

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

**Pilotstudie zur parodontalen Gesundheit bei Patienten mit  
frontotemporaler Demenz**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Ulm

vorgelegt von

**Monika Elisabeth Baumgartner**

Lauingen an der Donau

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albert Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Grön

Tag der Promotion: 14. Oktober 2021

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Einführung .....	1
1.2	Parodontitis .....	3
1.2.1	Parodontal pathogene Keime .....	4
1.2.2	Einteilung .....	5
1.2.3	Risikofaktoren für die Entstehung einer Parodontitis .....	8
1.2.4	Parodontitis und systemische Erkrankungen .....	9
1.2.5	Parodontitis bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose .....	11
1.3	Frontotemporale Lobärdegeneration .....	12
1.3.1	Frontotemporale Demenz .....	13
1.3.2	Amyotrophe Lateralsklerose und frontotemporale Demenz .....	16
1.4	Aufgabenstellung und Ziel der Untersuchung .....	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1	Studiendesign und Ethikantrag .....	18
2.2	Rekrutierung im Rahmen des FTLD-Netzwerks .....	18
2.2.1	Stichproben .....	19
2.2.2	Neuropsychologische Testverfahren und Diagnose .....	23
2.3	Zahnmedizinischer Untersuchungsablauf .....	24
2.4	Messgrößen und parodontale Parameter .....	26
2.4.1	DMFT-Index .....	26
2.4.2	Sondierungstiefe/-bluten, Rezession und Attachmentverlust .....	27
2.4.3	Einteilung der Parodontitis .....	27
2.4.4	Plaqueindex .....	28
2.5	Mikrobiologische Analyse parodontal pathogener Keime .....	29
2.6	Statistische Datenauswertung .....	29

2.7	Verwendete Materialien .....	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
3.1	Vergleich PPA- und bvFTD-Patienten.....	31
3.1.1	Auswertung des DMFT-Index .....	31
3.1.2	Klinische Parameter zur Charakterisierung des Parodontalstatus ..	32
3.1.3	Einteilung Parodontitis .....	34
3.1.4	Auswertung des RTP PARO-Tests 5 .....	35
3.2	Gegenüberstellung FTD-Patienten mit Kontrollgruppe.....	37
3.2.1	Auswertung des DMFT-Index .....	37
3.2.2	Klinische Parameter zur Charakterisierung des Parodontalstatus ..	38
3.2.3	Einteilung Parodontitis .....	40
3.2.4	Auswertung des RTP PARO-Tests 5 .....	41
3.3	Vergleich der FTD-Gruppe mit ALS-Patienten .....	43
3.3.1	Parodontologische Parameter.....	43
3.3.2	Parodontal pathogene Keime.....	45
3.4	FTD und Parodontalstatus .....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	48
4.1.1	Mundgesundheit und parodontologische Parameter.....	48
4.1.2	Vergleich der FTD-Patienten mit den Kontrollgruppen.....	51
4.2	Methodenkritik.....	56
4.2.1	Probandeneinteilung .....	56
4.2.2	Studiendesign .....	58
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick .....	60
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

A.a.	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
A $\beta$ <sub>1-42</sub>	Beta-Amyloid Peptid (1-42)
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
AV	Attachmentverlust
BOP	bleeding on probing, Blüten nach Sondieren
bvFTD	behavioral variant frontotemporal dementia, Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz
C9orf72	chromosome 9 open reading frame 72 (Gen)
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DMFT	decayed, missing, filled teeth; kariöse, fehlende, gefüllte Zähne
DMS IV	vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DMS V	fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	desoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
et. al	et alii, und andere
FTD	frontotemporale Demenz
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTLD-CDR	für die frontotemporale Lobärdegeneration modifiziertes Clinical Dementia Rating
FTLD-Tau	frontotemporale Lobärdegeneration mit hyperphosphoriliertem Tau
FTLD-TDP	frontotemporale Lobärdegeneration mit Tau-negativen, Ubiquitin und TDP-43-positiven Einschlüssen
FUS	fused in sarcoma (Gen)
g	Gramm
GRN	Granulin (Gen)
HbA1c	Hämoglobin A1c
IDZ	Institut der Deutschen Zahnärzte
ISCED	International Standard Classification of Education
ISO	International Organization for Standardization

lvPPA	logopenic variant primary progressive aphasia, logopenische Variante einer primär progredienten Aphasie
MAPT	microtubule-associated protein tau (Gen)
Max.	Maximum
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
nfvPPA	non-fluent variant primary progressive aphasia, nicht-flüssige/agrammatische Variante der primär progredienten Aphasie
PA	Parodontitis
PA-Status	Parodontalstatus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P.g.	Porphyromonas gingivalis
PI	Plaqueindex
P.i.	Prevotella intermedia
PPA	primär progrediente Aphasie
qPCR	real-time quantitative polymerase chain reaction, quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion
RKU	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
RTP	real-time polymerase chain reaction, Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion
SD	Standardabweichung
SPECT	single photon emission computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
ST	Sondierungstiefe
svPPA	semantic variant primary progressive aphasia, semantische Variante einer primär progredienten Aphasie
T.d.	Treponema denticola
TDP-43	43 kDa transactive reponse DNA binding protein
T.f.	Tanerella forsythensis

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

In der Zahnmedizin gilt eine Parodontitis, eine Entzündung des Zahnhalteapparates, schon seit längerem als möglicher Risikofaktor für verschiedene systemische Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Allgemeingesundheit. Bereits 1998 veröffentlichte die *American Academy of Periodontology* zu dieser Thematik eine Stellungnahme, um sie einem breiten Publikum näher zu bringen (Scannapieco 1998). Besonders gut sind die Wechselwirkungen zu Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen erforscht (Seitz et al. 2019), während sich neuere Studien, die auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordern, zunehmend auf einen möglichen Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Alzheimer, konzentrieren (Dioguardi et al. 2020).

Großes Aufsehen erlangte die Veröffentlichung von Dominy und Kollegen im Januar 2019, die dem Bakterium *Porphyromonas gingivalis*, das als parodontal pathogen gilt, eine wichtige Rolle in der Alzheimer-Pathogenese zuschreibt (Dominy et al. 2019) und durch Schlagzeilen wie „Was hat Zahnfleisch mit Alzheimer zu tun?“<sup>1</sup> oder „Wie schlechte Zähne dem Gehirn schaden – und sogar zu Alzheimer führen können“<sup>2</sup> öffentliches Interesse weckte. Nahezu völlig ungeklärt ist, ob oder inwieweit sich auch bei der frontotemporalen Demenz (FTD) Auffälligkeiten am Parodont oder der oralen Gesundheit feststellen lassen und ob diese im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen.

Die frontotemporale Demenz ist gekennzeichnet durch eine Degeneration des Frontal- bzw. Temporallappens und äußert sich in zwei Hauptsyndromen: der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD), die vor allem durch Enthemmung und unangebrachte Verhaltensmuster der Erkrankten gekennzeichnet ist, und einer Sprachvariante, der primär progredienten Aphasie (PPA) (Kurz et al. 2014), die je nach vorherrschendem sprachlichen Defizit in eine nicht-flüssige/agrammatische (nfvPPA), eine semantische (svPPA) oder eine logopenische Variante (lvPPA) unterteilt werden kann (Gorno-Tempini et al. 2011). Die Bedeutsamkeit der

---

<sup>1</sup> Kaulen H: <https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/neue-stossrichtung-fuer-die-demenzforschung-was-krankes-zahnfleisch-mit-alzheimer-zu-tun-hat-16048243.html> (26.07.2020)

<sup>2</sup> Ohne Angabe: [https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/alzheimer-schlechte-zaehne-koennen-eine-rolle-spielen\\_id\\_10246917.html](https://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/alzheimer-schlechte-zaehne-koennen-eine-rolle-spielen_id_10246917.html) (26.07.2020)

Erkrankung ergibt sich daraus, dass eine FTD die zweithäufigste Ursache für Demenz bei unter 65-Jährigen darstellt (Knopman u. Roberts 2011).

