption führen kann. Dadurch wird der Zahnhalteapparat maßgeblich geschädigt.²³ Zwei verschiedene Polymorphismen wurden auf ihre Beeinflussung des Parodontitisrisikos überprüft.

TNF- α -238G/A

Zu diesem Polymorphismus konnten nur sechs verwendbare Publikationen identifiziert werden. Beim dominanten Modell erkennt man, dass die meisten Studien einen protektiven Einfluss des Polymorphismus auf die Parodontitisprävalenz besitzen, jedoch nur das Ergebnis von Loo et al.⁸ statistisch signifikant ist. Die Metaanalyse des rezessiven Modells zeigt bei der Odds Ratio von vier Studien ausgesprochen große Konfidenzintervalle, da der Genotyp AA in diesen Studien kaum vertreten ist und somit der Stellenwert dieser Ergebnisse nur gering ist. Wiederum konnten nur Loo et al.⁸ eine signifikant verringerte Prädisposition feststellen.

Die Odds Ratio der Metaanalyse des dominanten Modells (AA+GA vs. GG) beziffert sich auf 0,52 (95%-CI, 0,24-1,12), die des rezessiven Modells (AA vs. GA+GG) auf 0,49 (95%-CI, 0,39-0,63). Beim dominanten Modell konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Beim rezessiven Modell hingegen ist das Parodontitisrisiko signifikant verringert. Allerdings ist der Einfluss der Studie von Loo et al.⁸ auf das Gesamtergebnis ausgesprochen hoch und weiterhin erfüllt diese Studie nicht das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Somit wurde diese Publikation in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die daraus resultierenden Werte für die Odds Ratio betragen 0,87 (95%-CI, 0,60-1,26) für das dominante und 1,49(95%-CI, 0,52-4,25) für das rezessive Modell. Beide Ergebnisse liegen nicht im statistisch relevanten Bereich und man erkennt deutlich, dass die Werte von Loo et al.⁸ einen maßgeblichen Einfluss auf das Gesamtergebnis beim rezessiven Modell besitzen.

Insgesamt kann keine maßgebliche Beteiligung dieses Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko nachgewiesen werden. Der Literaturbestand ist schlichtweg nicht ausreichend, um eine Beeinflussung darzustellen oder zu widerlegen. Beim dominanten Modell geht die Tendenz eher in Richtung Protektion. Diese Vermutung konnte allerdings statistisch nicht nachgewiesen werden.

Ding et al.¹³³ konnten in ihrer Metaanalyse im Jahr 2013 ebenfalls keine signifikante Beeinflussung dieses Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko feststellen. Die Metaanalyse aus dem Jahr 2012 von Song et al.¹⁶ spricht ebenfalls in keinem der verschiedenen Modelle von einem signifikanten Einfluss.

TNF- α -308G/A

Dieser Polymorphismus ist in Bezug auf Parodontitis relativ gut erforscht. Es konnten 26 Studien in die Metaanalyse aufgenommen werden, wovon die älteste aus dem Jahre 1999 stammt. Die Studienergebnisse in beiden Modellen sind ausgesprochen heterogen. Lediglich drei Studien konnten beim dominanten Modell eine statistisch signifikant erhöhte und zwei eine erniedrigte Prädisposition für Parodontitis nachweisen. Beim rezessiven Modell liegen die Werte für die Odds Ratio der einzelnen Studien außerhalb des statistisch signifikanten Bereichs.

Die Metaanalyse aller Studien ergab eine Odds Ratio von 0,97 (95%-CI, 0,75-1,26) für das dominante (AA+GA vs. GG) und 1,28 (95%-CI, 0,93-1,75) für das rezessive Modell (AA vs. GA+GG). Somit kann in keiner der beiden Analysen ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden fünf Studien ausgeschlossen, da diese das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten bzw. dieses nicht berechnet werden konnte oder nicht angegeben war. Die daraus resultierende Odds Ratio des dominanten Modells beläuft sich auf 0,92 (95%-CI, 0,68-1,25) bzw. 1,40 (95%-CI, 0,93-2,12) für das rezessive Modell. Somit führt auch der Ausschluss dieser vier Studien zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis.

Insgesamt konnte keine Analyse zu diesem Polymorphismus eine signifikante Beeinflussung des Parodontitisrisikos bestätigen. Song et al.¹⁶ konnten 2013 in ihrer Metaanalyse ähnlich Ergebnisse erzielen und in keinem Modell signifikante Werte darstellen. Die Metaanalyse von Ding et al.¹³³ aus dem Jahr 2014 konnte allerdings bei Trägern des Genotyps AA bzw. des A-Allels ein signifikant erhöhtes Parodontitisvorkommen belegen. Auch in der aktuellsten Metaanalyse aus dem Jahr 2016 von Wei et al.¹³⁴ wird bei Personen mit dem Genotyp AA bzw. auch Trägern des A-Allels von einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko gesprochen.

Obwohl schon relativ lange und ausführlich diese Thematik erforscht wird, stellen verschiedene Metaanalysen nach wie vor unterschiedliche Ergebnisse fest.

5.8 Schlusswort

Abschließend sollten einige Einschränkungen dieser Metaanalyse erwähnt und berücksichtigt werden. Die Literaturrecherche und nachfolgende Analyse der Publikationen wurde von einer Einzelperson durchgeführt. Da diese Schritte von keiner Person kontrolliert wurden, könnte es sein, dass einzelne Studien übersehen wurden. Weiterhin wurden Veröffentlichungen, die nicht auf Englisch publiziert wurden, nicht verwendet. Inwiefern sich das Ergebnis durch diese Studien verändert hätte, ist nicht abzuschätzen. Zum Teil wurden auch Daten aus Metaanalysen entnommen, wenn die Primärquelle über das Netzwerk der Universität des Saarlandes nicht frei zugänglich war. Auch hier könnte eine mögliche Fehlerquelle liegen.

Außerdem wurden die Fall- und Kontrollgruppen nicht weiter untergliedert, da die Studien diese Daten nicht bereitstellten. Somit konnte der eventuell vorliegende Einfluss des Geschlechtes oder verschiedener Altersgruppen in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

Obwohl der Egger-Test und die Funnel Plots einen Publication Bias bei den meisten Polymorphismen nahezu widerlegt haben, kann dieser nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Somit könnte es der Fall sein, dass unveröffentlichte Studien mit relevanten Ergebnissen existieren.

Des Weiteren wurde stets nur das dominante und rezessive Modell zu allen Polymorphismen angefertigt. Weitere Modelle wurden nicht erstellt und deren Ergebnisse sind somit auch nicht abschätzbar.

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Odds Ratio zu beiden Modellen der Analysen und Sensitivitätsanalysen aller Polymorphismen nochmal kompakt veranschaulicht. Statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben.

Polymorphismus	OR dominantes Modell	OR rezessives Modell	OR Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Kriterium für Sensitivitätsanalyse	OR Sensitivitätsanalyse rezessives Modell
IL-1α +4845G/T	1,15 (95%-CI, 0,93-1,42)	1,24 (95%-CI, 0,86-1,79)	1,13 (95%-CI, 0,90-1,43)	HWE	1,17 (95%-CI, 0,78-1,75)
IL-1α -889C/T	1,22 (95%-CI, 0,85-1,74)	1,30 (95%-CI, 0,92-1,84)	1,21 (95%-CI, 1,03-1,43)	HWE	1,21 (95%-CI, 0,93-1,58)
IL-1β +3954C/T	1,20 (95%-CI, 1,01-1,43)	1,33 (95%-CI, 1,02-1,74)	1,17 (95%-CI, 0,96-1,42) 1,41 (95%-CI, 1,01-1,97) 0,93 (95%-CI, 0,71-1,22) 1,55 (95%-CI, 1,18-2,04)	HWE Asien Europa Südamerika	1,40 (95%-CI, 1,00-1,96) 1,52 (95%-CI, 0,89-2,59) 1,06 (95%-CI, 0,64-1,78) 1,41 (95%-CI, 0,90-2,22)
IL-1β -511C/T	1,06 (95%-CI, 0,91-1,25)	1,14 (95%-CI, 0,93-1,39)	-----	-----	-----
IL-4 -590C/T	1,53 (95%-CI, 0,78-3,01)	1,28 (95%-CI, 0,58-2,81)	1,13 (95%-CI, 0,83-1,55)	HWE	0,95 (95%-CI, 0,49-1,84)
IL-6 -174G/C	0,91 (95%-CI, 0,67-1,24)	0,83 (95%-CI, 0,54-1,25)	0,67 (95%-CI, 0,49-0,92)	HWE	0,92 (95%-CI, 0,62-1,37)
IL-6 -572G/C	1,07 (95%-CI, 0,64-1,80)	0,93 (95%-CI, 0,69-1,26)	-----	-----	-----
IL-8 +781C/T	0,82 (95%-CI, 0,69-0,97)	0,95 (95%-CI, 0,71-1,27)	-----	-----	-----
IL-8 +396T/G	0,90 (95%-CI, 0,62-1,31)	1,44 (95%-CI, 0,63-3,30)	0,79 (95%-CI, 0,64-0,98)	HWE	0,86 (95%-CI, 0,42-1,75)
IL-8 -251A/T	0,72 (95%-CI, 0,41-1,26)	0,82 (95%-CI, 0,45-1,51)	0,96 (95%-CI, 0,75-1,21)	HWE	1,01 (95%-CI, 0,57-1,78)
IL-10 -592C/A	1,99 (95%-CI, 1,33-2,98)	1,93 (95%-CI, 1,08-3,43)	1,58 (95%-CI, 1,20-2,09)	HWE & Stojanovska et al.	1,46 (95%-CI, 1,06-2,01)
IL-10 -819C/T	1,10 (95%-CI, 0,87-1,38)	1,10 (95%-CI, 0,88-1,37)	1,16 (95%-CI, 0,92-1,47)	HWE	1,17 (95%-CI, 0,92-1,49)
IL-10 -1082A/G	0,93 (95%-CI, 0,60-1,44)	1,10 (95%-CI, 0,60-2,01)	0,84 (95%-CI, 0,69-1,01)	HWE	0,90 (95%-CI, 0,64-1,27)
IL-17 -197G/A	1,73 (95%-CI, 0,76-3,92)	1,58 (95%-CI, 0,80-3,15)	1,34 (95%-CI, 0,59-3,06) 2,37(95%-CI, 0,89-6,31)	HWE Saraiva et al.	1,37 (95%-CI, 0,61-3,12) 1,96 (95%-CI, 1,17-3,26)
TNF-α -238G/A	0,52 (95%-CI, 0,24-1,12)	0,49 (95%-CI, 0,39-0,63)	0,87 (95%-CI, 0,60-1,26)	HWE	1,49 (95%-CI, 0,52-4,25)
TNF-α -308G/A	0,97 (95%-CI, 0,75-1,26)	1,28 (95%-CI, 0,93-1,75)	0,92 (95%-CI, 0,68-1,25)	HWE	1,40 (95%-CI, 0,93-2,12)

Tabelle 21: Ergebnisse der Odds Ratio aller Analysen OR=Odds Ratio HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium

Abschließend lässt sich sagen, dass in dieser Metaanalyse verdeutlicht wird, dass Personen mit einem IL-1 β +3954C/T Polymorphismus ein signifikant erhöhtes Risiko besitzen, an Parodontitis zu erkranken. Das gleiche Ergebnis konnte in allen Modellen zu dem IL-10 -592C/A Polymorphismus festgestellt werden.

Bezüglich fünf weiterer Polymorphismen konnten in einzelnen Modellen bzw. der Sensibilitätsanalyse zwar signifikante Werte erzielt werden, jedoch könnte eine weitere Publikation oder der Ausschluss einer Studie dieses Ergebnis direkt verändern. Weiterhin ist das Ergebnis dieser Analysen mit zum Teil nur vier Studien nicht aussagekräftig. Somit zeigen diese Ergebnisse lediglich eine Tendenz an. Der Verdacht kann allerdings erst durch viele weitere Studien bestätigt oder widerlegt werden, da erst so ein relevantes Ergebnis erzielt werden könnte.

In allen anderen Analysen konnte keine signifikante Beeinflussung eines Polymorphismus auf das Parodontitisrisiko nachgewiesen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) - Kurzfassung 2016:14–7.
2. Hellwig E, Klimek J, Attin T. Einführung in die Zahnerhaltung. 6th ed. Köln: Dt. Zahnärzte-Verl., 2013.
3. Gängler P, Arnold WH, eds. Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2010.
4. Rathe F. Teil 1: Nichtchirurgische Parodontaltherapie, 2015. (Accessed April 11, 2017, at http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/parodontologie/story/teil-1-nichtchirurgische-parodontaltherapie__1198.html).
5. Dombrowa S. Parodontitis – ein Blick über den Tellerrand, 2016. (Accessed April 11, 2017, at https://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/parodontologie/story/parodontitis--ein-blick-ueber-den-tellerrand__4457.html).
6. Buchmann R. Patientengerechte Parodontologie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2011.
7. Egger G. Die Akute Entzündung. 1st ed. s.l.: Springer Verlag Wien, 2005.
8. Loo WTY, Fan C-b, Bai L-j, et al. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients. *J Transl Med* 2012;10:1-10.
9. Rateitschak EM, Wolf HF, Rateitschak KH. Parodontologie. 3rd ed. s.l.: Thieme, 2004.
10. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology* 2007;78:475–92.
11. Ujiie Y, Karakida T, Yamakoshi Y, Ohshima T, Gomi K, Oida S. Interleukin-4 released from human gingival fibroblasts reduces osteoclastogenesis. *Arch Oral Biol* 2016;72:187–93.
12. Anovazzi G, Medeiros MCd, Pigossi SC, et al. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis. *PLoS One* 2017;12:1-13.
13. Kara N, Keles GC, Sumer P, et al. Association of the polymorphisms in promoter and intron regions of the interleukin-4 gene with chronic periodontitis in a Turkish population. *Acta Odontol Scand* 2007;65:292–7.

14. Gabriela Teixeira F, Mendonca SA, Menezes Oliveira K, et al. Interleukin-6 c.-174GC Polymorphism and Periodontitis in a Brazilian Population. *Mol Biol Int* 2014;2014:1–8.
15. Schütt S. Immunpathogenese der Parodontitis, 2017. (Accessed April 13, 2017, at <http://www.deguz.de/fachkreise/fachinformationen/parodontitis/immunpathogenese-der-parodontitis.html>).
16. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G, -238 A/G, interleukin-6 -174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40:5191–203.
17. Borilova Linhartova P, Vokurka J, Poskerova H, Fassmann A, Izakovicova Holla L. Haplotype analysis of interleukin-8 gene polymorphisms in chronic and aggressive periodontitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:1–8.
18. Zhang N, Xu Y, Zhang B, et al. Analysis of interleukin-8 gene variants reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for chronic periodontitis in the Han population. *PLoS One* 2014;9:69-75.
19. Pirim Gorgun E, Toker H, Korkmaz EM, Poyraz O. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Braz Oral Res* 2017;31:e12.
20. Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Hum Immunol* 2012;73:753–8.
21. Zacarias JMV, Sippert EA, Tsuneto PY, Visentainer JEL, Oliveira e Silva C de, Sell AM. The Influence of Interleukin 17A and IL17F Polymorphisms on Chronic Periodontitis Disease in Brazilian Patients. *Mediators Inflamm* 2015;2015:1-8.
22. Chaudhari HL, Warad S, Ashok N, Baroudi K, Tarakji B. Association of Interleukin-17 polymorphism (-197G/A) in chronic and localized aggressive periodontitis. *Braz Oral Res* 2016;30:1–7.
23. Schütt S. Bedeutung des TNF- α -Polymorphismus G-308A für die Evaluierung der Entzündungsprädisposition bei Parodontitis und Periimplantitis. Berlin-Potsdam: IMD, 2017. (Accessed April 13, 2017, at <http://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/tnf-alpha-polymorphismus-g-308a-bedeutung-fuer-die-evaluation-der-entzuendungspraedisposition-bei-parodontitis-und-periimplantitis.html>).
24. Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis 2002;(29):28–34.
25. Gonzales JR, Michel J, Rodriguez EL, Herrmann JM, Bodeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2003;111:395–9.

26. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2008;50:151–9.
27. Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvatsi A, Arsenakis M, Konstantinidis A. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2006;33:765–70.
28. Cantore S, Mirgaldi R, Ballini A, et al. Cytokine gene polymorphisms associate with microbiological agents in periodontal disease: our experience. *Int J Med Sci* 2014;11:674–9.
29. Gayathri R, Saadi AV, Bhat KM, Bhat SG, Satyamoorthy K. Allele, genotype, and composite genotype effects of IL-1A +4845 and IL-1B +3954 polymorphisms for chronic periodontitis in an Indian population. *Indian Journal of Dental Research* 2011;22:612-.
30. Gonçalves Lds, Ferreira SMS, Souza CO, Colombo APV. Influence of IL-1 gene polymorphism on the periodontal microbiota of HIV-infected Brazilian individuals. *Braz. oral res.* 2009;23:452–9.
31. Lavu V, Venkatesan V, Venkata Kameswara Subrahmanya Lakkakula B, Venugopal P, Paul SFD, Rao SR. Polymorphic regions in the interleukin-1 gene and susceptibility to chronic periodontitis: a genetic association study. *Genet Test Mol Biomarkers* 2015;19:175–81.
32. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003;30:35–41.
33. Scapoli C, Trombelli L, Mamolini E, Collins A. Linkage disequilibrium analysis of case-control data: an application to generalized aggressive periodontitis. *Genes Immun* 2005;6:44–52.
34. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002;29:882–8.
35. Walker SJ, van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, Di Giovine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1 α and IL-1 β genes in African-American LJP patients and an African-American control population. *Journal of Periodontology* 2000;71:723–8.
36. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Journal of Periodontal Research* 2007;42:23–30.
37. Ricci M, Garoia F, Tabarroni C, et al. Association between genetic risk score and periodontitis onset and progression: a pilot study. *Arch Oral Biol* 2011;56:1499–505.

38. Al-Hebshi, N. N./Shamsan, A.-A. A./Al-Ak'hali, M.S. Interleukin-1 Two-Locus Haplotype Is Strongly Associated with Severe Chronic Periodontitis among Yemenis. *Mol Biol Int* 2012;(5):1–7.
39. Barnea, T.V./Sava, A./Gentimir, C./Goriuc, A./Boișteanu, O./Chelaru, L./Iancu, R.I./Avram, C.A./Acatrinei, D.D./Bogza, E.G./Răducanu, O.C./Cioloca, D.P./Vasincu, D./Costuleanu, M. Genetic polymorphisms of TNFA and IL-1A and generalized aggressive periodontitis. *Romanian Journal of Morphology & Embryology* 2015;56:459–64.
40. Boukourt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, et al. Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Arch Oral Biol* 2015;60:1463–70.
41. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith G. Interleukin-1 β +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998;(25):781–5.
42. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:430–6.
43. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Ollier WER. Investigation of the interleukin-1 gene cluster polymorphisms in Jordanian patients with chronic and aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol* 2011;56:269–76.
44. Kiani Z, Tavakkol-Afshari J, Hojjat H, et al. Polymorphism of IL-1 α (-889) Gene and Its Association with Aggressive Periodontitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2009;8:95–8.
45. Laine ML, Farré MA, Garcia-Gonzales MA, et al. Polymorphisms of the Interleukin-1 Gene Family, Oral Microbial Pathogens, and Smoking in Adult Periodontitis. *Journal of Dental Research* 2001;8:1695–9.
46. Maria de Freitas N, Imbronito AV, Neves AC, Nunes FD, Pustiglioni FE, Lotufo RFM. Analysis of IL-1A(-889) and TNFA(-308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis. *Eur Cytokine Netw* 2007;18:142–7.
47. Puri K, Chhokra M, Dodwad V, Puri N. Association of interleukin-1 α (-889) gene polymorphism in patients with generalized aggressive and chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2015;12:76–82.
48. Scapoli L, Girardi A, Palmieri A, et al. IL6 and IL10 are genetic susceptibility factors of periodontal disease. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:S197-201.
49. Schulz S, Stein JM, Altermann W, et al. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-1 gene cluster and subgingival colonization with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with aggressive periodontitis. *Hum Immunol* 2011;72:940–6.

50. Shibani K, Shhab R, Khattab R. Analysis of IL-1alpha(-889) and IL-1B(+3953) Gene Polymorphism in Syrian Patients with Aggressive Periodontitis: A Pilot Study. *ISRN Dent* 2011;2011:1-5.
51. Atanasovska-Stojanovska A, Popovska M, Trajkov D, Spiroski M. IL1 cluster gene polymorphisms in macedonian patients with chronic periodontitis. *BLL* 2013;114:380–5.
52. Tervonen T, Raunio T, Knuutila M, Karttunen R. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2007;34:377–83.
53. Trevilatto PC, Souza Pardo AP de, Scarel-Caminaga RM, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Arch Oral Biol* 2011;56:54–62.
54. Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:823–7.
55. Deng J-S, Qin P, Li X-X, Du Y-H. Association between interleukin-1beta C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol* 2013;74:371–8.
56. Hu Y-Y, Liu J-H, Jiang G-B, Yuan R-X, Niu Y-M, Shen M. Association between Interleukin-1beta Gene -511CT/+3954CT Polymorphisms and Aggressive Periodontitis Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015;21:1617–24.
57. Ma L, Chu W-M, Zhu J, Wu Y-N, Wang Z-L. Interleukin-1beta (3953/4) C--T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis in Asians: evidence from a meta-analysis of 20 case-control studies. *Arch Med Sci* 2015;11:267–73.
58. Auerkari E, Suhartono A, Djamal N, et al. CRP and IL-1B Gene Polymorphisms and CRP in Blood in Periodontal Disease. *Open Dent J* 2013;7:88–93.
59. Medonca SA, Teixeira FG, Oliveira KM, et al. Study of the association between the interleukin-1 β c.3954C>T polymorphism and periodontitis in a population sample from Bahia, Brazil. *Contemporary Clinical Dentistry* 2015;6:176–82.
60. Amirisetty R, Patel RP, Das S, Saraf J, Jyothy A, Munshi A. Interleukin 1beta (+3954, -511 and -31) polymorphism in chronic periodontitis patients from North India. *Acta Odontol Scand* 2015;73:343–7.
61. Ayazi G, Pirayesh M, Yari K. Analysis of interleukin-1beta gene polymorphism and its association with generalized aggressive periodontitis disease. *DNA Cell Biol* 2013;32:409–13.
62. Baldini A, Nota A, Fanti E, Martelli FS, Ottomano C, Lippi G. Association between periodontal disease and Interleukin-1 β +3953 and vitamin D receptor Taq1 genetic polymorphisms in an Italian caucasian population. *Annali di Stomatologia* 2013;4:191–5.

- 63.** Ebadian, A.R./Radvar, M./Afshari, J.T./Sargolzaee, N./Brook, A./Ganjali, R./Tamizi, M./Arab, H.R. Gene Polymorphisms of TNF- α and IL-1 β Are Not Associated with Generalized Aggressive Periodontitis in an Iranian Subpopulation. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;12:345–51.
- 64.** Ferreira SB JR, Trombone APF, Repeke CE, et al. An interleukin-1beta (IL-1beta) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL-1beta in diseased periodontal tissues. *Infect Immun* 2008;76:3725–34.
- 65.** Galbraith Gilian M.P., Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:705–9.
- 66.** Garlet GP, Trombone APF, Menezes R, et al. The use of chronic gingivitis as reference status increases the power and odds of periodontitis genetic studies: a proposal based in the exposure concept and clearer resistance and susceptibility phenotypes definition. *J Clin Periodontol* 2012;39:323–32.
- 67.** Isaza-Guzman DM, Hernandez-Viana M, Bonilla-Leon DM, Hurtado-Cadavid MC, Tobon-Arroyave SI. Determination of NLRP3 (rs4612666) and IL-1B (rs1143634) genetic polymorphisms in periodontally diseased and healthy subjects. *Arch Oral Biol* 2016;65:44–51.
- 68.** Masamatti SS, Kumar A, Baron TKA, Mehta DS, Bhat K. Evaluation of interleukin-1B (+3954) gene polymorphism in patients with chronic and aggressive periodontitis: A genetic association study. *Contemporary Clinical Dentistry* 2012;3:144–9.
- 69.** Moreira PR, Sa AR de, Xavier GM, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *Journal of Periodontal Research* 2005;40:306–11.
- 70.** Parkhill JM, Hennig BJW, Chapple ILC, Heasman PA, Taylor JJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27:682–9.
- 71.** Ribeiro MSN, Pacheco, Renata, B. A., Fischer RG, Macedo JM. Interaction of IL1B and IL1RN polymorphisms, smoking habit, gender, and ethnicity with aggressive and chronic periodontitis susceptibility. *Contemporary Clinical Dentistry* 2016;7:349–56.
- 72.** Sharma N, Joseph R, Arun R, Chandni R, Srinivas KL, Banerjee M. Cytokine gene polymorphism (interleukin-1beta +3954, Interleukin-6 -597/-174 and tumor necrosis factor-alpha -308) in chronic periodontitis with and without type 2 diabetes mellitus. *Indian J Dent Res* 2014;25:375–80.
- 73.** Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2003;30:524–31.

- 74.** Zeng X-T, Liu D-Y, Kwong JSW, Leng W-D, Xia L-Y, Mao M. Meta-Analysis of Association Between Interleukin-1beta C-511T Polymorphism and Chronic Periodontitis Susceptibility. *Journal of Periodontology* 2015;86:812–9.
- 75.** Ianni M, Bruzzesi G, Pugliese D, et al. Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis. *Immun Ageing* 2013;10:39.
- 76.** Gonzales JR, Kobayashi T, Michel J, Mann M, Yoshie H, Meyle J. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31:384–9.
- 77.** Hooshmand B, Hajilooi M, Rafiei A, Mani-Kashani KH, Ghasemi R. Interleukin-4 (C-590T) and interferon-gamma (G5644A) gene polymorphisms in patients with periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2008;43:111–5.
- 78.** Anovazzi G, Kim YJ, Viana AC, et al. Polymorphisms and haplotypes in the interleukin-4 gene are associated with chronic periodontitis in a Brazilian population. *Journal of Periodontology* 2009;81:392–402.
- 79.** Gonzales JR, Mann M, Stelzig J, Bodeker RH, Meyle J. Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:473–9.
- 80.** Holla LI, Fassmann A, Augustin P, Halabala T, Znojil V, Vanek J. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population. *Journal of Periodontology* 2008;79:1927–33.
- 81.** Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SRP. Investigation of IL4 gene polymorphism in individuals with different levels of chronic periodontitis in a Brazilian population. *J Clin Periodontol* 2003;30:341–5.
- 82.** Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Nares S, Angelov N, Spiroski M. IL4 gene polymorphisms and their relation to periodontal disease in a Macedonian population. *Hum Immunol* 2011;72:446–50.
- 83.** Shao M-y, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:920–7.
- 84.** Nibali L, D'Aiuto F, Donos N, et al. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* 2009;45:50–4.
- 85.** Stefani FA, Viana MB, Dupim AC, et al. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. *Immunobiology* 2013;218:1012–7.
- 86.** Babel N, Cherepnev G, Babel D, et al. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 2006;77:1978–83.

- 87.** Costa AM, Guimaraes MCM, Souza ER de, Nobrega OT, Bezerra ACB. Interleukin-6 (G-174C) and tumour necrosis factor-alpha (G-308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology* 2010;27:70–5.
- 88.** Fan WH, Liu DL, Xiao LM, Xie CJ, Sun SY, Zhang JC. Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population? *Oral Dis* 2011;17:270–6.
- 89.** Franch-Chillida F, Nibali L, Madden I, Donos N, Brett P. Association between interleukin-6 polymorphisms and periodontitis in Indian non-smokers. *J Clin Periodontol* 2010;37:137–44.
- 90.** Kalburgi NB, Bhatia A, Bilichodmath S, Patil SR, Mangalekar SB, Bhat K. Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Indian patients with chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2010;52:431–7.
- 91.** Kavitha L, Vijayshree Priyadarshini J, Sivapathasundharam B. Association among interleukin-6 gene polymorphisms, type 2 diabetes mellitus, and chronic periodontitis: a pilot study. *J Investig Clin Dent* 2016;0:1–8.
- 92.** Moreira PR, Lima PMA, Sathler KOB, et al. Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clin Exp Immunol* 2007;148:119–26.
- 93.** Nibali L, Griffiths GS, Donos N, et al. Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:193–8.
- 94.** Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito RB de, Souza AP de, Line SRP. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol* 2003;30:438–42.
- 95.** Xiao LM, Yan YX, Xie CJ, et al. Association among interleukin-6 gene polymorphism, diabetes and periodontitis in a Chinese population. *Oral Dis* 2009;15:547–53.
- 96.** Komatsu Y, Tai H, Galicia JC, et al. Interleukin-6 (IL-6)--373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level. *Tissue Antigens* 2005;65:110–4.
- 97.** Zhang H-Y, Feng L, Wu H, Xie X-D. The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. *Oral Dis* 2014;20:69–75.
- 98.** Scarel-Caminaga RM, Kim YJ, Viana AC, et al. Haplotypes in the interleukin 8 gene and their association with chronic periodontitis susceptibility. *Biochem Genet* 2011;49:292–302.
- 99.** Houshmand B, Hajilooi M, Rafiei A, Bidgoli M, Soheilifar S. Evaluation of IL-8 gene polymorphisms in patients with periodontitis in Hamedan, Iran. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:427–32.

- 100.** Li G, Yue Y, Tian Y, et al. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population. *Cytokine* 2012;60:552–60.
- 101.** Andia DC, Oliveira NFP de, Letra AM, Nociti FH JR, Line SRP, Souza AP de. Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 2011;82:893–9.
- 102.** Andia DC, Letra A, Casarin RCV, Casati MZ, Line SRP, Souza AP de. Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol* 2013;58:211–7.
- 103.** Khosropanah H, Sarvestani EK, Mahmoodi A, Golshah M. Association of IL-8 (-251 A/T) Gene Polymorphism with Clinical Parameters and Chronic Periodontitis. *Journal of Dentistry* 2013;10:312–8.
- 104.** Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, Xu Y. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine* 2012;60:47–54.
- 105.** Albuquerque CM, Cortinhas AJ, Morinha FJ, Leitao JC, Viegas CA, Bastos EM. Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:9319–29.
- 106.** Hu K-F, Huang K-C, Ho Y-P, et al. Interleukin-10 (-592 C/A) and interleukin-12B (+16974 A/C) gene polymorphisms and the interleukin-10 ATA haplotype are associated with periodontitis in a Taiwanese population. *Journal of Periodontal Research* 2009;44:378–85.
- 107.** Jaradat SM, Ababneh KT, Jaradat SA, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis. *Oral Dis* 2012;18:271–9.
- 108.** Reichert S, Machulla HKG, Klapproth J, et al. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2008;43:40–7.
- 109.** Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LEA, Line SRP. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31:443–8.
- 110.** Silveira VRS, Pigossi SC, Scarel-Caminaga RM, Cirelli JA, Rego R, Nogueira NAP. Analysis of polymorphisms in Interleukin 10, NOS2A, and ESR2 genes in chronic and aggressive periodontitis. *Braz Oral Res* 2016;30:1-11.
- 111.** Chambrone L, Ascarza A, Guerrero M, et al. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis. *Med Oral* 2014:e569-e573.