Zwischen den einzelnen Formen der frontotemporalen Demenz besteht keine strikte Trennung. Anzeichen der Verhaltensvariante können sich schon in der Anfangsphase der primär progredienten Aphasie, vor allem bei der nicht-flüssigen/agrammatischen und der semantischen Variante, entwickeln (Gorno-Tempini et al. 2011). Auch Verhaltensänderungen, die sich möglicherweise negativ auf die Zahn- und orale Gesundheit auswirken können, sind dabei auszumachen:

So neigen bei FTD circa sechs von zehn Betroffenen zu neuen Essensvorlieben wie vermehrtem Appetit, wahllosem Essen solange Nahrung in Reichweite ist und vermehrtem Verlangen nach Süßem (Ahmed et al. 2014; Rascovsky et al. 2011). Dabei ist die Kohlenhydrat- und Zuckeraufnahme stark erhöht (Ahmed et al. 2014; Miller et al. 1995). Fermentierbare Kohlenhydrate, wie beispielsweise Zucker, sind nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung von Karies, sondern auch von Parodontitis, wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen verschieden sind (Chapple et al. 2017).

Patienten mit frontotemporaler Demenz neigen darüber hinaus oftmals zu vernachlässigtem Hygieneverhalten und reduzierter Körperpflege, weshalb dieses Merkmal auch in den aktuellen Diagnosekriterien für bvFTD-Patienten aufgeführt wird (Rascovsky et al. 2011). Bereits nach wenigen Tagen ohne adäquate Mundhygiene kommt es zu einer raschen Zunahme von dentalem Biofilm (Löe et al. 1965). Dieser besteht aus Mikroorganismen, die in einer Extrazellulärmatrix strukturiert der Zahnoberfläche anhaften, und bildet eine entscheidende Grundlage für die Entstehung von Karies und parodontalen Erkrankungen (Sanz et al. 2017).

Neben dem Aspekt, dass eine Korrelation zwischen Demenz und Parodontitis vermutet wird, sowie den angesprochenen, für die Mundgesundheit ungünstigen Verhaltensmustern, liefert eine vorausgegangene Studie zum Parodontalstatus bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) einen weiteren Anstoß, sich der Untersuchung der Mundgesundheit bei Patienten mit FTD zu widmen. Sie lässt eine Verschlechterung der parodontalen Werte im Verlauf der ALS-Erkrankung vermuten (Christgen 2017). Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass in etwa 28 % - 48 % aller ALS-Patienten im Krankheitsverlauf Symptome zeigen, die sich dem Krankheitsbild der frontotemporalen Demenz zuordnen lassen. Sowohl kognitive Beeinträchtigungen als auch sprachliche Defizite konnten festgestellt werden (Portet et al. 2001;

Rakowicz u. Hodges 1998). Demgegenüber werden bei bis zu 50 % der FTD-Patienten klinische Anzeichen einer ALS vorgefunden (Lomen-Hoerth et al. 2002).

## 1.2 Parodontitis

Zunächst bezeichnet das Wort Parodontitis, rein der Begrifflichkeit nach, eine Entzündung des Parodonts, also des Zahnhalteapparates. Unter dem Zahnhalteapparat werden die Strukturen Zahnfleisch, Zahnzement, das Desmodont sowie das Zahnfach im Alveolarknochen zusammengefasst. All diese Strukturen dienen als Einheit physiologisch dazu, den Zahn im Knochen zu verankern und durch ständige Anpassungsprozesse die Verankerung und somit die Funktion der Zähne, auch unter Belastung, aufrecht zu erhalten (Melcher 1976).

Der 2017 abgehaltene *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* charakterisiert Parodontitis als eine chronische, entzündliche Erkrankung, deren Leitsymptom ein fortschreitender Abbau der Strukturen des Parodonts ist und der ein multifaktorieller Ursachenkomplex zugrunde liegt (Papapanou et al. 2018).

Als primäre Ursache für eine Parodontitis wird dentale Plaque angesehen. Dabei lässt sich keine einzelne Erregerspezies als Auslöser ausmachen, man geht vielmehr von einem Ungleichgewicht der bakteriellen Besiedlung und der hervorgerufenen Wirtsabwehr aus (Pizzo et al. 2010). Letzten Endes führen parodontal pathogene Bakterien zum einen direkt über proteolytische Enzyme zu parodontaler Destruktion. Zum anderen führt eine langanhaltende Immun- und Entzündungsantwort auf diese Mischinfektion über die Aktivierung des Komplementsystems, die Freisetzung lysosomaler Enzyme und über die Enzymgruppe der Matrix-Metalloproteinasen zum Abbau parodontaler Strukturen (Smalley 1994). Bei dieser chronischen, oft Jahre andauernden Infektion können sich Phasen der Progression und des Stillstandes abwechseln (Müller 2012 b). Des Weiteren sind bestimmte systemische und verhaltenstechnische Risikofaktoren bekannt, die sich auf den Krankheitsverlauf auswirken (Dyke u. Dave 2005).

Stattgefundener Knochenabbau kann nicht rückgängig gemacht werden, dieser pathologische Prozess kann therapeutisch durch eine mechanische Entfernung des subgingivalen Biofilms und des Granulationsgewebes lediglich aufgehalten oder

verzögert werden. Diese Parodontalbehandlung wird in der Regel in zahnärztlichen Praxen durchgeführt (Kinane et al. 2017).

Die fünfte Mundgesundheitsstudie (DMS V) des *Instituts der Deutschen Zahnärzte* (IDZ), bei welcher zum fünften Mal seit 1989 die Mundgesundheit deutscher Bürger untersucht wurde, kam zu dem Ergebnis, dass die Anzahl an Menschen mit schwerer Parodontitis in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen im Vergleich zur DMS IV von 44,1 % auf 19,8 % stark rückläufig ist (Hoffmann 2006; Kocher u. Holtfreter 2016). Jedoch muss erwähnt werden, dass in dieser Altersgruppe immer noch 65 % eine parodontale Erkrankung erkennen lassen. Besonders präventive Maßnahmen, wie regelmäßige zahnärztliche Vorsorge oder adäquate Interdentalhygiene, scheinen für diese positive Entwicklung verantwortlich zu sein.

### 1.2.1 Parodontal pathogene Keime

Die Mundhöhle ist mit über  $10^8$  Keimen pro Kubikmillimeter Plaque mit einem Gewicht von circa einem Milligramm ein wahres Sammelbecken für Bakterien und es lassen sich darin bis zu 300 verschiedene Bakterienarten nachweisen (Pizzo et al. 2010). Jedoch gelten nicht all diese Arten als parodontal pathogen. Diese Eigenschaft wird überwiegend gramnegativen anaeroben Bakterien zugesprochen, die durch verschiedene Virulenzfaktoren und Stoffwechselprodukte in der Lage sind, das Parodontium fortschreitend zu schädigen oder eine Immunantwort auszulösen, die wiederum ihrerseits zur Destruktion von Hart- und Weichgewebe führen kann (Harvey 2017). Im Jahr 1998 konnten Socransky und Kollegen nachweisen, dass sich in subgingivaler Plaque verschiedene Bakterienarten mit bestimmten anderen zu mikrobiellen *Komplexen* formatieren. Der *rote Komplex*, bestehend aus *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* und *Treponema denticola*, wies dabei eine apparente Beziehung zu der gemessenen Taschentiefe und Sondierungsbluten, zwei wichtige Parameter in der Diagnostik parodontaler Erkrankungen, auf. (Socransky et al. 1998). Darüber hinaus wurden weitere Bakterienarten identifiziert, deren orale Anwesenheit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für parodontale Destruktion mit sich bringt. Dazu zählen unter anderem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Prevotella intermedia* (Haffajee u. Socransky 1994). In herkömmlich erhältlichen Tests zur Bestimmung parodontal pathogener Keime werden somit lediglich bestimmte Leitkeime detektiert.

### 1.2.2 Einteilung

Bis vor Kurzem wurden parodontale Erkrankungen nach der Klassifizierung des *International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions* von 1999 eingeteilt (Armitage 1999). 2017 erfolgte jedoch eine Überarbeitung durch den *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* basierend auf neueren Erkenntnissen und Studiendaten (Papapanou et al. 2018).

Anhand der zugrundeliegenden Pathophysiologie werden nun drei Hauptformen von Parodontitis unterschieden: *nekrotisierende Parodontitis*, *Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung* und einfach *Parodontitis*, wobei letztere bis dato in eine aggressive und chronische Form untergruppiert wurde. Die Krankheitseinteilung kann durch ein *Staging*- und *Grading*-System noch weiter verfeinert und exakter beschrieben werden (Caton et al. 2018).