- 112.** Hannum R, Godoy FR, da Cruz AS, et al. Lack of association between IL-10 -1082G/A polymorphism and chronic periodontal disease in adults. *Genet Mol Res* 2015;14:17828–33.
- 113.** Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. TNFA and IL10 gene polymorphisms are not associated with periodontitis in Brazilians. *Open Dent J* 2009;3:184–90.
- 114.** Berglundh T, Donati M, Hahn-Zoric M, Hanson L-A, Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol* 2003;30:249–54.
- 115.** Mellati, E./Arab, H.R./Tavakkol-Afshari, J./Ebadian, A.R./Radvar, M. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis. *Med Sci Monit* 2007;13:CR510-514.
- 116.** Correa JD, Madeira MFM, Resende RG, et al. Association between polymorphisms in interleukin-17A and -17F genes and chronic periodontal disease. *Mediators Inflamm* 2012;2012:1–9.
- 117.** Borilova Linhartova P, Kastovsky J, Lucanova S, et al. Interleukin-17A Gene Variability in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: Its Correlation with IL-17 Levels and the Occurrence of Periodontopathic Bacteria. *Mediators Inflamm* 2016;2016:1–9.
- 118.** Saraiva AM, Alves e Silva MRM, Correia Silva JdF, et al. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol* 2013;74:207–14.
- 119.** Schulz S, Machulla HKG, Altermann W, et al. Genetic markers of tumour necrosis factor alpha in aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:493–500.
- 120.** Yang W, Jia Y, Wu H. Four tumor necrosis factor alpha genes polymorphisms and periodontitis risk in a Chinese population. *Hum Immunol* 2013;74:1684–7.
- 121.** Fassmann A, Holla LI, Buckova D, Vasku A, Znojil V, Vanek J. Polymorphisms in the +252(A/G) lymphotoxin-alpha and the -308(A/G) tumor necrosis factor-alpha genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population. *Journal of Periodontal Research* 2003;38:394–9.
- 122.** Folwaczny M, Glas J, Torok H-P, Mende M, Folwaczny C. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004;31:449–53.
- 123.** Menezes NGd, Colombo APV. Lack of association between the TNF- α -308 (G/A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians. *Braz. oral res.* 2008;22:322–7.
- 124.** Pérez C, Gonzales FE, Pavez V, et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis. *Eur Cytokine Netw* 2004;15:364–70.

- 125.** Trombone APF, Cardoso CR, Repeke CE, et al. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A single nucleotide polymorphism and red-complex periodontopathogens are independently associated with increased levels of tumor necrosis factor-alpha in diseased periodontal tissues. *Journal of Periodontal Research* 2009;44:598–608.
- 126.** Ozer Yucel O, Berker E, Mesci L, Eratalay K, Tepe E, Tezcan I. Analysis of TNF-alpha (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF-alpha levels in aggressive and chronic periodontitis: A preliminary report. *Cytokine* 2015;72:173–7.
- 127.** Meisel P, Kocher T. Photodynamische Therapie in der Parodontologie. *Gemeinsame Wissenschaftliche Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie* 2014.
- 128.** Altmann S, Madani E-M. *Z wie Zähne, Was Zähne uns verraten ; wofür Zähne stehen ; warum weiß nicht gleich gesund ist.* Wien: Maudrich, 2016. 1190 p.
- 129.** Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol* 2008;35:754–67.
- 130.** Yan Y, Weng H, Shen Z-H, Wu L, Zeng X-T. Association between interleukin-4 gene -590 c/t, -33 c/t, and 70-base-pair polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Journal of Periodontology* 2014;85:e354-62.
- 131.** Zhu J, Guo B, Fu M, et al. Interleukin-6-174G/C Polymorphism Contributes to Periodontitis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis of 21 Case-Control Studies. *Dis Markers* 2016:1–12.
- 132.** Chen X, Huang J, Zhong L, Ding C. Quantitative assessment of the associations between interleukin-8 polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Journal of Periodontology* 2015;86:292–300.
- 133.** Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF-alpha gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol* 2014;41:748–59.
- 134.** Wei X-M, Chen Y-J, Wu L, Cui L-J, Hu D-W, Zeng X-T. Tumor necrosis factor-alpha G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. *Sci Rep* 2016;6:1–8.

7 Anhang

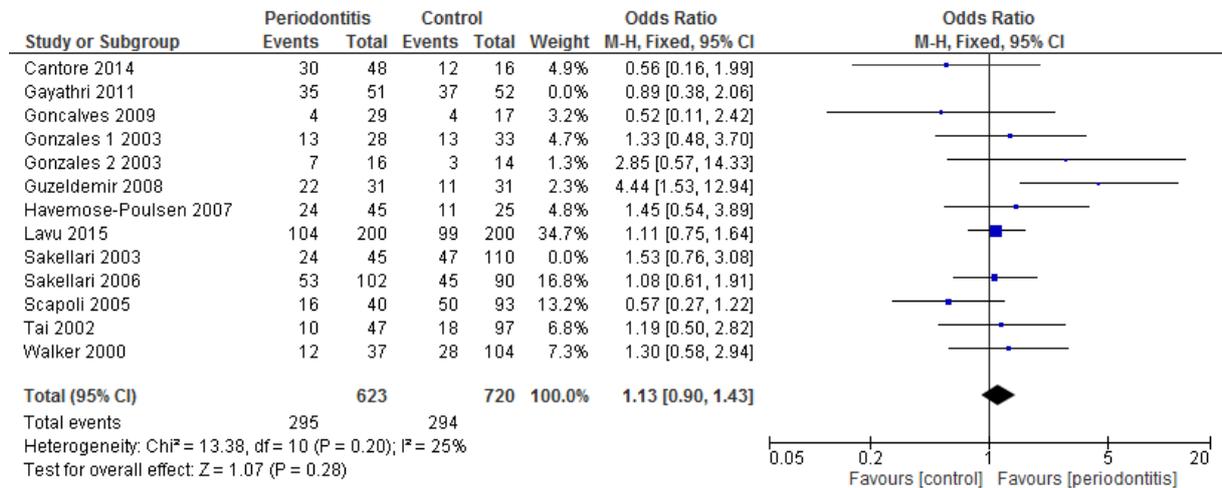


Abbildung 85: Sensitivitätsanalyse zum IL-1α +4845G/T Polymorphismus (TT+GT vs. GG)

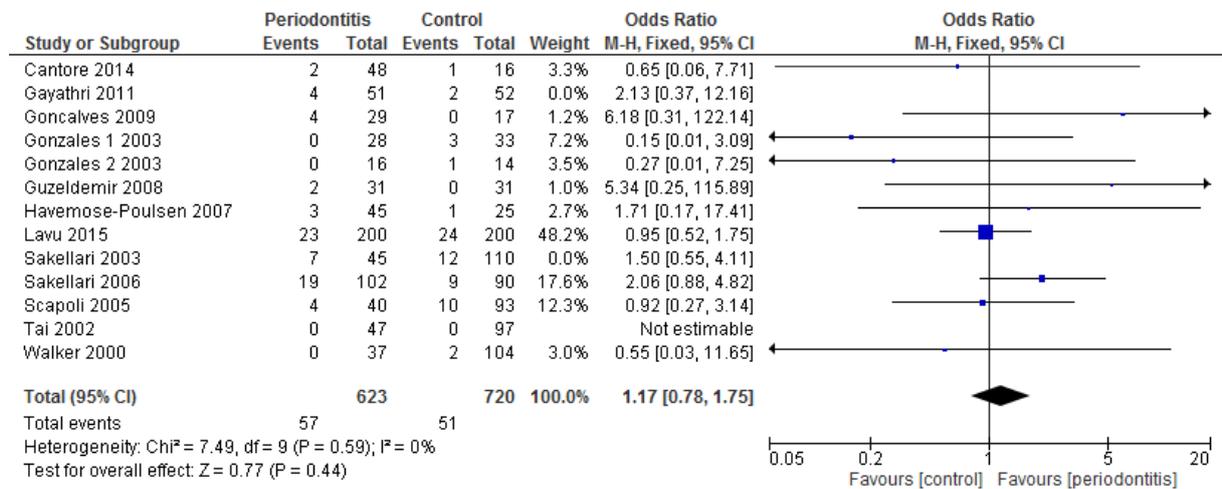


Abbildung 86: Sensitivitätsanalyse zum IL-1α +4845G/T Polymorphismus (TT vs. GT+GG)

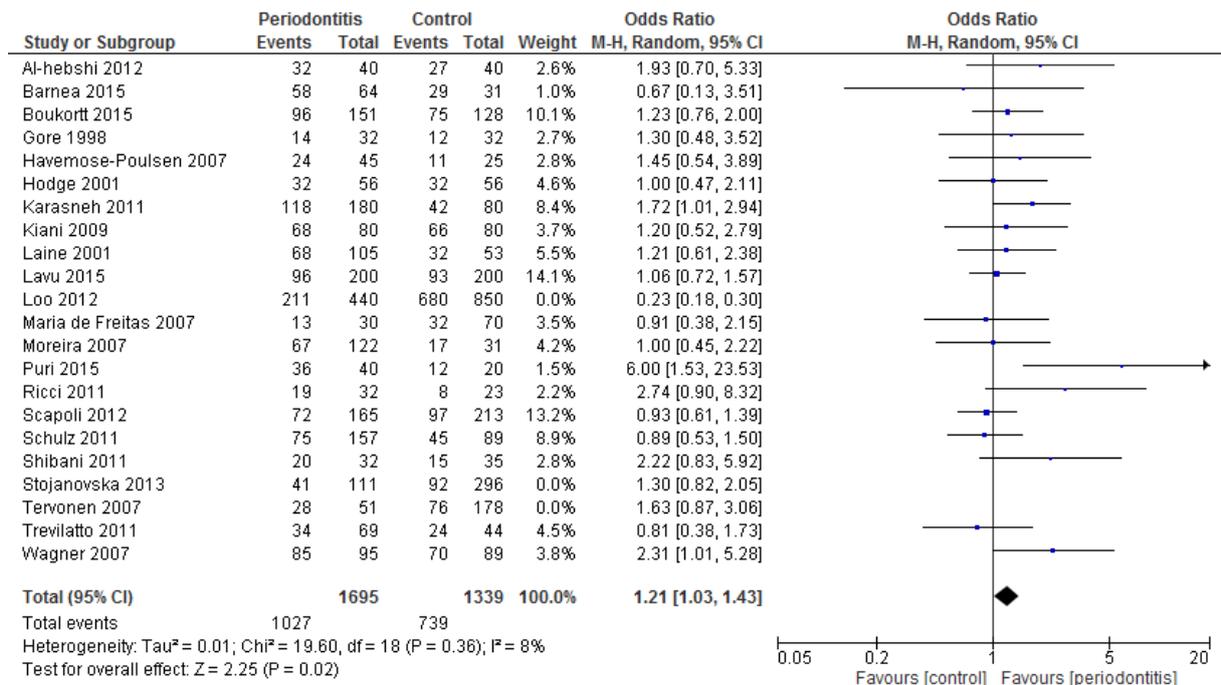


Abbildung 87: Sensitivitätsanalyse zum IL-1α -889C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

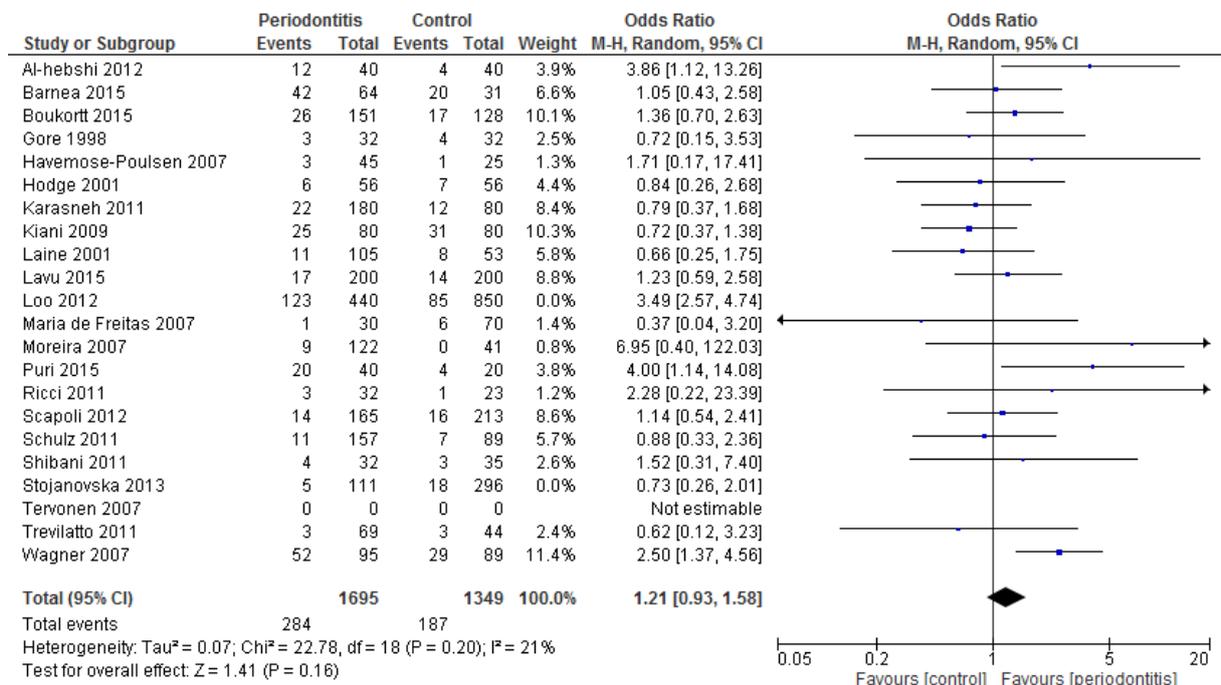


Abbildung 88: Sensitivitätsanalyse zum IL-1α -889C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

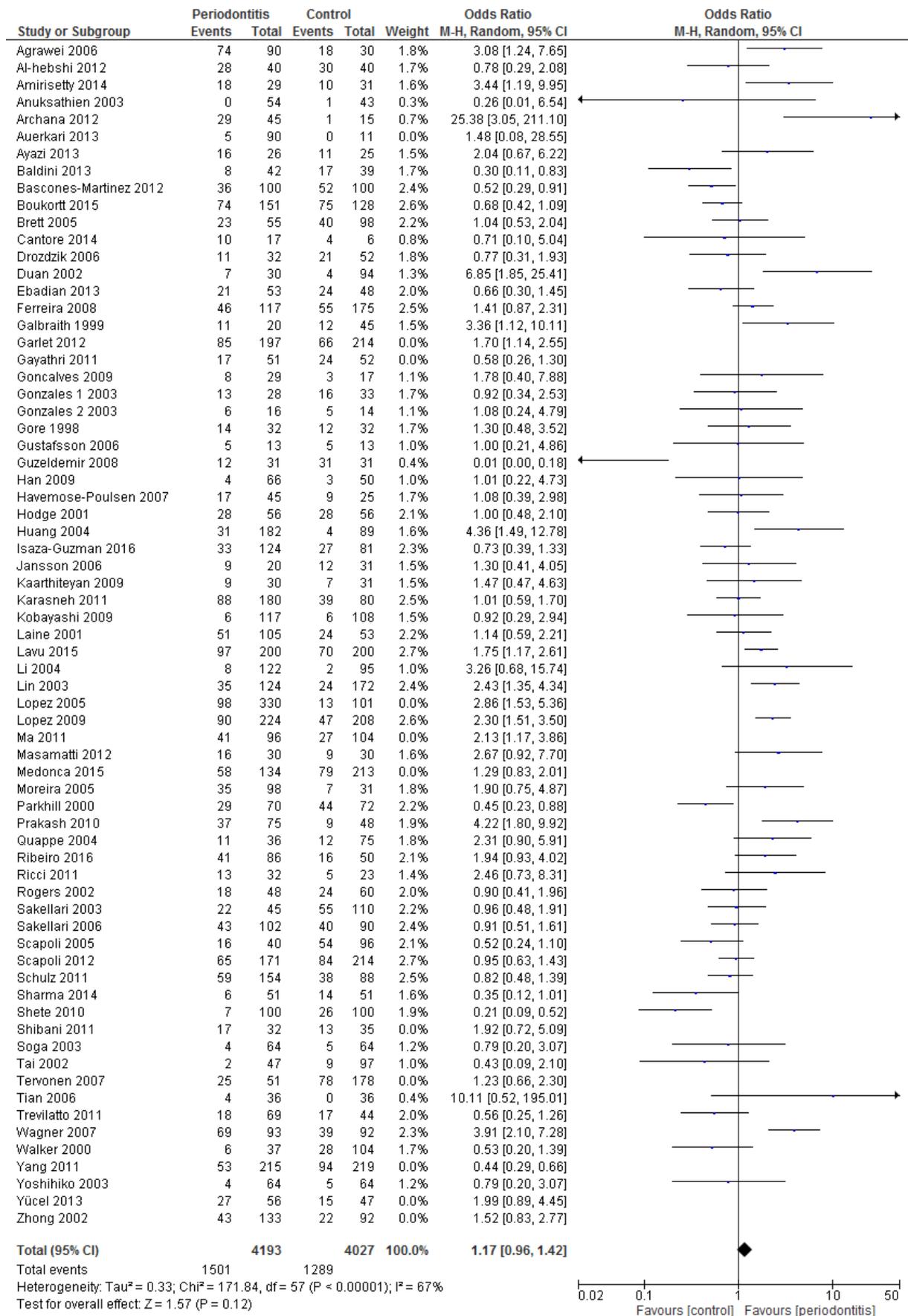


Abbildung 89: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

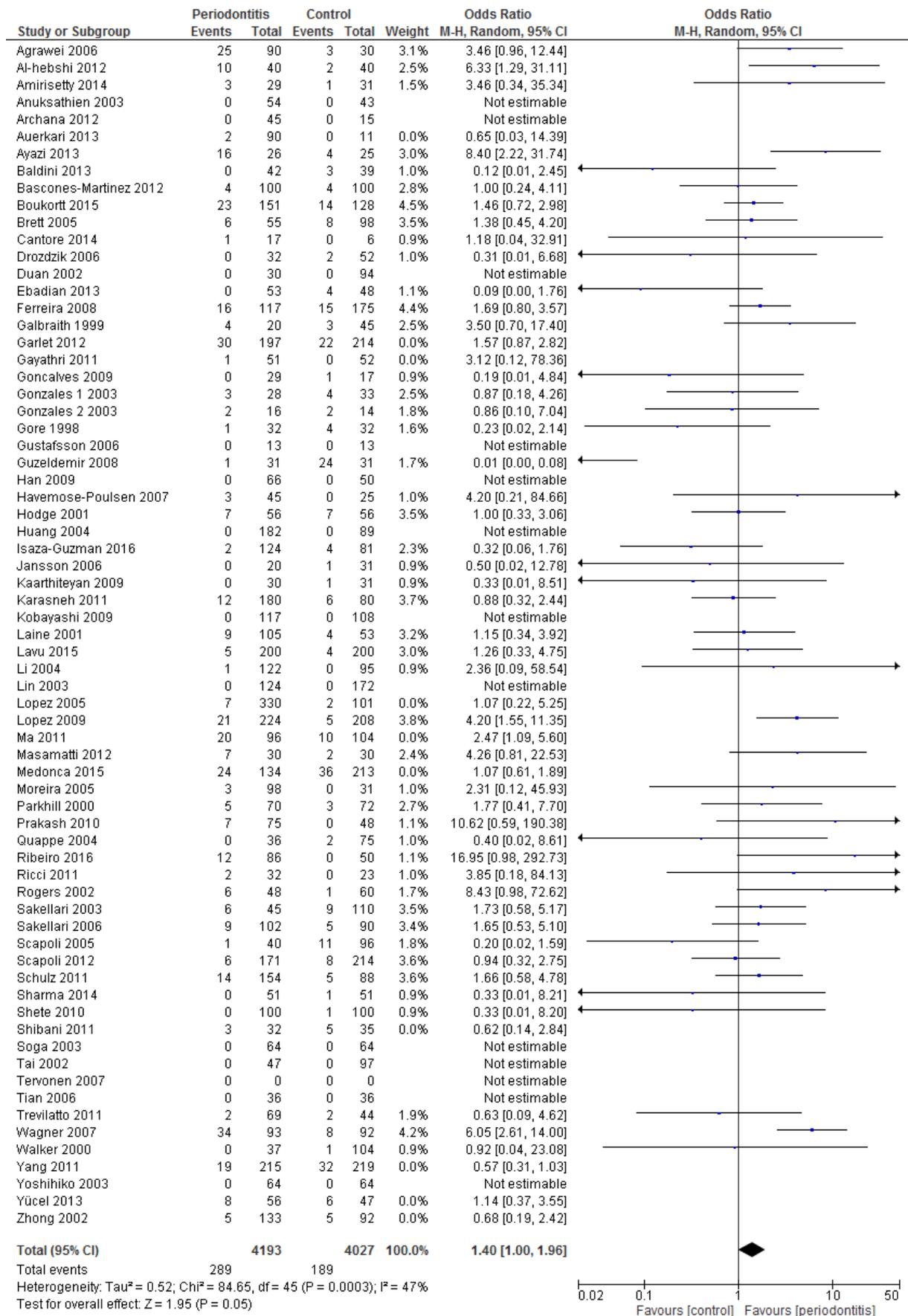


Abbildung 90: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

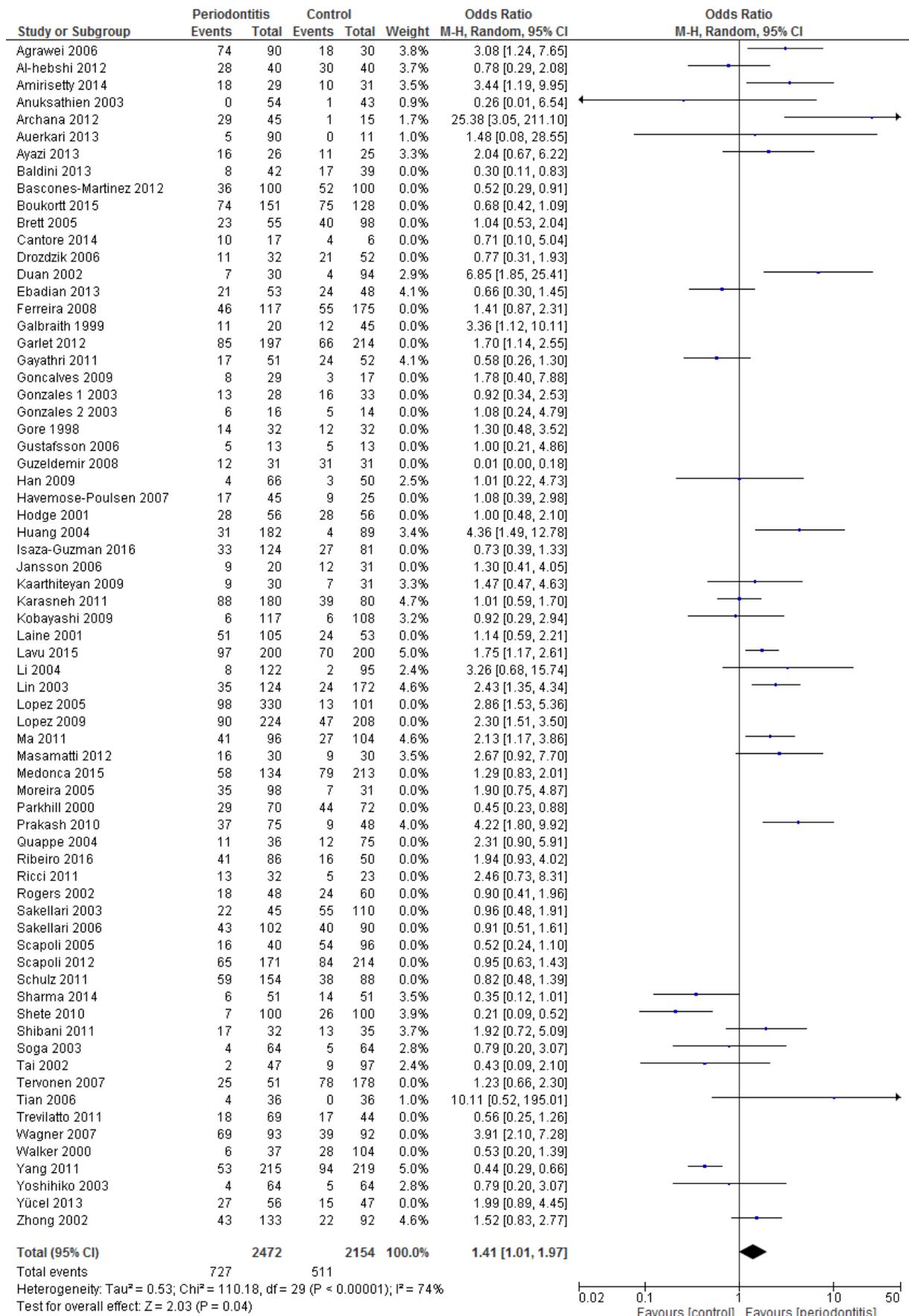


Abbildung 91: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC) Asien

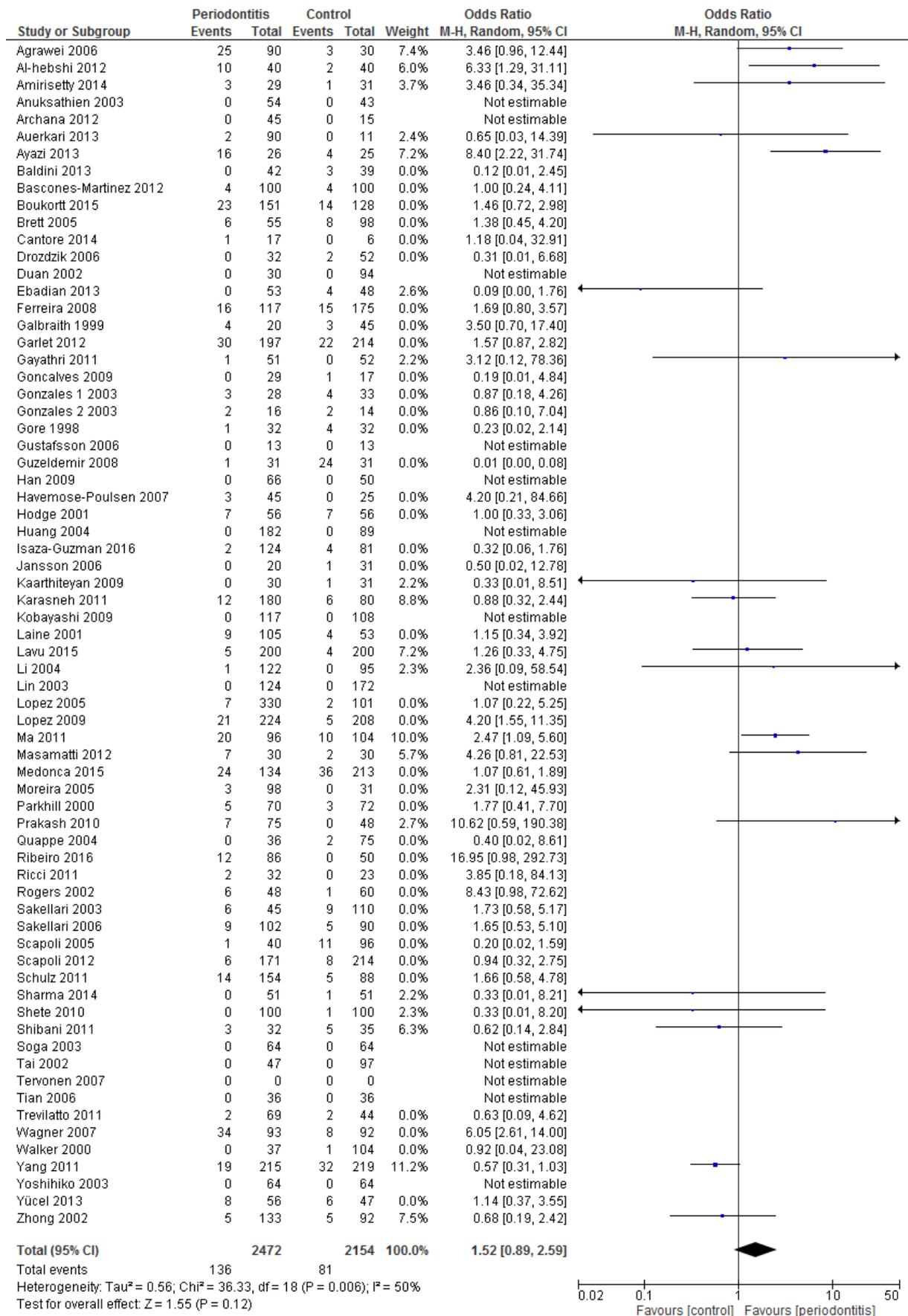


Abbildung 92: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC) Asien

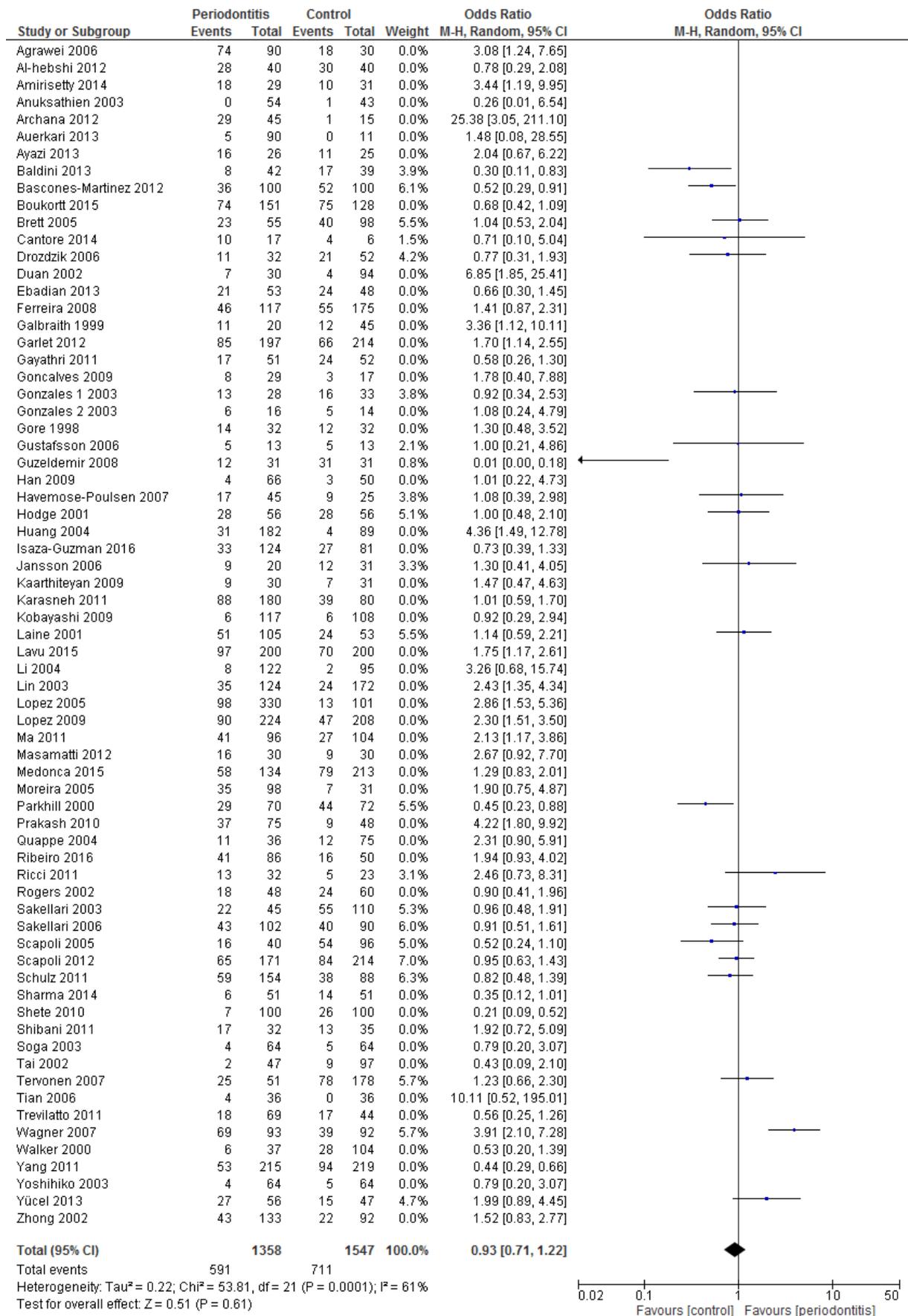


Abbildung 93: Sensitivitätsanalyse zum IL-1β +3954C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC) Europa