Die *Staging*-Einteilung beinhaltet vier Stadien (I-IV), welche die Schwere, also das Ausmaß der Erkrankung, und die Komplexität der Behandlung berücksichtigen. Detaillierter bedeutet dies: Anhand von interdentalem Attachmentverlust, radiologischem Knochenrückgang und aufgrund von Parodontitis bereits verloren gegangener Zähne wird die Schwere der Erkrankung eingeteilt, anhand von anatomischen Gegebenheiten, wie beispielsweise vertikalem oder horizontalem Knochenabbau und Furkationsdefekten, die Komplexität der Behandlung (Papapanou et al. 2018). *Grading* umfasst drei Untergruppen (A-C), die nützliche Zusatzinformationen zur Behandlung und dem voraussichtlichen Therapieausgang beisteuern und dadurch die erwartete Schnelligkeit der Progression verdeutlichen sollen (Caton et al. 2018; Papapanou et al. 2018).

Nachfolgende Tabellen, die auf dem *Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* basieren, geben die genaue Einteilung wieder (Papapanou et al. 2018).

**Tabelle 1:** Verkürzte Darstellung der Staging-Einteilung der aktuellen Parodontitis-Klassifikation zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der Komplexität der Behandlung basierend auf dem *Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* (Papapanou et al. 2018). Attachmentverlust (AV), Sondierungstiefe (ST), Millimeter (mm)

		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
<b>Schwere</b>	Größter interdentaler AV	1 - 2 mm	3 - 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	radiologischer Knochenabbau	bis ins koronale Wurzel-drittel ( < 15 % )	bis ins koronale Wurzel-drittel ( 15 % - 33 % )	bis ins mittlere oder apikale Wurzel-drittel	bis ins mittlere oder apikale Wurzel-drittel
	Zahnverlust	Kein Zahnverlust aufgrund Parodontitis		≤ 4 Zähne	≥ 5 Zähne
<b>Komplexität</b>	Lokal	Maximale ST ≤ 4 mm	Maximale ST ≤ 5 mm	Zusätzlich zu Stage II Komplexität: Maximale ST ≥ 6 mm Vertikaler Knochenabbau ≥ 3 mm	Zusätzlich zu Stage III Komplexität: Komplexe Rehabilitation aufgrund von: mastikatorischer Dysfunktion, sekundärem okklusalem Trauma, schwerem Kammdefekt, Bissenkung, Zahnwanderung, Zahnauf-fächerung, < 20 Zähne
		Überwiegend horizontaler Knochenabbau	Überwiegend horizontaler Knochenabbau	Furkationsbeteiligung Klasse II oder III  Moderater Kammdefekt	
<b>Ausmaß</b>	Für jede Stage, soll zusätzlich das Ausmaß angegeben werden: lokalisiert (wenn < 30 % der Zähne befallen sind) oder generalisiert				

**Tabelle 2:** Verkürzte Darstellung der Grading-Einteilung der aktuellen Parodontitis-Klassifikation zur Beurteilung der Schnelligkeit der Progression der Parodontitis und dem voraussichtlichen Therapieerfolg basierend auf dem *Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions (Papapanou et al. 2018)*. Attachmentverlust (AV), Millimeter (mm), Hämoglobin (HbA1c)

Schnelle der Progression (langsam-schnell)			Grade A	Grade B	Grade C
Primäre Kriterien	Direkter Anhalt für Progression	Langzeitdaten (radiologischer Knochenabbau oder AV)	Kein Knochenabbau in den letzten 5 Jahren	< 2 mm in den letzten 5 Jahren	≥ 2 mm in den letzten 5 Jahren
	Indirekter Anhalt für Progression	Knochenabbau/Alter in %	< 0,25  große Menge Biofilm mit geringer Destruktion	0,25 -1,0  Destruktion entsprechend Menge an Biofilm	> 1,0  Übermäßige Destruktion im Verhältnis zur Menge an Biofilm; Spezifische klinische Muster, die eine schnelle Progression andeuten
Modifizierende Faktoren		Raucher	nein	< 10 Zigaretten/Tag	≥ 10 Zigaretten/Tag
		Diabetes	nein	HbA1c < 7,0 % bei Diabetikern	HbA1c ≥ 7,0 % bei Diabetikern

### 1.2.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer Parodontitis

Da es sich bei der Parodontitis um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, kann eine Vielzahl an Einflussgrößen, sowohl systemischen als auch verhaltensbedingten Ursprungs, auf die Entstehung und den Verlauf ausgemacht werden (Dyke u. Dave 2005).

Diesen Umstand berücksichtigen zum einen die oben erwähnte *Grading*-Einteilung der neuen Parodontitis-Klassifikation als auch das 2003 von Lang und Tonetti vorgestellte und weit verbreitete Konzept zur parodontalen Risikobestimmung für Patienten in der Erhaltungstherapie (Lang u. Tonetti 2003).

Rauchen betrachtet man als relevantesten verhaltensbedingten und daher änderbaren Risikofaktor für Parodontitis (Dyke u. Dave 2005). Man geht von einem 2,5- bis 7,3-fachen Risiko für Raucher aus, an Parodontitis zu erkranken; wobei nachgewiesen werden konnte, dass der Attachmentverlust mit der Menge an konsumiertem Nikotin korreliert (Bergstrom 1989; Grossi et al. 1994).

Diabetes gilt indes als eine der wichtigsten systemischen Einflussfaktoren, die für Parodontitis prädisponieren. Patienten mit schlecht eingestelltem oder seit Langem bestehendem Diabetes weisen sowohl eine höhere Prävalenz als auch ein höheres Ausmaß an Parodontitis auf (Kinane et al. 2017).

Neben diesen Faktoren geben Genco und Borgnakke auch Stress, Alkoholkonsum, Übergewicht, das metabolische Syndrom, Osteoporose sowie zu geringe Mengen an über die Nahrung aufgenommenem Calcium und Vitamin D als Einflussgrößen an (Genco u. Borgnakke 2013).

Auch genetischen und epigenetischen Faktoren wird eine Bedeutung für das Auftreten und Voranschreiten einer Parodontitis zugesprochen (Genco u. Borgnakke 2013). Allerdings konnte bei Studien innerhalb Familien nicht klar abgegrenzt werden, welchen Anteil ökologische und welchen genetische Faktoren inne hatten (Shearer et al. 2011) und auch die Suche nach einem Genpolymorphismus, der eindeutig allen Ethnien als Risikofaktor für Parodontitis zugesprochen werden konnte, verlief bisher erfolglos (Laine et al. 2010).

#### 1.2.4 Parodontitis und systemische Erkrankungen

Mehrere Studien deuten auf einen Zusammenhang einiger systemischer Erkrankungen und Parodontitis hin, sodass die Parodontitis ihrerseits möglicherweise einen Risikofaktor für andere Erkrankungen darstellt.

Derzeit gilt die Annahme, dass parodontal pathogene Keime sowie von ihnen produzierte Toxine, wie Lipopolysaccharide oder zytolytische Enzyme, durch das geschädigte Epithel parodontaler Taschen direkt Zugang zum Blutkreislauf finden. Darüber hinaus sollen die als Antwort auf den bakteriellen Befall gebildeten Entzündungsmediatoren, wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , Prostaglandin E<sub>2</sub> und Interferon- $\gamma$ , ebenfalls über die Blutbahn die systemische inflammatorische Belastung erhöhen (Pizzo et al. 2010).

Drei mögliche Mechanismen, die aufgrund dieser Voraussetzung zur Ausbildung systemischer Erkrankungen führen können, werden diskutiert: transiente Bakterien aus der Mundhöhle verursachen eine metastatische Infektion (*metastatic infection*) alio loco, die Bakterientoxine schaden direkt metastatisch (*metastatic injury*), die Entzündungsantwort des Wirts auf die Bakterien und Toxine löst eine metastatische Entzündung (*metastatic inflammation*) aus (Li et al. 2000).

Demnach gilt Parodontitis als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, vermutlich indem sie eine systemische Entzündung hervorruft. Ersichtlich ist dies durch erhöhte Werte an Entzündungsmarkern, wie dem C-reaktiven Protein, was wiederum als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt. Ob eine Parodontitis-Therapie die Plasmamenge an C-reaktiven Protein verringert, ist jedoch nicht eindeutig bewiesen (Paraskevas et al. 2008).