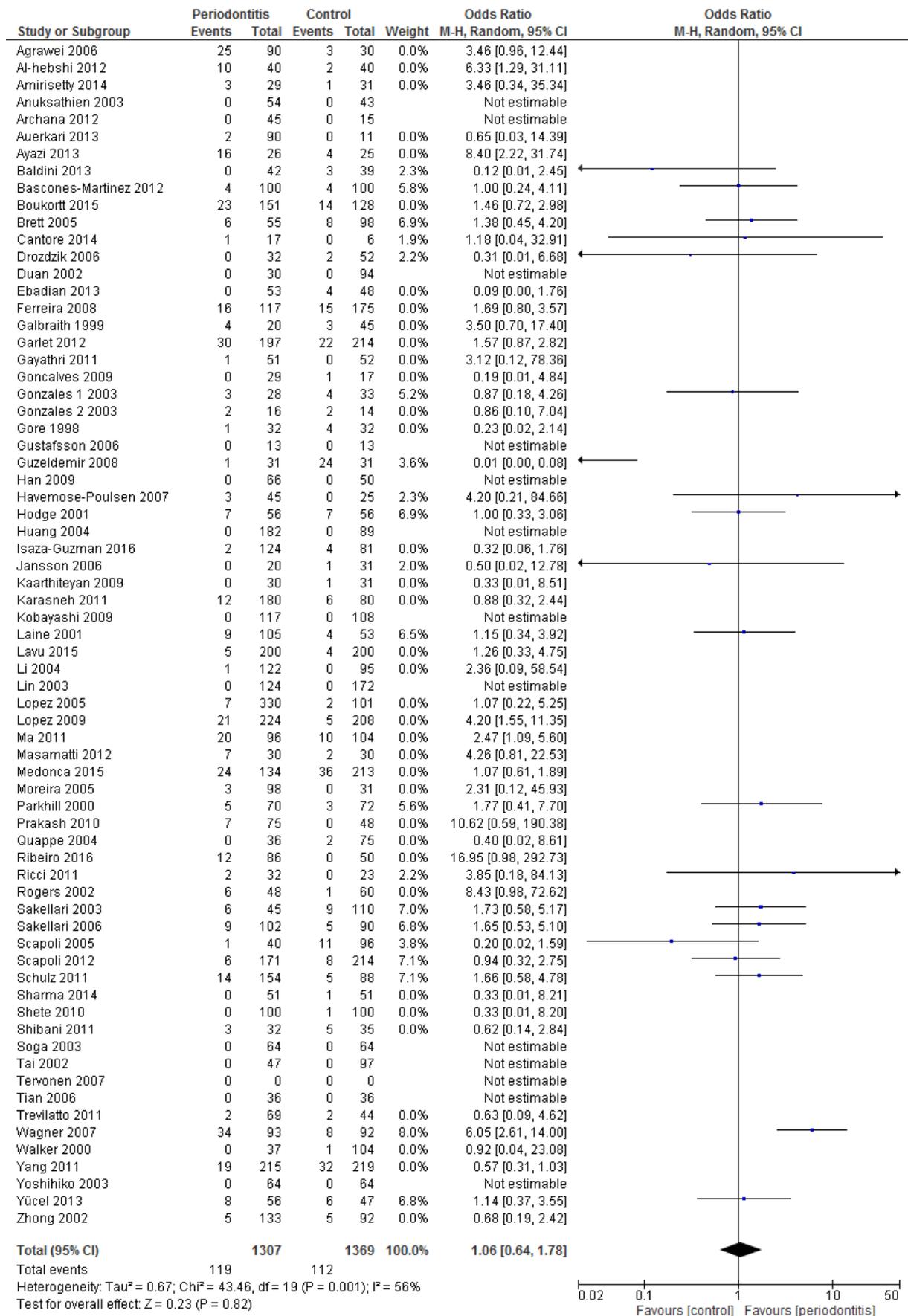


Abbildung 94: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC) Europa

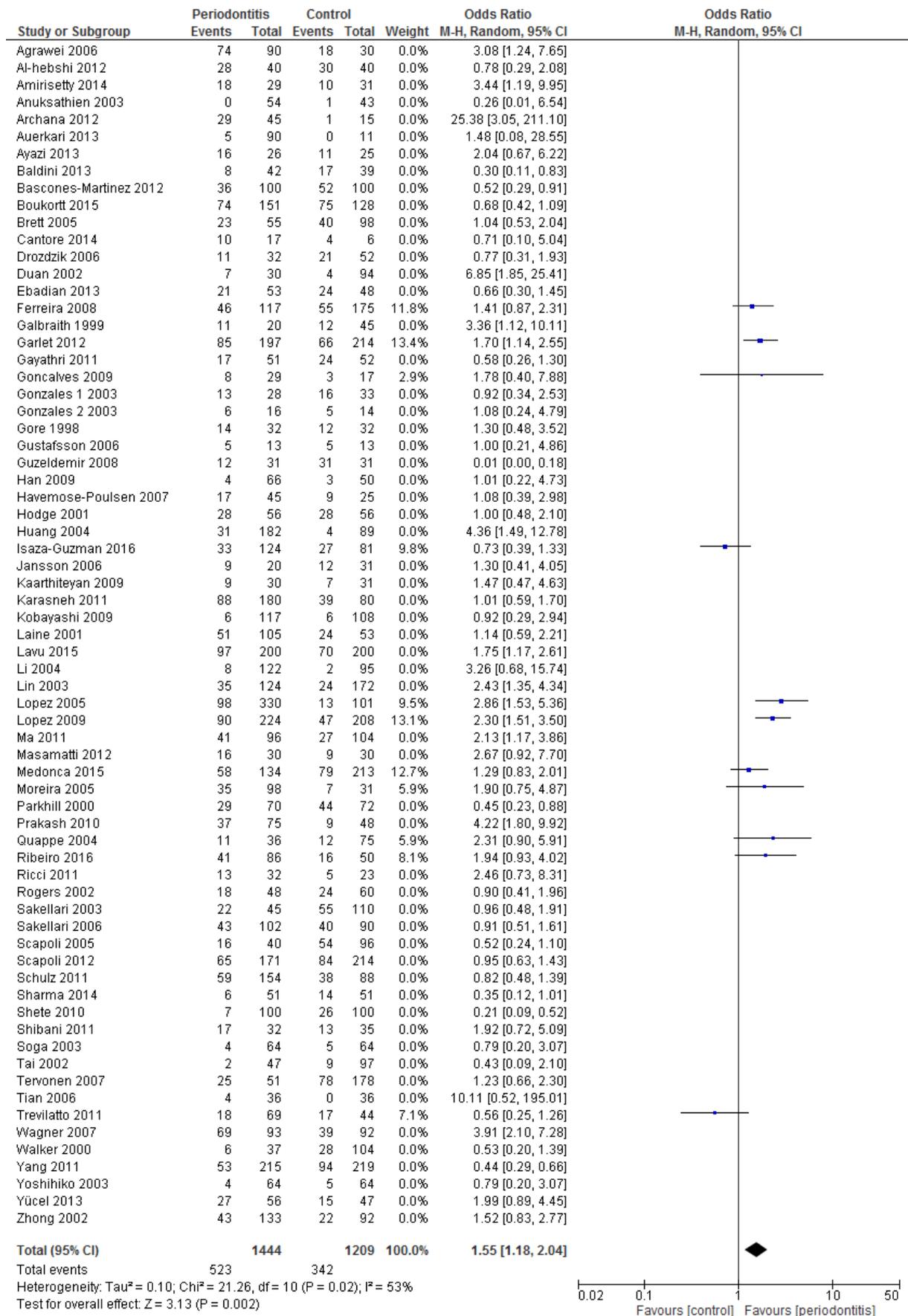


Abbildung 95: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β +3954C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC) Südamerika

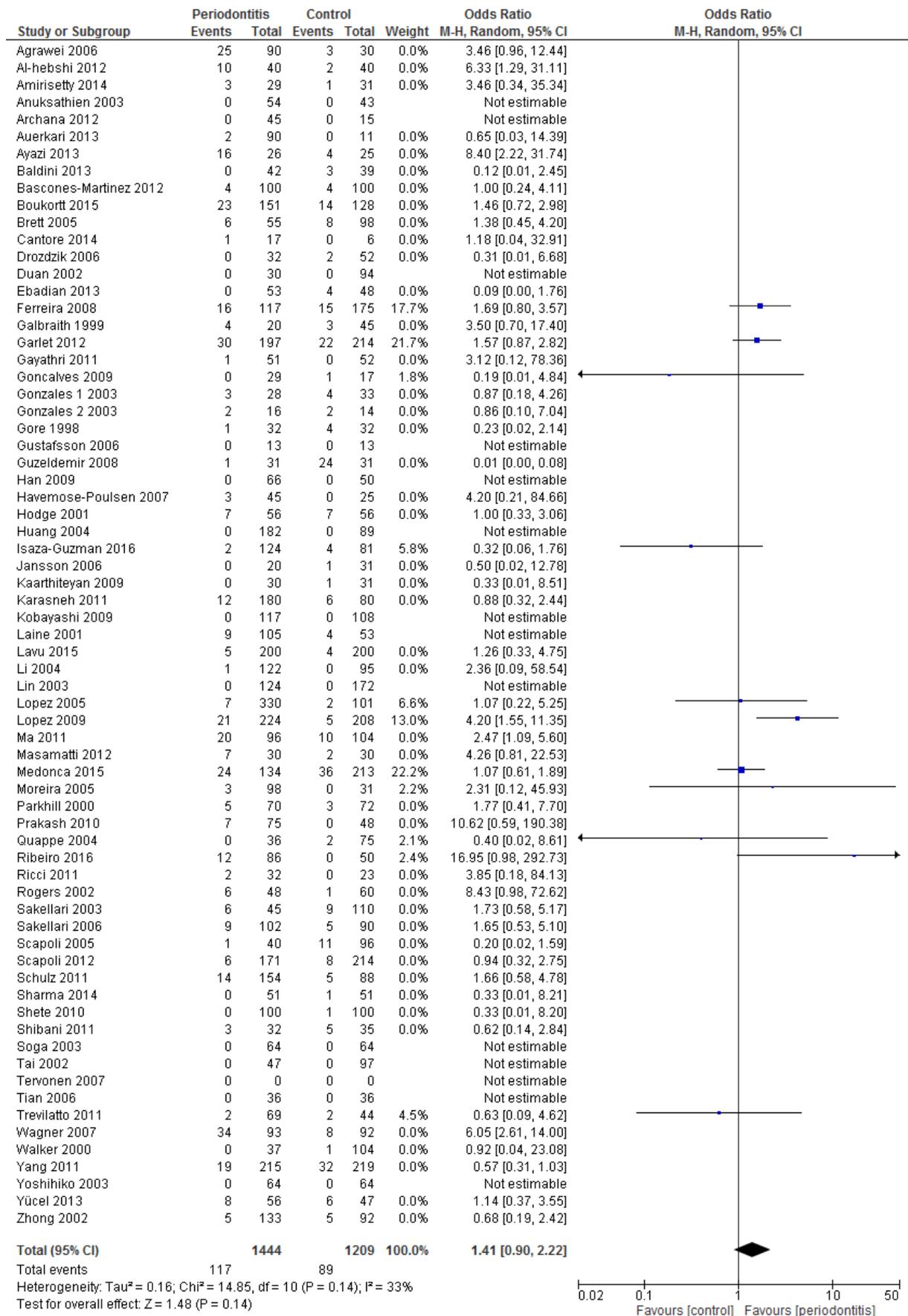


Abbildung 96: Sensitivitätsanalyse zum IL-1β +3954C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC) Südamerika

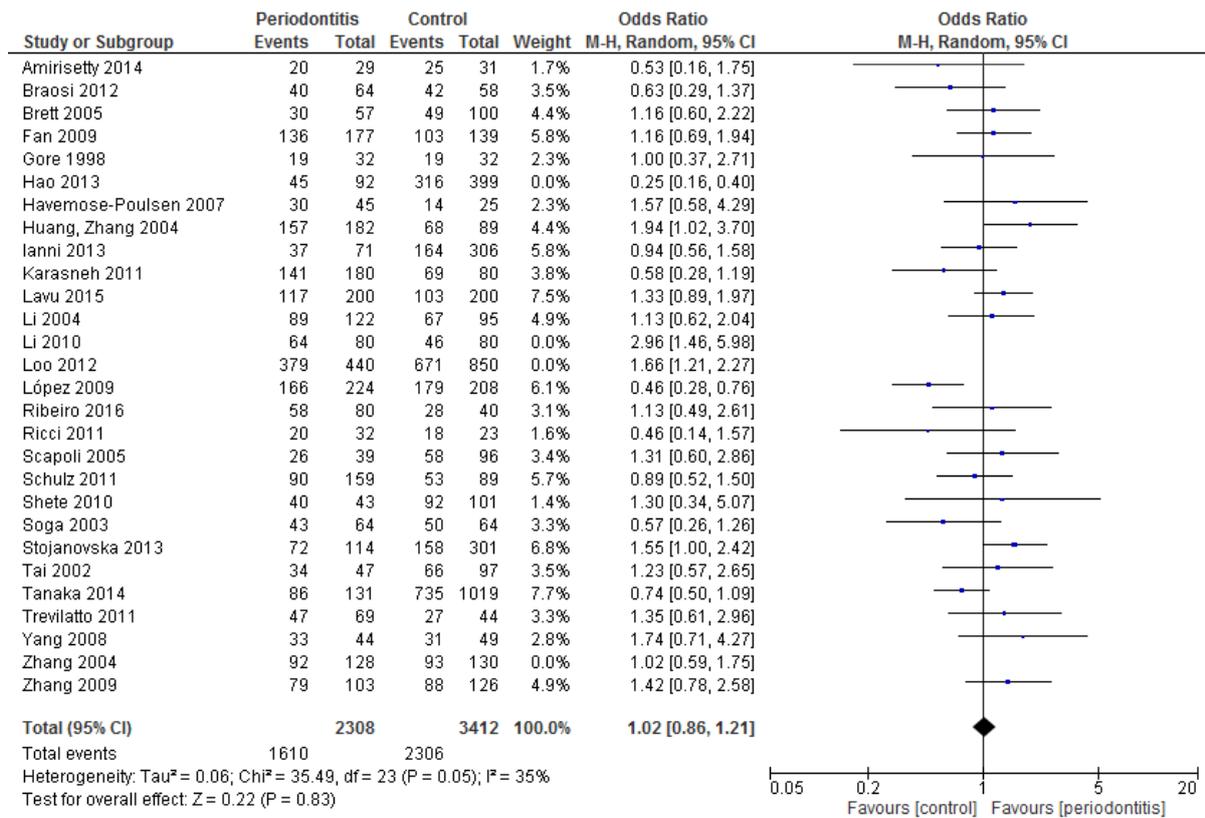


Abbildung 97: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

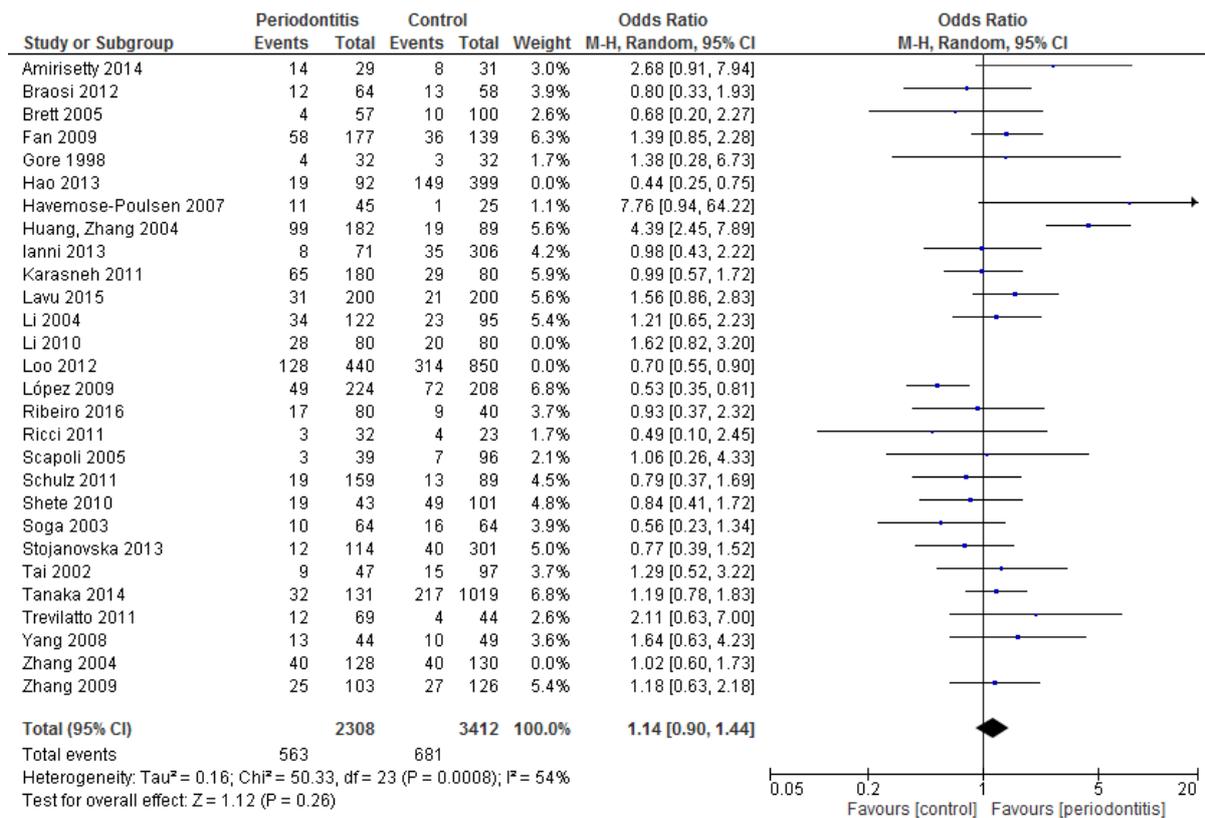


Abbildung 98: Sensitivitätsanalyse zum IL-1 β -511C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

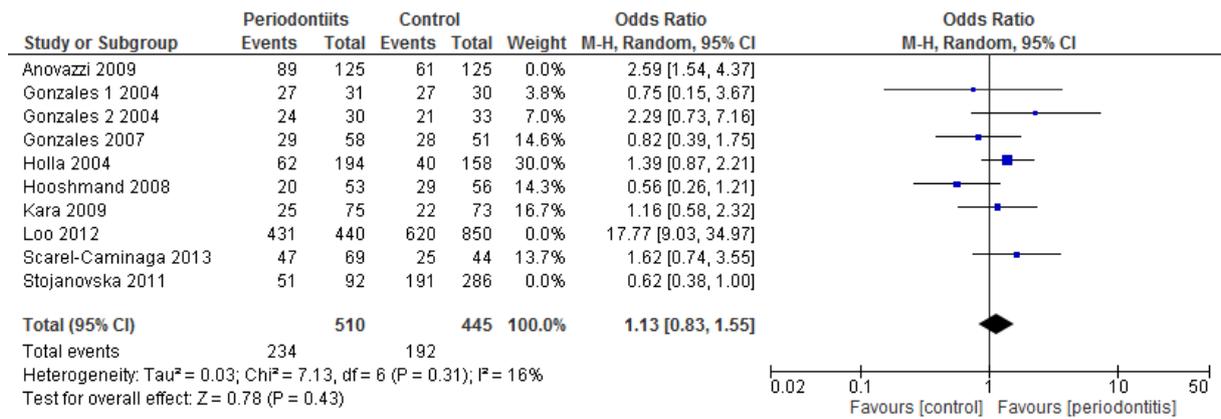


Abbildung 99: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

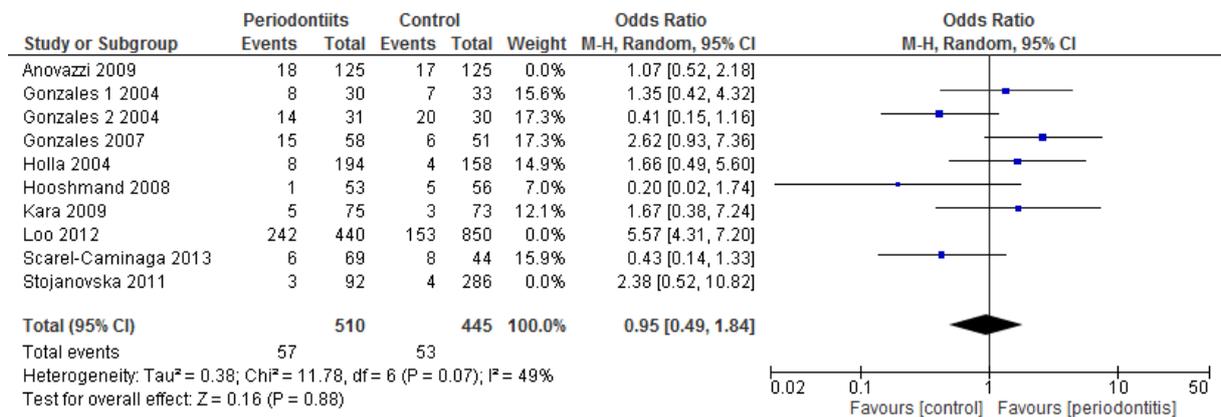


Abbildung 100: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

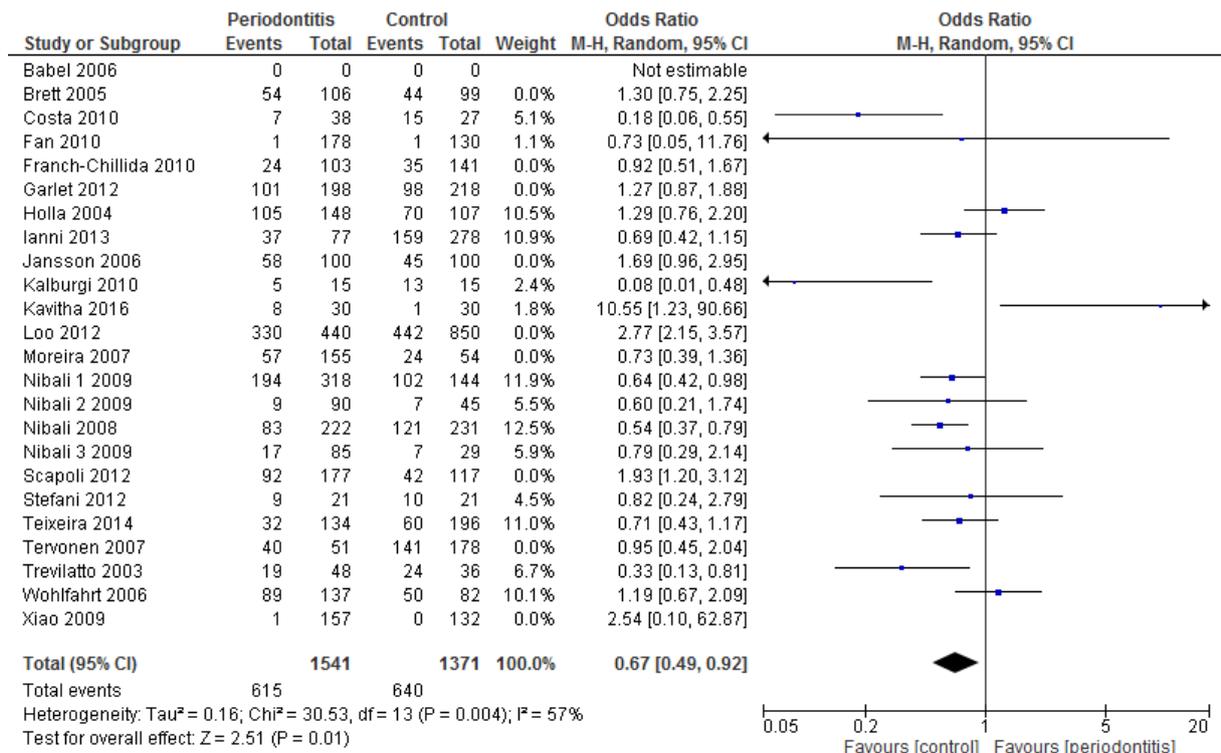


Abbildung 101: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

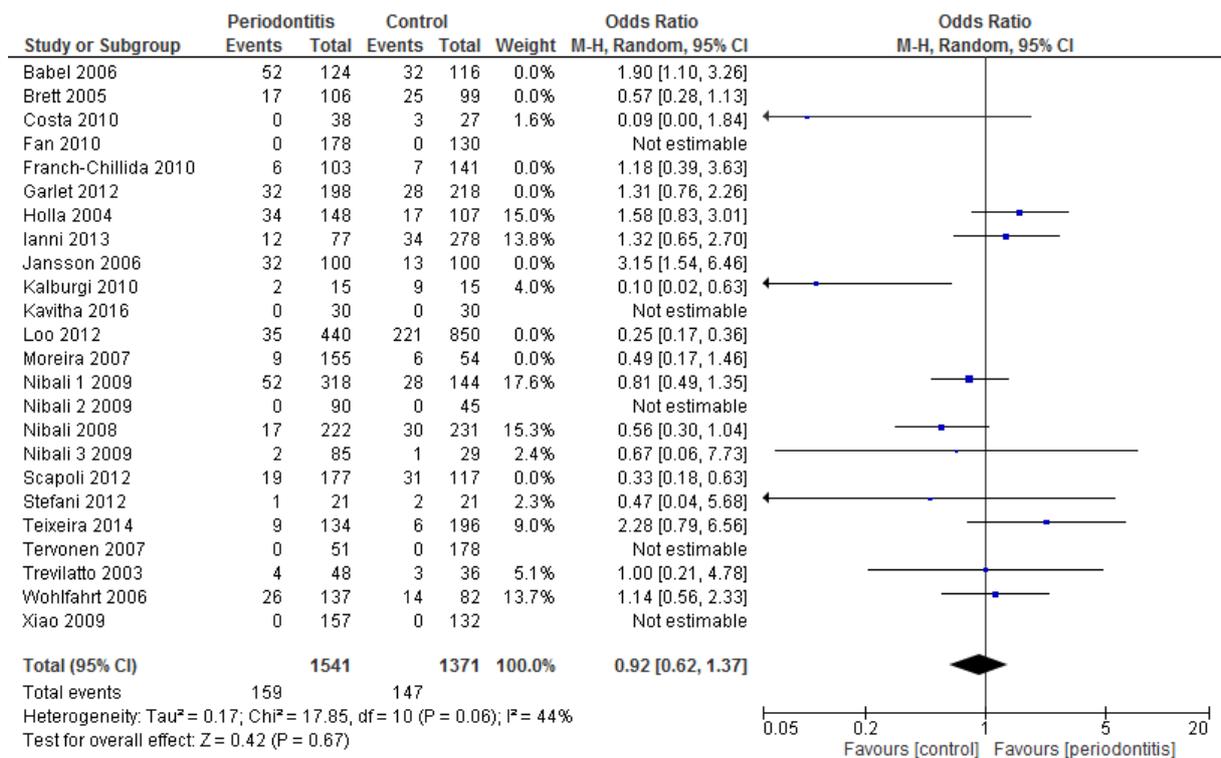


Abbildung 102: Sensitivitätsanalyse zum IL-6 -174G/C Polymorphismus (CC vs. GC+GG)

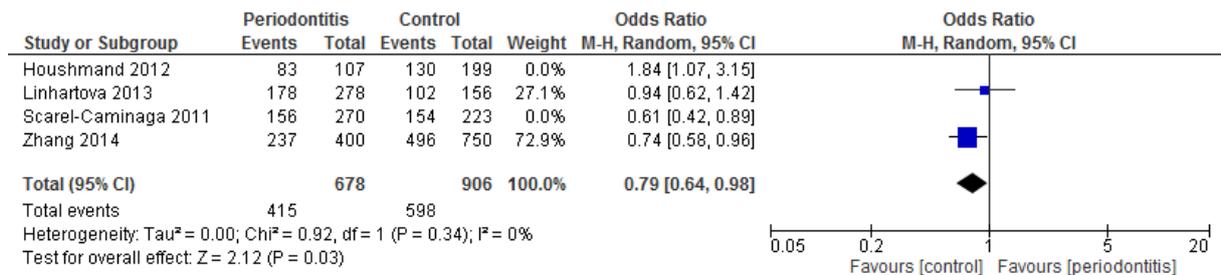


Abbildung 103: Sensitivitätsanalyse zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG+TG vs. TT)