Diabetes wurde bereits im vorherigen Punkt als Risikofaktor für Parodontitis erwähnt, man geht jedoch von einer wechselseitigen Beeinflussung aus. Eine systemische Entzündung, wie durch eine etablierte Parodontitis vermutet, erhöht möglicherweise die Insulinresistenz, was eine adäquate Blutzuckereinstellung erschwert (Mealey u. Ocampo 2007).

Ebenso legen Studien eine Assoziation mit Parodontitis für geringes Geburtsgewicht und Frühgeburten (Saini et al. 2010), für pulmonale Erkrankungen (Paju u. Scannapieco 2007), rheumatoide Arthritis (Pablo et al. 2009; Pischon et al. 2008) und Osteoporose (Brennan et al. 2007; Wactawski-Wende et al. 2005) nahe.

Mehrere Studien befassen sich auch mit einem möglichen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Demenz.

Pazos und Kollegen haben in einem Review 22 vornehmlich retrospektive Studien zu diesem Thema analysiert, mit dem Ergebnis, dass, obgleich die gegenwärtige Literatur auf einen positiven Zusammenhang hinweist, weder die Stärke dieser Assoziation noch das Vorhandensein eines Kausalzusammenhangs bis zum jetzigen Zeitpunkt eruiert werden konnten. Dafür machen die Autoren uneinheitliche Definitionen und Diagnostik in den vorgefundenen Studien sowie die große Vielfalt an Pathophysiologie, sowohl bezüglich Demenz als auch Parodontitis, verantwortlich. Somit fordern sie prospektiv angelegte Studien, die eine klar definierte Patientengruppe beinhalten, um dadurch die genauen Risikofaktoren besser abgrenzen und benennen zu können (Pazos et al. 2018).

Es lassen sich Studien finden, die ausschließlich die orale Gesundheit von Patienten mit Alzheimer-Demenz betrachten. So kamen Martande und Kollegen zu dem Ergebnis, dass Alzheimer-Patienten nicht nur signifikant schlechtere parodontale Werte als gesunde Kontrollpersonen aufwiesen, sondern auch eine Verschlechterung der Werte im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung stattfindet (Martande et al. 2014).

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie von Aragón und Kollegen zeigten Alzheimer-Patienten zum einen schlechtere parodontale Werte, zum anderen vermehrt Karies, mehr mukosale Beeinträchtigungen sowie eine geringe Speichelmenge und -qualität (Aragón et al. 2018).

Umgekehrt geht laut Chen und Kollegen eine zehnjährige Erkrankung mit chronischer Parodontitis mit einem um 1,707 erhöhten Risiko einher, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Chen et al. 2017). Als Erklärung für einen möglichen Kausalzusammenhang werden zwei Mechanismen diskutiert: Erstens, dass parodontal pathogene Keime direkt in das Gehirn gelangen und dort schaden; zweitens, dass Entzündungsmediatoren, aufgrund von chronischer Parodontitis ausgelöst, die Neuroinflammation im Gehirn erhöhen (Kamer et al. 2008).

Eine Studie, die sich der oralen und parodontalen Situation bei Patienten mit frontotemporaler Demenz widmet, konnte bis dato nicht ausfindig gemacht werden. Gerade aufgrund des beobachteten geänderten Ernährungsverhaltens mit vermehrtem Appetit auf Süßes, der verminderten Körperhygiene und der relativ jungen Patientengruppe erscheint die Untersuchung der Mundhöhle bei dieser Form der Demenz

jedoch besonders interessant. Außerdem wird dadurch der oben erwähnten Forderung nach einer definierten Patientengruppe nachgekommen und es werden nicht alle Formen der Demenz vereinheitlicht bezüglich eines Zusammenhangs zur Parodontitis untersucht.

#### 1.2.5 Parodontitis bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose

Im Rahmen einer in der Neurologischen Abteilung der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) durchgeführten Dissertation wurde der Parodontalstatus bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose untersucht, da man bei Betroffenen einen Zahnfleischrückgang beobachtete und die Frage nach dessen Ursprung aufkam (Christgen 2017).

Es wurde vermutet, dass sich aufgrund von Veränderungen kollagener Strukturen in der Haut bei ALS-Patienten (Ono et al. 1986) und weiterer systemischer Komponenten der Erkrankung (Freischmidt et al. 2014) auch Auswirkungen am Parodontium, das den Zahn über kollagene Fasern im Knochen verankert (Aaron 2012), finden lassen. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, ob ALS-Patienten eine erhöhte Menge an der Matrixmetalloproteinase MMP-9 im Speichel und Serum aufweisen. Grundlage der Vermutung war eine Studie, die eine erhöhte Konzentration an MMP-9 in homogenisierten Hautproben bei ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen nachweisen konnte (Fang et al. 2009). Die Matrixmetalloproteinasen sind eine Gruppe von Enzymen, die Bestandteile der Extrazellulärmatrix, wie Kollagen, spalten können (Vincenti u. Brinckerhoff 2007).

Um dies zu prüfen, erfolgte im Jahr 2013 bei 37 ALS-Patienten die Erhebung des Parodontalstatus und es wurden Speichel- ( $n = 44$ ) und Serumproben ( $n = 48$ ) untersucht. Als Referenz zur parodontalen Gesundheit wurden die Ergebnisse der entsprechenden Altersgruppen in Westdeutschland der fünften Mundgesundheitsstudie (DMS V) herangezogen (Hoffmann u. Schützhold 2016; Kocher u. Hoffmann 2016; Kocher u. Holtfreter 2016). 30 Probanden dienten als Serumkontrollen und 15 als Speichelkontrollen (Christgen 2017).

Die publizierten Ergebnisse zeigten eine Zunahme sowohl der pathologischen Sondierungstiefe ( $p = 0,007$ ), als auch tendenziell der Blutungsneigung ( $p = 0,073$ ) bei fortschreitender ALS, jedoch nicht des Plaqueindex ( $p = 0,883$ ). Zur Auswertung diente die Spearman'sche Rangkorrelation (Christgen 2017).

Verglichen mit den Ergebnissen der DMS V wurde auf eine bessere parodontale Situation bezüglich der Attachmentverluste der ALS-Kohorte, vor allem zu Beginn der Erkrankung, als im westdeutschen Durchschnitt geschlossen, die sich jedoch im Laufe der Erkrankung verschlechtert. Ein Kausalzusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden (Christgen 2017). Die Vergleichsgruppe ist jedoch kritisch zu beurteilen, da die Daten aus einer anderen Studie (DMS V) übernommen wurden, ohne denselben Studienablauf gewährleisten zu können.

Die Studie konnte, ALS-Patienten und Kontrollen gegenüberstellend, weder einen signifikanten Unterschied zwischen der MMP-9 Konzentration im Speichel, noch im Serum feststellen (Christgen 2017).

### 1.3 Frontotemporale Lobärdegeneration

Seit ihrer ersten Erwähnung 1892 wurden für die neurodegenerativen Erkrankungen des Spektrums der frontotemporalen Lobärdegeneration verschiedene, uneinheitliche Einteilungen und Begrifflichkeiten verwendet (Olney et al. 2017). Zunächst wurden sie nach ihrem Erstbeschreiber Arnold Pick als Pick-Erkrankung zusammengefasst (Pick 1892).

Heutzutage fällt unter den Begriff *frontotemporale Lobärdegeneration* eine Gruppe von Erkrankungszuständen, die zwar sowohl genetisch, als auch pathologisch sowie klinisch verschieden sind, denen jedoch eine degenerative Beteiligung des Frontal- bzw. Temporallappens gemein ist. Je nach Lokalisation der Neurodegeneration zeigen sich folglich klinisch unterschiedliche Defizite (Sieben et al. 2012).

Erkrankungen, die daraus resultieren, sind die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz sowie die primär progrediente Aphasie. Des Weiteren zählen das corticobasale Syndrom, die progrediente supranukleäre Blickparese sowie Mischformen aus frontotemporaler Demenz und amyotropher Lateralsklerose dazu (Finger 2016). Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr, die zum FTLD-Spektrum gehören, wird mit 1,61 pro 100.000 und die Prävalenz mit 10,8 pro 100.000 angegeben (Coyle-Gilchrist et al. 2016).

### 1.3.1 Frontotemporale Demenz

Die frontotemporale Demenz im engeren Sinn umfasst eine Verhaltensvariante (bvFTD) und eine Sprachvariante, die primär progrediente Aphasie (PPA) (Kurz et al. 2014), die sich in Form einer nicht-flüssigen/agrammatischen (nfvPPA), einer semantischen (svPPA) und einer logopenischen Variante (lvPPA) äußern kann (Gorno-Tempini et al. 2011). Die logopenische Variante nimmt dabei eine Sonderstellung ein, da bei etwa drei Viertel der Fälle eine Alzheimer-Pathologie zugrunde liegt (Chare et al. 2014).

Nach der Alzheimer-Erkrankung gilt die FTD als zweithäufigste *early-onset*-Demenz, da ein beträchtlicher Teil der Patienten noch vor dem 65. Lebensjahr daran erkrankt. Die Inzidenz wird im Bereich der 45- bis 65-Jährigen auf 2,7 bis 4,1 pro 100.000 und die Prävalenz auf 15 bis 22 pro 100.000 geschätzt. Die Erkrankung kann aber auch bei deutlich jüngeren und älteren Personen auftreten (Knopman u. Roberts 2011). Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen (Hogan et al. 2016). Ungefähr 60 % der FTD-Patienten werden mit bvFTD diagnostiziert und die restlichen Fälle dementsprechend mit einer Sprachvariante (Johnson et al. 2005).

Gemeinsam ist ihnen ein schleichender Beginn mit sukzessiver Zunahme klinischer Symptome (Finger 2016). Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt sieben bis dreizehn Jahre, wobei sich starke Unterschiede in den einzelnen Subtypen zeigen (Onyike 2011).

Auch die Rate der hereditären Fälle variiert zwischen den einzelnen Unterformen: diese ist bei der Verhaltensvariante größer als bei den Sprachvarianten (Goldman et al. 2005; Rohrer et al. 2009). Zu den Genen, bei welchen Mutationen zu FTD führen können, zählen vor allem GRN, C9orf72 und MAPT, wobei noch einige weitere, weniger verbreitete bekannt sind (Le Ber 2013).

Neuropathologisch äußert sich die Erkrankung zumeist in einer Aggregation der fehlgefalteten Proteine Tau oder TDP-43, seltener auch in FUS Einschlüssen (Rademakers et al. 2012).

Die Heterogenität der Erkrankung, sowohl in Klinik als auch in Genetik und Pathologie, erschwert die Entwicklung einer geeigneten, spezifisch auf FTD zugeschnittenen medikamentösen Therapie, sodass bis zum jetzigen Zeitpunkt keine speziell

für FTD geeigneten kausalen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen (Finger 2016).

Um die allgemeine klinische Diagnose einer primär progredienten Aphasie zu stellen, müssen folgende Kriterien zutreffen: das Krankheitsbild ist überwiegend durch sprachliche Defizite gekennzeichnet, die konsekutiv hauptsächlich für eine Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten sind. Zu Beginn ist die Erkrankung vorrangig durch eine Aphasie gekennzeichnet (Gorno-Tempini et al. 2011; Mesulam 2001, 2003). Einschränkungen in weiteren kognitiven Bereichen können im Verlauf hinzukommen. Jedoch bleiben sprachliche Defizite das Hauptsymptom (Libon et al. 2009; Mesulam 2003).

Die aktuelle Einteilung in drei Varianten richtet sich nach der Klassifikation von Gorno-Tempini und Kollegen. Die Diagnose lässt sich für jede Variante – ebenso wie die bvFTD-Einteilung – auf drei Ebenen stellen: klinisch, bildgebend unterstützt und pathologisch bestätigt (Gorno-Tempini et al. 2011).

Erkrankungssymptome bei von der nicht-flüssigen/agrammatischen Variante Betroffenen sind mühsames, verlangsamtes und undeutliches Sprechen sowie Agrammatismus, was sich zunehmend im weiteren Krankheitsverlauf manifestiert. Konkret zeigt sich dies durch Weglassen kürzerer Wörter, wie Pronomen oder Bestimmungswörter, oder Wortendungen. Hinzukommen können Schwierigkeiten beim Verstehen syntaktisch komplexer Sätze bei vorhandenem Einzelwortverständnis und Objektwissen (Gorno-Tempini et al. 2011).

Der Begriff *Semantik* umfasst die Bedeutung, den Inhalt eines Wortes, Satzes oder Texte (Dudenredaktion o. J.). Bei der semantischen Variante der primär progredienten Aphasie zeigen sich genau hier zunehmende Defizite: Die Patienten verlieren das Wissen um die Bedeutung von Dingen; anfänglich besonders von solchen, die im üblichen Sprachgebrauch seltener vorkommen. Hinzukommen können Oberflächendyslexie und -dysgraphie. Syntax, Grammatik und Sprachfluss hingegen werden weitestgehend korrekt ausgeführt (Gorno-Tempini et al. 2011). Entfallene Wörter werden dabei umschrieben oder umgangen, was zu inhaltsleerem Reden führen kann (Finger 2016). Begrifflichkeiten nachsprechen funktioniert indes weiterhin (Gorno-Tempini et al. 2011).

Defizite im Einzelwortabruf in der Spontansprache sowie eine eingeschränkte Fähigkeit, vorgedachte Sätze oder Redewendungen zu wiederholen, bilden Hauptmerkmale der logopenischen Variante einer primär progredienten Aphasie. Daneben können die Patienten phonologische Sprachfehler entwickeln. Einzelwortverständnis, Objektwissen, richtige Grammatik und motorische Sprachproduktion bleiben weitestgehend erhalten (Gorno-Tempini et al. 2011).

Nach vorausgegangener klinischer Befundung können sich bildgebende Maßnahmen zur Unterstützung der Diagnose anschließen. Atrophie-Muster lassen sich mittels MRT-Befunden, Zonen von Hypoperfusion oder Hypometabolismus anhand von PET- oder SPECT-Befunden erkennen. Bei der nicht-flüssigen/agrammatischen Variante finden sich diese vor allem linksseitig in posterior frontalen und insularen Bereichen. Die semantische Variante ist durch Neurodegeneration hauptsächlich im anterioren Temporallappen und die logopenische Variante in hinteren perisylvischen oder parietalen Bereichen linksseitig gekennzeichnet. Abschließend kann eine spezifische Histopathologie (z.B. FTLD-Tau, FTLD-TDP) oder das Vorhandensein einer bekannten Genmutation die Diagnose sichern (Gorno-Tempini et al. 2011).

Die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz imponiert durch progrediente Verhaltensalterationen und eine Abnahme kognitiver Fähigkeiten. Für eine detailliertere Einteilung definierten Rascovsky und Kollegen 2011 aktualisierte Diagnosekriterien. Von einer *möglichen bvFTD* wird ausgegangen, wenn sich klinisch über einen längeren Zeitraum Symptome finden, die sich drei der folgenden sechs Hauptkategorien zuordnen lassen: Enthemmung, Apathie, verminderte Sympathie oder Empathie, Entwicklung von Zwängen, Hyperoralität mit verändertem Essverhalten und Störung der exekutiven Funktionen. Für die Diagnose *wahrscheinliche bvFTD* muss zusätzlich ein signifikanter Ausfall spezifischer kognitiver Funktionen, Verhaltensalterationen und ein bildgebender Nachweis vorliegen. Letzterer zeigt entweder eine frontale und/oder anterior temporale Atrophie anhand eines MRT- oder CT-Befundes oder es wird eine frontale und/oder anterior temporale Hypoperfusion oder ein Hypometabolismus in diesen Bereichen mittels PET oder SPECT ermittelt. Eine *bvFTD mit definitiver FTLD-Pathologie* wird zum einen diagnostiziert, wenn aufgrund einer Biopsie oder Autopsie der histopathologische Nachweis für

eine FTLD vorliegt. Zum anderen stellt man diese Diagnose beim Vorliegen einer der bekannten, für FTLD verantwortlichen Genmutationen. Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche bvFTD müssen dabei vorliegen (Rascovsky et al. 2011).

Eine klare Abgrenzung sowie genaue klinische Zuordnung der einzelnen Varianten der frontotemporalen Demenz kann, vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung, oftmals schwierig sein. Neue Symptome können im Verlauf der Krankheit aufgrund der progressiven Zelldegeneration dazukommen und die Grenzen zwischen den Untergruppen zusehends verschwimmen lassen (Sieben et al. 2012).