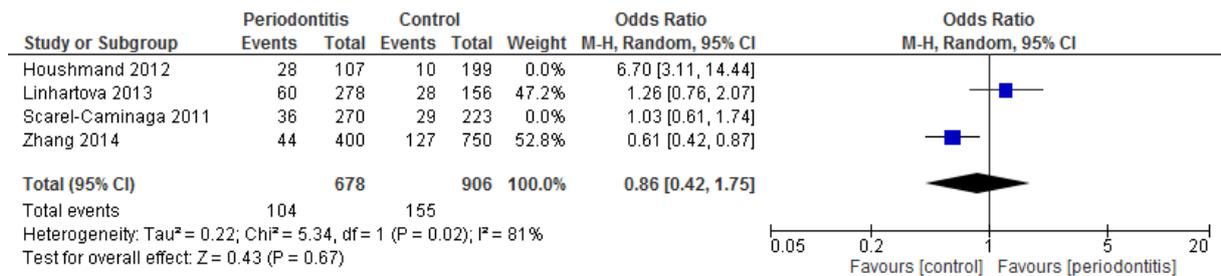


Abbildung 104: Sensitivitätsanalyse zum IL-8 +396T/G Polymorphismus (GG vs. TG+TT)

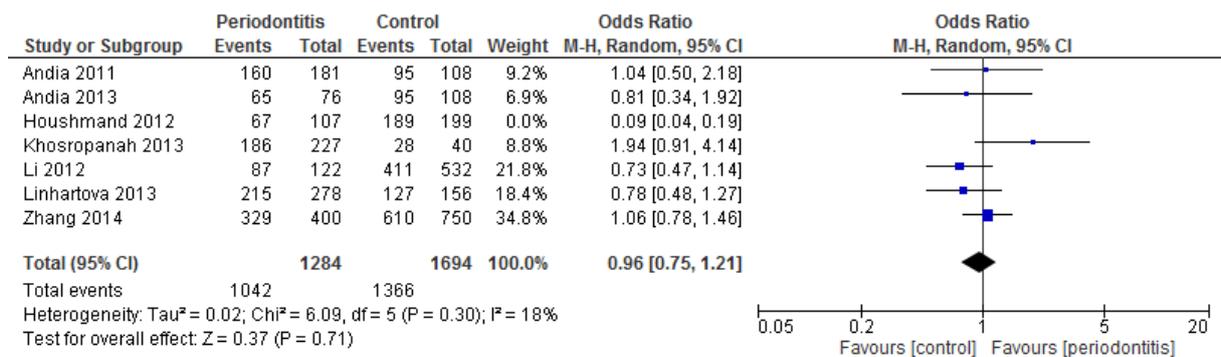


Abbildung 105: Sensitivitätsanalyse zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT+AT vs. AA)

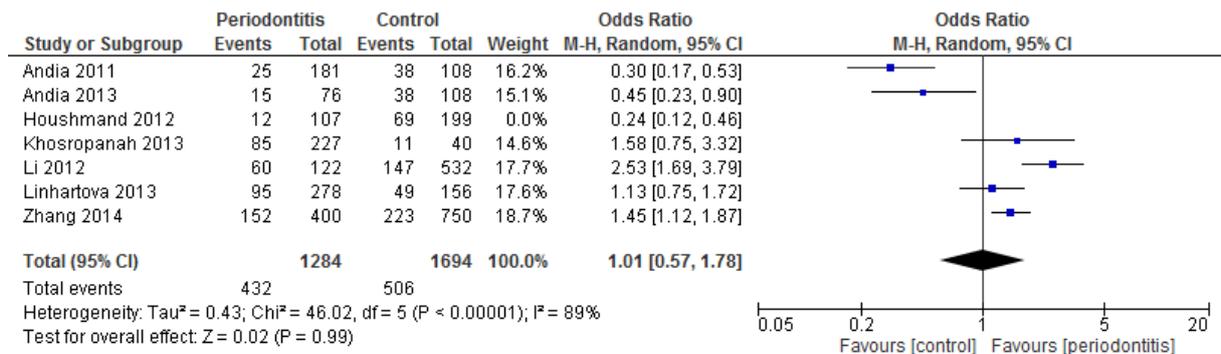


Abbildung 106: Sensitivitätsanalyse zum IL-8 -251A/T Polymorphismus (TT vs. AT+AA)

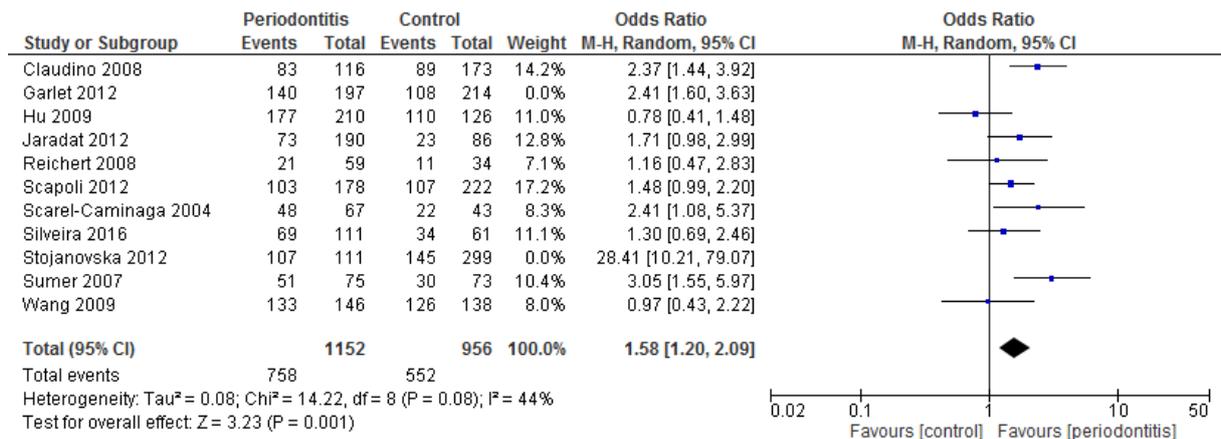


Abbildung 107: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA+CA vs. CC)

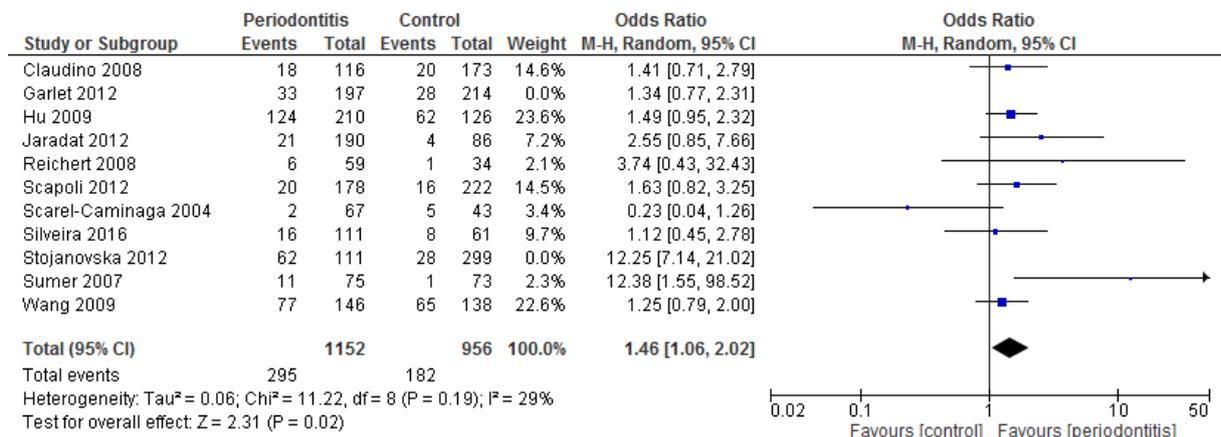


Abbildung 108: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592C/A Polymorphismus (AA vs. CA+CC)

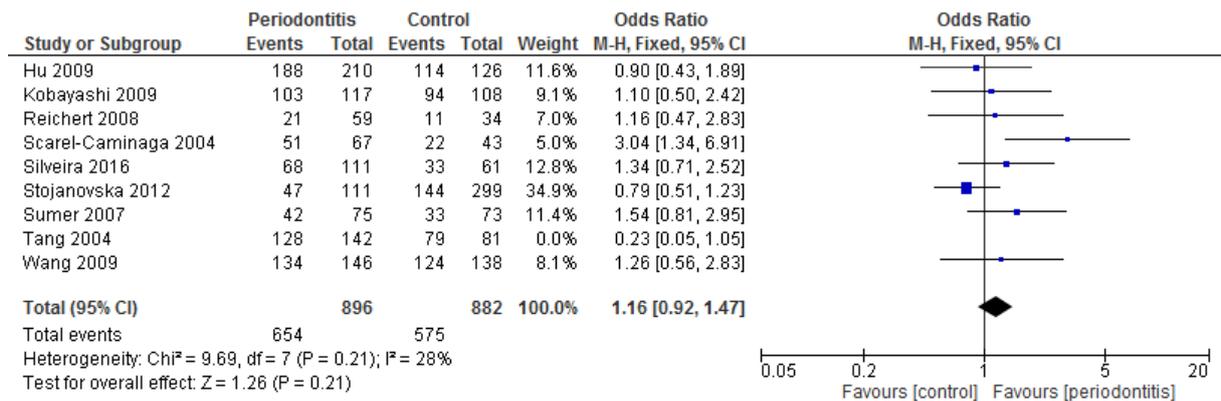


Abbildung 109: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

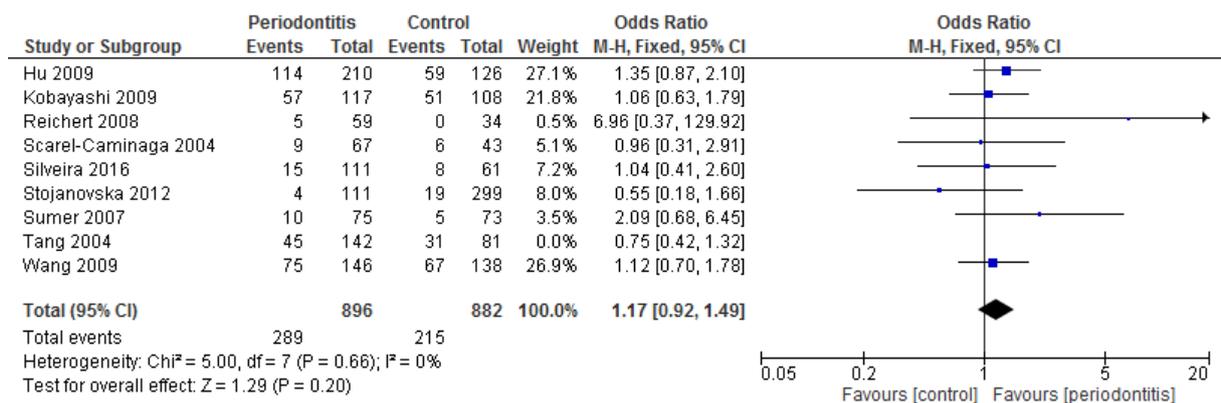


Abbildung 110: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819C/T Polymorphismus (TT vs. CT+CC)

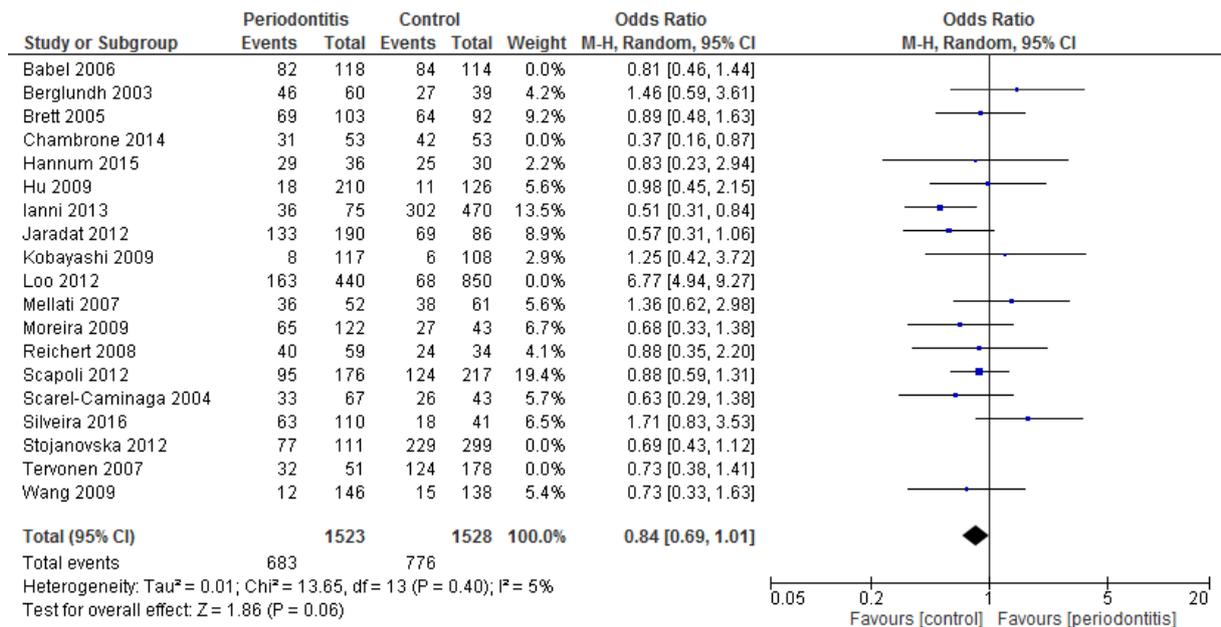


Abbildung 111: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG+AG vs. AA)

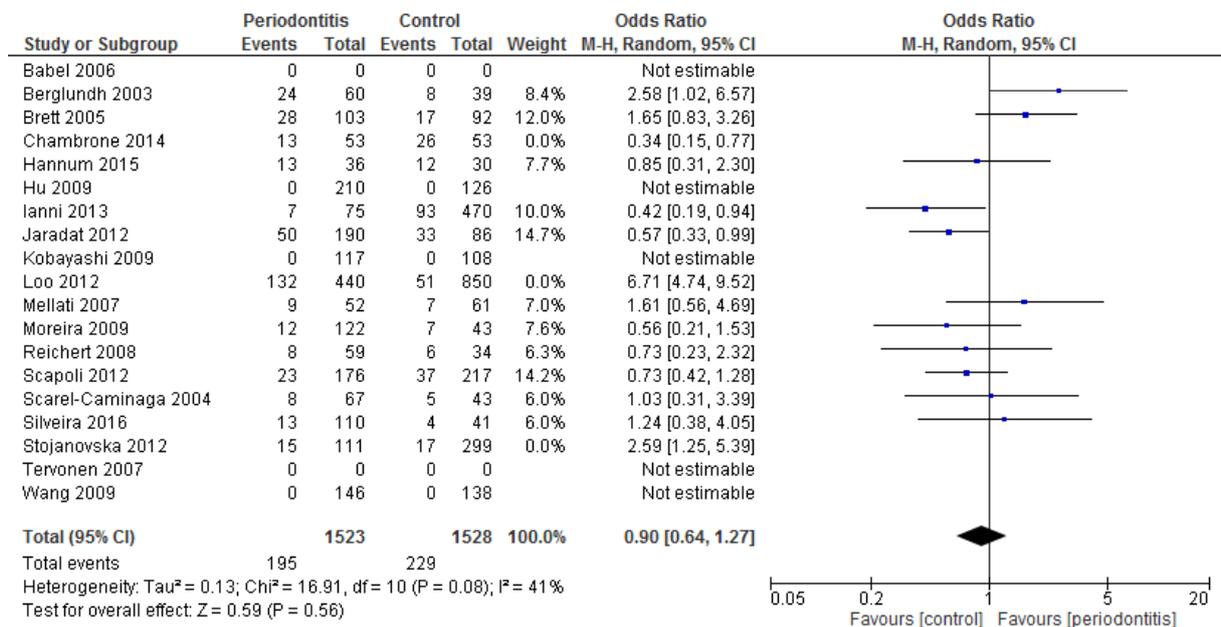


Abbildung 112: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (GG vs. AG+AA)