### 1.3.2 Amyotrophe Lateralsklerose und frontotemporale Demenz

Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich ebenfalls um eine nicht heilbare, neurodegenerative Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine Motoneuronendegeneration, die in spastischen Lähmungen oder Muskelschwäche resultiert (Umoh et al. 2018).

Bei circa einem Viertel bis zur Hälfte aller ALS-Patienten lassen sich dementielle Beeinträchtigungen oder sprachliche Defizite feststellen (Portet et al. 2001; Rakowicz u. Hodges 1998). Bis zu 50 % der FTD-Patienten zeigen wiederum klinische Anzeichen einer ALS (Lomen-Hoerth et al. 2002). Außerdem konnte man bei ALS-Patienten einen verringerten Glucose-Metabolismus in Bereichen des frontalen Kortex nachweisen (Ludolph et al. 1992).

Neumann und Kollegen gelang es im Jahr 2006 einen gemeinsamen histopathologischen Link für diese Beobachtung ausfindig zu machen: Das Protein TDP-43 ließ sich sowohl bei etlichen hereditären FTLD-Fällen, also auch bei ALS in Ubiquitin-positiven Einschlusskörperchen nachweisen (Neumann et al. 2006). Darüber hinaus gilt eine C9orf72-Mutation nicht nur als eine mögliche genetische Ursache für das Auftreten von ALS, sondern auch von FTD (Renton et al. 2011).

Aufgrund dieser klinischen, pathologischen und genetischen Überschneidungen werden ALS und FTD als Erkrankungen eines Spektrums angesehen (Umoh et al. 2018).

#### 1.4 Aufgabenstellung und Ziel der Untersuchung

Basierend auf in der Literatur vorgefundenen Studien, die auf eine potentiell schlechtere orale Gesundheit bei Demenz-Patienten schließen lassen, und in Analogie zu einer in den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm vorausgegangenen Studie bei ALS-Patienten, die einen krankheitsimmanenten parodontalen Knochenrückgang bei Betroffenen vermuten lässt, befasst sich diese Arbeit mit der Zahn- und Mundgesundheit, im Speziellen der parodontalen Gesundheit, von Patienten mit FTD in Gegenüberstellung mit neurologisch gesunden Kontrollen. In der aktuellen Literatur konnten hierzu keine aussagekräftigen Studien gefunden werden.

Dementsprechend behandelt vorliegende Arbeit folgende Fragen:

1. Wie steht es um die orale Gesundheit bei Patienten mit FTD, gemessen anhand klinischer Parameter?
2. Verändert sich die Parodontitis-Prävalenz bei fortschreitender Erkrankung signifikant?
3. Zeigen sich Differenzen zu neurologisch gesunden Gleichaltrigen?
4. Lassen sich bei FTD-Patienten spezifische Charakteristika bezüglich der parodontalen Werte ausmachen, womöglich als Abgrenzung zu ALS-Patienten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Ethikantrag

Bei der Pilotstudie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Fall-Kontroll-Studie zur Erfassung der oralen Gesundheit, besonders des parodontalen Zustandes, bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Nach Genehmigung des Projekts durch die Ethikkommission (Ethikantrag-Nummer 34/18) erfolgte die Rekrutierung der Probanden.

### 2.2 Rekrutierung im Rahmen des FTLD-Netzwerks

FTD-Patienten und neurologisch gesunde Kontrollpersonen wurden im Rahmen des Konsortiums zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration unter Leitung von Prof. Dr. Markus Otto (Otto et al. 2011) im Zeitraum von März 2018 bis April 2019 rekrutiert.

Dieses Konsortium wurde 2011 mit dem Ziel gegründet, adäquate Parameter zur Erkennung und Verlaufskontrolle von FTLD-Patienten zu definieren. Neben diesen werden neurologisch gesunde Personen und Probanden mit Alzheimer-Demenz als Vergleichsgruppen aufgenommen. Demographische Angaben werden bei Aufnahme in das FTLD-Netzwerk standardisiert bei allen Teilnehmern erhoben. Zur Erfassung der Schulbildung wird die *International Classification of Education* (ISCED 1997) angewendet. Je höher der Bildungsabschluss, desto höher das zugeordnete Level (0-6) (Schneider 2008).

Im Zuge der jährlich stattfindenden Kontrolltermine wurden geeignete Probanden gefragt, an vorliegender Studie teilzunehmen. Von allen Studienteilnehmern war Einwilligungsfähigkeit gefordert. Durch die Teilnahme am FTLD-Konsortium war eine pseudonymisierte Speicherung der Daten gewährleistet. Die Patienten wurden ausführlich über die Studie und den geplanten Ablauf aufgeklärt. Es wurde ihnen Zeit gelassen, sich für oder gegen eine Teilnahme zu entscheiden und, wenn nötig, Fragen zu stellen. Bei positivem Entschluss wurde jeweils schriftlich die Einwilligung zur Studienteilnahme sowie die Genehmigung zur Entnahme und Übereignung von 5,0 ml Sulkusfluid zu wissenschaftlichen Zwecken (Übereignungsvertrag) eingeholt.

### 2.2.1 Stichproben

Es willigten 31 FTD-Patienten und 20 neurologisch gesunde Kontrollpersonen ein, an vorliegender Studie teilzunehmen. Generelle Ausschlusskriterien für alle an der Studie Teilnehmenden waren eine notwendige Endokarditisprophylaxe, Immunsuppression, Niereninsuffizienz, die Einnahme von Bisphosphonaten, Schwangerschaft und Stillzeit sowie ein grundsätzlich schlechter Allgemeinzustand. Eine Probandenselektion erfolgte aufgrund dieser Ausschlusskriterien, jedoch nicht aufgrund von Mundhygieneverhalten oder etwaiger oraler Faktoren, ausgenommen Zahnlosigkeit.

Somit wurde eine PPA-Patientin ausgeschlossen, da sie im Ober- und Unterkiefer mit Totalprothesen versorgt war, eine Kontrollperson aufgrund medikamentöser Immunsuppression. Von den 49 in die Studiauswertung eingeschlossenen Probanden partizipierten 22 Frauen und 27 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 65,7 Jahre.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz ( $n = 14$ ) oder primär progredienter Aphasie ( $n = 16$ ). Es wurde versucht, Patienten mit zusätzlich entwickelter ALS oder einer anderen Erkrankung des FTLD-Spektrums nicht mit in die Studie aufzunehmen. Da von allen Patienten Einwilligungsfähigkeit gefordert war, wurden Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf nicht berücksichtigt.

Bei den PPA-Patienten konnten fünf Probanden der nicht-flüssigen/agrammatischen, sieben Patienten der semantischen und vier der logopenischen Variante zugeordnet werden. Bei einer Patientin mit der logopenischen Variante musste die Untersuchung des Parodontalstatus nach dem 1. Quadranten abgebrochen werden, da dies für sie zu schmerzhaft war. Die Untersuchungsdaten, die bei ihr erhoben werden konnten (DMFT-Wert und Bakterienanalyse), flossen mit in die Datenauswertung ein.

Es wurden zwei Kontrollgruppen gewählt: Zum einen wurden neurologisch gesunde Kontrollpersonen ( $n = 19$ ) im Rahmen dieser Studie analog der FTD-Patienten rekrutiert und zahnmedizinisch untersucht. Die Gruppe sollte sich bezüglich des Alters, ihres Bildungsstands, des Rauchverhaltens und Geschlechts nicht signifikant von der Patientengruppe unterscheiden. Zum Ausschluss führte eine neurologische Erkrankung.