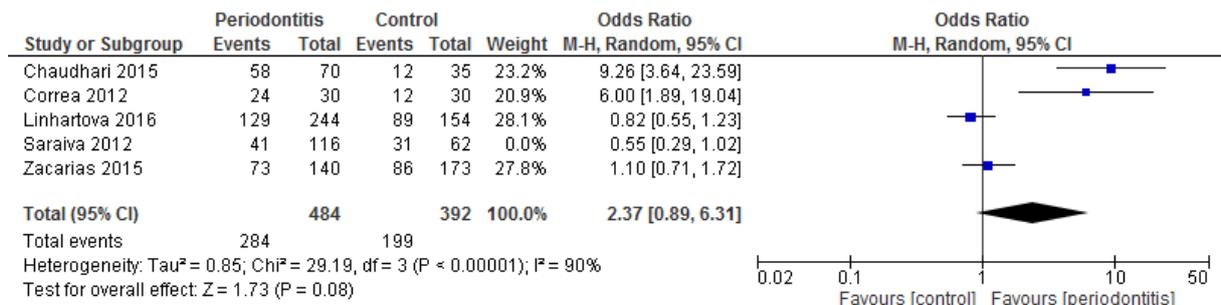


Abbildung 113: Sensitivitätsanalyse zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

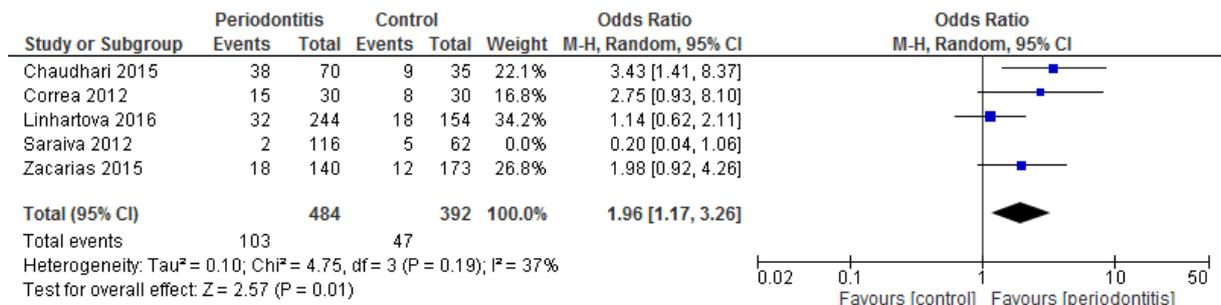


Abbildung 114: Sensitivitätsanalyse zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

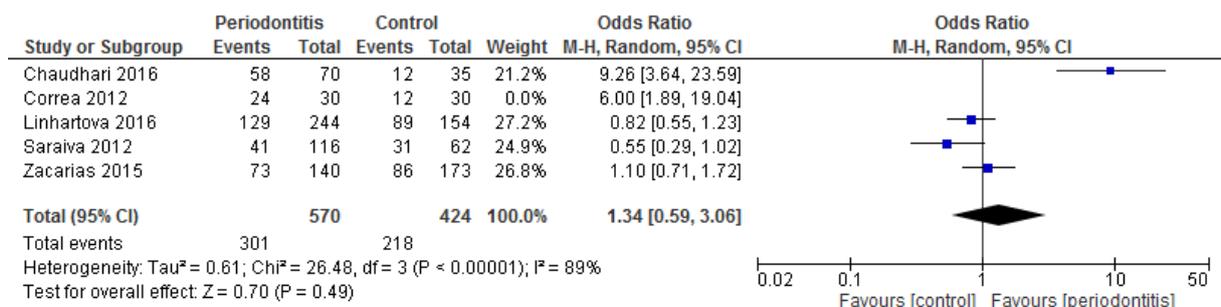


Abbildung 115: Sensitivitätsanalyse zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

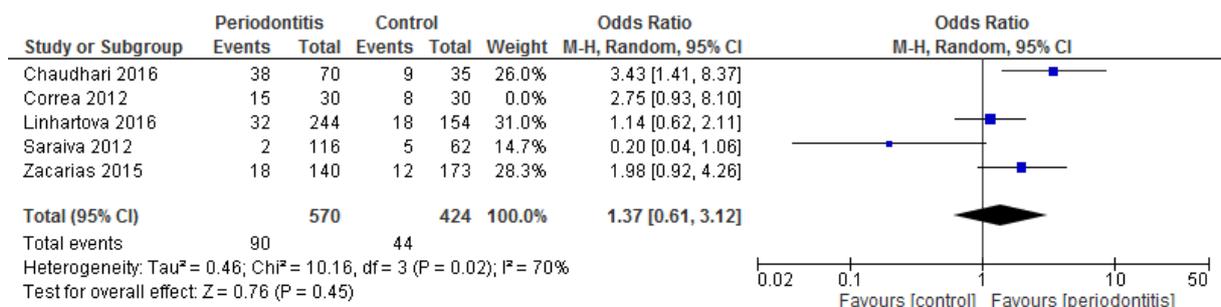


Abbildung 116: Sensitivitätsanalyse zum IL-17 -197G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

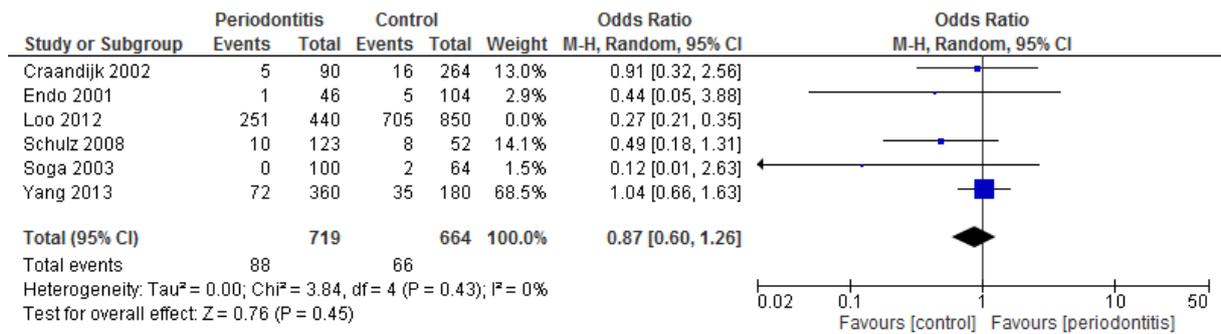


Abbildung 117: Sensitivitätsanalyse zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

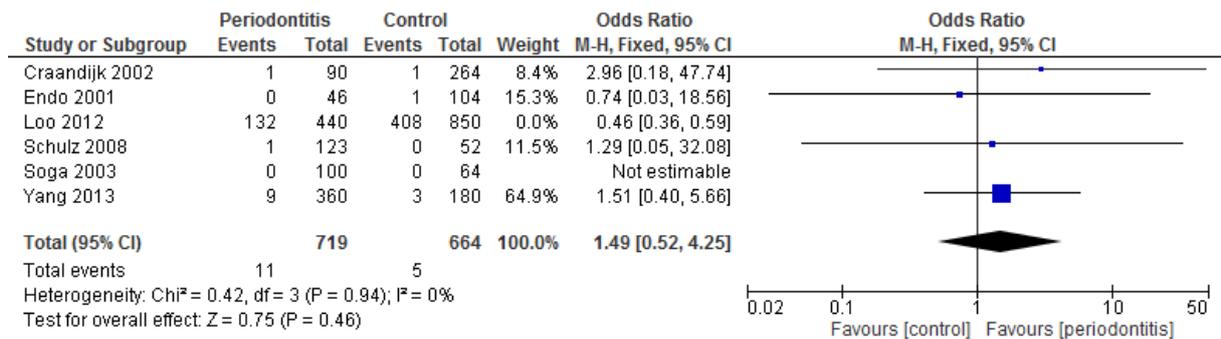


Abbildung 118: Sensitivitätsanalyse zum TNF- α -238G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

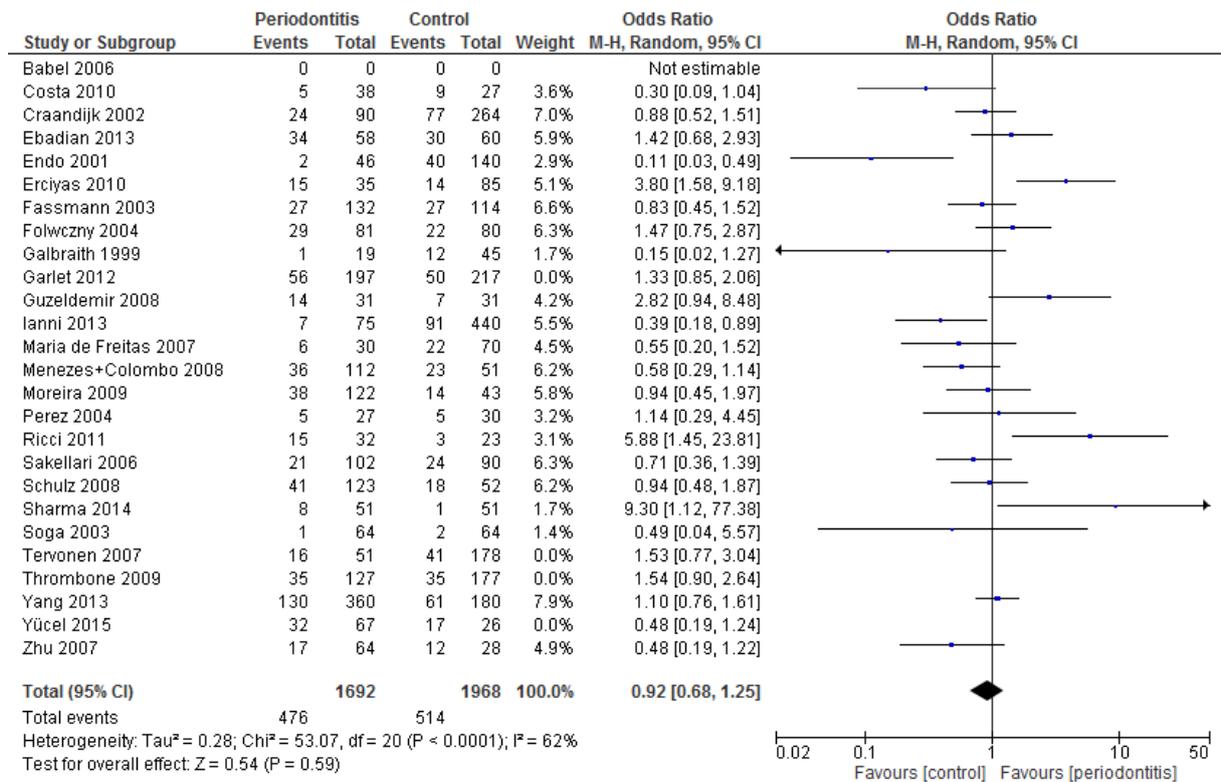


Abbildung 119: Sensitivitätsanalyse zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA+GA vs. GG)

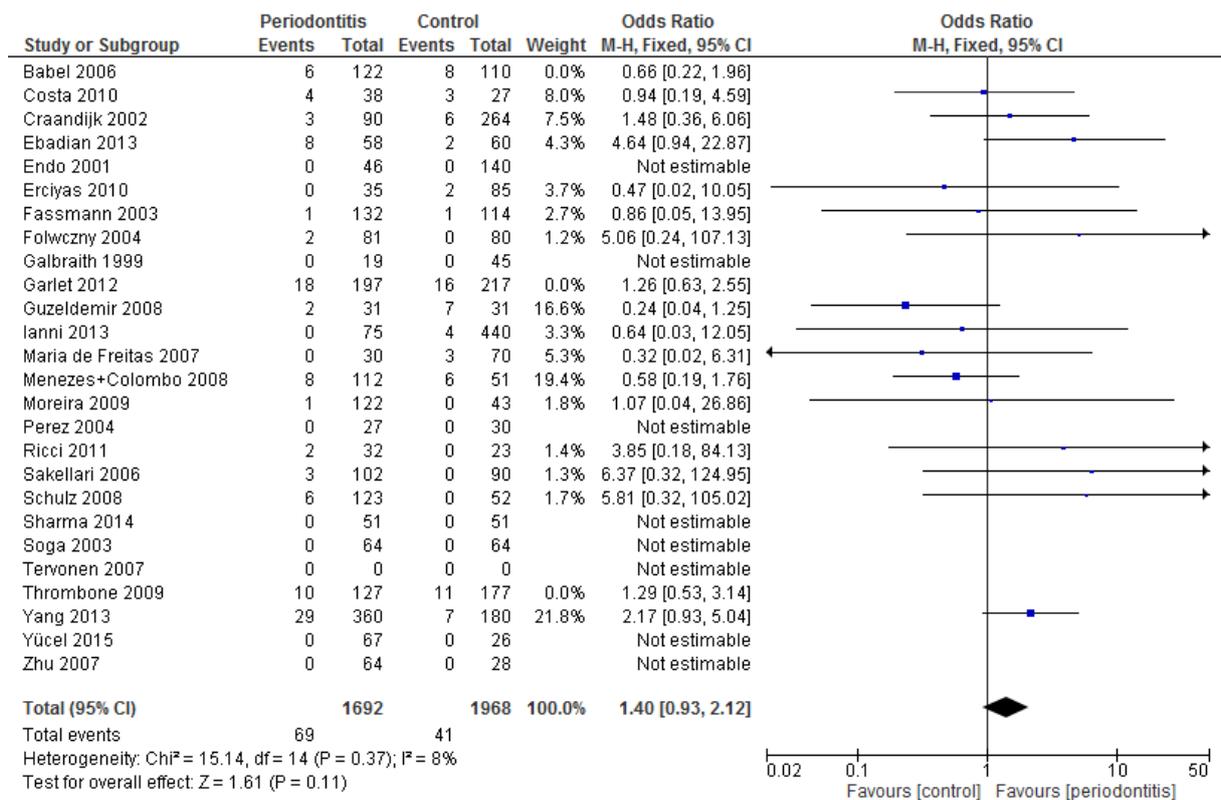


Abbildung 120: Sensitivitätsanalyse zum TNF- α -308G/A Polymorphismus (AA vs. GA+GG)

8 Abkürzungsverzeichnis

AP	aggressive Parodontitis
CI	Konfidenzintervall
CP	chronische Parodontitis
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IL-10	Interleukin 10
IL-17	Interleukin 17
IL-1 α	Interleukin 1 alpha
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
k.A.	keine Angaben
m	männlich
mo	moderate Parodontitis
NUG	nekrotisierende ulzerierende Gingivitis
NUP	nekrotisierende ulzerierende Parodontitis
OR	Odds Ratio
PZR	professionelle Zahnreinigung
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
s	schwere Parodontitis
s.	siehe
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UPT	unterstützende Parodontitistherapie
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

9 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all Jenen bedanken, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit durchzuführen. Mein großer Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor der Abteilung für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Bioinformatik, der mir dieses interessante Thema vorgeschlagen und überlassen hat. Er stand mir stets als Ansprechpartner bei Fragen zur Seite und konnte mich mit konstruktiven Ratschlägen und seinem Fachwissen bestmöglich unterstützen und motivieren. Des Weiteren danke ich meiner Freundin Luisa Morguet, die immer hinter mir steht und auch in stressigen Zeiten immer eine Stütze ist. Als letztes danke ich von Herzen meinen Eltern Ellen und Pius Huber, die meinen gesamten Bildungsweg stets unterstützt und gefördert haben. Ohne sie wäre dieses Studium und eine Promotion kaum möglich gewesen. Danke, dass ihr immer an mich glaubt und für mich da seid!