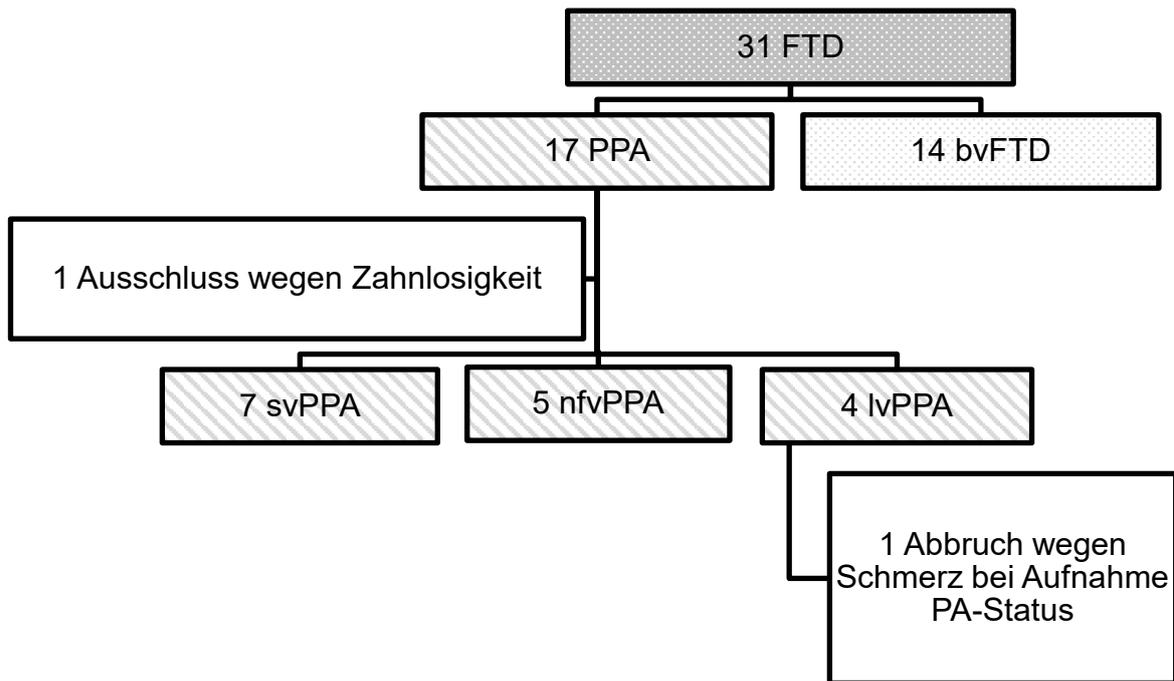
Zum anderen schien ein Vergleich zu Patienten mit amyotropher Lateralsklerose aufgrund der Beziehung der Erkrankungen (siehe 1.3.2) von Interesse. Die Daten zum Parodontalstatus von 37 Patienten mit amyotropher Lateralsklerose lagen aus einer vorausgegangenen Studie der Neurologischen Abteilung der Universität Ulm vor und wurden freundlicherweise von Fr. Dr. Christgen zur Verfügung gestellt (siehe 1.2.5). Die Untersuchungen erfolgten im Jahr 2013 analog der hier vorliegenden Arbeit. Zum Vergleich der Daten orientiert sich die Arbeit im entsprechenden Abschnitt (siehe 3.3) an der Auswertungsweise von Fr. Dr. Christgen.

**Tabelle 3:** Demographische Angaben der Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) und der neurologisch gesunden Kontrollgruppe, Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich FTD und Kontrolle. International Standard Classification of Education (ISCED), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.)

	<b>Gesamt</b> n = 49	<b>FTD</b> n = 30	<b>Kontrolle</b> n = 19	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> in Jahren				
MW $\pm$ SD	65,7 $\pm$ 8,2	65,5 $\pm$ 8,7	66,1 $\pm$ 7,5	0,559
Median	64,6	63,4	64,7	
Anzahl <b>Männer</b>	27 (55,1 %)	20 (66,7 %)	7 (36,8 %)	0,076
Anzahl <b>Frauen</b>	22 (44,9 %)	10 (33,3 %)	12 (63,2 %)	
aktive <b>Raucher</b>	9 (18,4 %)	7 (23,3 %)	2 (10,5 %)	0,203
ehemalige Raucher	3 (6,1 %)	3 (10,0 %)	0 (0,0 %)	
Nichtraucher	37 (75,5%)	20 (66,7 %)	17 (89,5 %)	
<b>ISCED</b>				
Level 2	3 (6,1 %)	2 (6,7 %)	1 (5,3 %)	0,858
Level 3	22 (44,9 %)	13 (43,3 %)	9 (47,4 %)	
Level 4	7 (14,3 %)	5 (16,7%)	2 (10,5 %)	
Level 5	12 (24,5 %)	8 (26,7 %)	4 (21,1 %)	
Level 6	5 (10,2 %)	2 (6,7 %)	3 (15,8 %)	

**Tabelle 4:** Demographische Angaben und klinische Charakteristika der Probanden mit primär progredienter Aphasie (PPA) und der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. International Standard Classification of Education (ISCED), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), Mini Mental Status Test (MMST), Clinical Dementia Rating (CDR), für die frontotemporale Lobärdegeneration modifiziertes Clinical Dementia Rating (FTLD-CDR)

	<b>PPA</b> n = 16	<b>bvFTD</b> n = 14	<b>p-Wert</b>
<b>Alter in Jahren</b>			
MW ± SD	66,9 ± 8,8	64,0 ± 8,7	0,361
Median	67,4	62,9	
<b>Anzahl Männer</b>	7 (43,8 %)	13 (92,9 %)	<b>0,007</b>
<b>Anzahl Frauen</b>	9 (56,2 %)	1 (7,1 %)	
<b>aktive Raucher</b>	4 (25,0 %)	3 (21,4 %)	0,867
ehemalige Raucher	1 (6,3 %)	2 (14,3 %)	
Nichtraucher	11 (68,8 %)	9 (64,3 %)	
<b>ISCED</b>			0,252
Level 2	2 (12,5 %)	0 (0,0 %)	
Level 3	6 (37,5 %)	7 (50,0 %)	
Level 4	1 (6,3 %)	4 (28,6 %)	
Level 5	5 (31,3 %)	3 (21,4 %)	
Level 6	2 (12,5 %)	0 (0,0 %)	
<b>MMST</b>			0,249
MW ± SD	21,7 ± 8,6	25,1 ± 4,6	
Median	26,0	27,0	
<b>CDR</b>			<b>0,036</b>
MW ± SD	2,1 ± 2,9	3,5 ± 2,4	
Median	1,3	2,8	
<b>FTLD-CDR</b>			0,089
MW ± SD	3,7 ± 4,1	5,1 ± 3,1	
Median	3,3	4,3	



**Abbildung 1:** Absolute Anzahl und Unterteilung der teilnehmenden FTD-Patienten anhand der Diagnose, Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Frontotemporale Demenz (FTD), primär progrediente Aphasie (PPA), Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD), semantische Variante (svPPA), nicht-flüssige Variante (nvPPA), logopenische Variante (lvPPA), Parodontalstatus (PA-Status)

Tabelle 5 stellt die demographischen Angaben der FTD-Patienten mit den Angaben der ALS-Patienten gegenüber. Die ALS-Patienten waren signifikant jünger als die Vergleichsgruppe der FTD-Patienten ( $p = 0,036$ ), bei der Geschlechterverteilung und dem Rauchverhalten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Patientin, welche die parodontale Untersuchung abbrach, wurde beim Vergleich mit den ALS-Patienten nicht berücksichtigt ( $n = 29$ ).

**Tabelle 5:** Demographische Angaben der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und frontotemporaler Demenz (FTD), Universitätsklinikum Ulm, 2013 und März 2018 bis April 2019. Das Alter wurde in vollen Jahren ohne Dezimalstelle zur Berechnung angegeben, ehemalige Raucher zählen als Nichtraucher. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

	<b>FTD</b> n = 29	<b>ALS</b> n = 37	<b>p-Wert</b>
<b>Alter in Jahren</b> MW ± SD	64,7 ± 8,8	58,9 ± 10,9	<b>0,036</b>
Anzahl <b>Männer</b>	20 (69,0 %)	29 (78,4 %)	0,410
Anzahl <b>Frauen</b>	9 (31,0 %)	8 (21,6 %)	
aktive <b>Raucher</b>	7 (24,1 %)	8 (21,6 %)	1,000
Nichtraucher	22 (75,9 %)	29 (78,4 %)	

### 2.2.2 Neuropsychologische Testverfahren und Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgte nach aktuellen Kriterien (siehe 1.3.1) anhand des Studienprotokolls des FTLD-Konsortiums, welches unter anderem eine eingehende Fremd- und Eigenanamnese, eine körperlich-neurologische Untersuchung, bildgebende und labortechnische Diagnostik sowie eine detaillierte neuropsychologische Beurteilung umfasst.

Letztere beinhaltet als Schwerpunkt die CERAD-Plus-Testbatterie (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), welche es ermöglicht, kognitive Beeinträchtigungen der Patienten anhand folgender Tests zu beurteilen (Welsh et al. 1994): *Verbale Flüssigkeit (Tiere)*; *Boston Naming Test (15 Bilder)*; *Mini Mental Status Test*; *Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen* sowie *Figuren abzeichnen und abrufen*. Zusätzlich zu diesen Sub-Tests kommen bei der CERAD-Plus noch der *Trailmaking Test A und B* sowie *Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)* hinzu. Daneben beinhaltet das neuropsychologische Protokoll weitere Verfahren wie den *Hamash-5-Punkte-Test* zur Einschätzung der nonverbalen Denkflüssigkeit (Haid T et al. 2002) den *Token Test* zur Beurteilung des Sprachverständnisses (Orgass B et al. 1982) und den *Repeat and Point-Test* zur Unterscheidungshilfe zwischen Sprachverständnis- und Sprachproduktionsstörungen (Hodges et al. 2008).

Zusätzlich wurden für vorliegende Arbeit der CDR-Wert (*Clinical Dementia Rating*) (Morris 1993) sowie der speziell für FTLD-Patienten erweiterte FTLD-CDR-Wert (*FTLD-modified Clinical Dementia Rating*) erhoben (Knopman et al. 2008). Ersterer dient dazu die Schwere einer Demenz, vor allem bei Alzheimer-Erkrankung, einzu-stufen. Sechs Kategorien werden hierfür anhand eines semistrukturierten Interviews mit dem Patienten und einer geeigneten weiteren Person, beispielsweise einem Pfleger oder Angehörigen, bewertet: *Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteils-fähigkeit und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies* sowie *Körperpflege*. Bei dem an FTLD-Patienten angepassten FTLD-CDR-Wert kommen noch die Bereiche *Sprache* und *Verhalten* hinzu. Jede Kategorie kann mit „0“ (*gesund*), „0,5“ (*fragliche Demenz*), „1“ (*leichte Demenz*), „2“ (*mäßige Demenz*) oder „3“ (*schwere Demenz*) bewertet werden (Knopman et al. 2008; Morris 1993). Die in vorliegender Arbeit verwendeten Werte entsprechen der Summe der Einzel-kategorien.

Des Weiteren werden bildgebende Diagnostik, wie ein cMRT oder ein PET-CT, eine Lumbalpunktion zur Bestimmung von Biomarkern sowie eine Blutentnahme zur Be-stimmung geeigneter Laborwerte durchgeführt. Bei Einverständnis des Patienten wird zusätzlich eine genetische Testung durchgeführt.

Die Auswertung und Befundung der so erhaltenen Daten obliegen den zuständigen Psychologen und Neurologen.

### 2.3 Zahnmedizinischer Untersuchungsablauf

Die zahnmedizinische Untersuchung mit der Aufnahme des Parodontalstatus er-folgte im Regelfall in den Räumlichkeiten der neurologischen Hochschulambulanz der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU).

Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines vorgefertigten Bogens erhoben und das Beiblatt für den *RTP PARO-Test 5*, einem mikrobiologischen Test zur Keimanalyse von fünf parodontal pathogenen Leitkeimen, ausgefüllt. Bei der Erhebung der Anamnese wurde besonderes Augenmerk auf allgemeinmedizinische Ausschlusskriterien, das Rauchverhalten und die aktuelle Medikation gelegt. Pro-banden, die länger als 20 Jahre nicht mehr geraucht haben, wurden als

Nichtraucher gewertet. Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde in Jahren mit einer Nachkommastelle berechnet.

Es schloss sich die zahnärztliche Untersuchung an. Die Aufnahme der parodontologischen Parameter erfolgte mit dem System der *Florida Probe*. Dabei handelt es sich um eine druckkalibrierte Parodontalsonde, die die gemessenen Werte digitalisiert an ein dazugehöriges Computerprogramm weiterleitet.

Wie vom Programm der Florida Probe vorgegeben, wurden zunächst fehlende Zähne, Implantate, Brücken- und Kronenversorgungen per Fußsteuerung eingetragen. Anschließend folgte die Erhebung der parodontologischen Parameter. Das Handstück wurde vor jedem Patienten neu kalibriert. Es wurde der *Speed-Path* gewählt, bei welchem pro Zahn an sechs Stellen (distovestibulär, mediovestibulär, mesiovestibulär, distooral, mediooral und mesiooral) jeweils die Sondierungstiefe und die Rezession gemessen werden. Ebenso wurde das Vorhandensein von Blutung und/oder Suppuration an jeder Messstelle erfasst. Die Sondierungskraft betrug dabei konstant 15 g, unabhängig des vom Untersucher ausgeübten Drucks. Der Sondierungspfad erfolgte im Oberkiefer vestibulär von Zahn 18 nach 28, palatinal von 28 nach 18 sowie im Unterkiefer vestibulär von 48 nach 38 und lingual von 38 nach 48.

Daraufhin erfolgte die Erhebung des vom System der Florida Probe vorgegebenen Plaqueindex. Pro Zahn wurde an vier Stellen, mesiovestibulär, mediovestibulär, distovestibulär und mediooral, dichotom entschieden, ob Plaque vorhanden ist oder nicht. Dies wurde visuell und mit Hilfe einer zahnärztlichen Sonde festgestellt. Positive Stellen wurden in das System der Florida Probe mittels Fußsteuerung eingegeben.

Danach wurde unter Berücksichtigung der Anwendungshinweise des RTP PARO-Tests 5 (Meisohle o.J.) an der jeweils möglichst tiefsten Sondierungsstelle pro Quadrant für circa zehn Sekunden eine sterile Papierspitze ISO 40 mit einer Pinzette eingebracht, um Sulkusflüssigkeit für die bakterielle Keimanalyse zu gewinnen. Die Entnahme erfolgte unter relativer Trockenlegung. Eventuell vorhandene Plaque wurde vor Probenentnahme mit einer Sonde entfernt.

Aufgrund von Blutung oder unzureichender Trockenlegung war die Entnahme jedoch nicht immer an der tiefsten Stelle möglich. In diesem Fall wurde die Probe an der zweittiefsten Stelle entnommen. Gab es mehrere Messstellen mit der gleichen Tiefe in einem Quadranten, wurde klinisch entschieden, wo eine Probenentnahme sinnvoller erscheint, wo beispielsweise Speichelfluss besser zu kontrollieren war. Bei Patienten, die in einem Quadranten keine Zahnfleischtaschen von mindestens 5 mm hatten, wie in den Anwendungshinweisen gefordert, wurde die Erhebung an Taschen mit geringerer Tiefe vorgenommen.

Die Papierspitzen wurden anschließend in ein Reaktionsgefäß gelegt und verschlossen.

Zum Schluss erfolgte ein zahnmedizinischer Befund, der Füllungen, kariöse Läsionen und herausnehmbaren prothetischen Zahnersatz erfasste. Dieser wurde in ein analoges Befundschemata eingetragen, da die Software der Florida Probe hierfür keine Eingabemöglichkeit aufweist.

Nach Beendigung der Behandlung wurden die Sulkusfluidproben pseudonymisiert innerhalb von 60 Minuten in die Biobank des RKU gebracht, wo sie bei - 30 °C eingelagert wurden.

## 2.4 Messgrößen und parodontale Parameter

Im Folgenden werden die zahnmedizinischen Untersuchungsgrößen genau definiert. Implantate wurden als fehlende Zähne gewertet und somit für die Messungen nicht berücksichtigt.

### 2.4.1 DMFT-Index

Der international verwendete DMFT-Index gibt die Anzahl der aufgrund von Karies nicht naturgesunden Zähne (*Teeth*, T) im bleibenden Gebiss an. *Decayed* (D) steht dabei für die kariösen, *missing* (M) für fehlende und *filled* (F) für die gefüllten Zähne (Klein et al. 1938). Sobald ein Zahn eines dieser Kriterien erfüllt, bekommt er eine „1“ zugeteilt. Da die Weisheitszähne exkludiert werden, kann der DMFT maximal einen Wert von 28 ergeben. Als gefüllter Zahn gilt jeder, der mit einer direkten oder

indirekten Füllung versehen ist sowie mit Kronen versorgte Zähne und Brückenpfeiler. Brückenglieder gelten hingegen als fehlende Zähne.

#### 2.4.2 Sondierungstiefe/-bluten, Rezession und Attachmentverlust

Die parodontale Sondierungstiefe gibt die Distanz zwischen dem Gingivarand und dem sondierten Sulkusboden wieder.

Als Rezession wird der Rückgang des Zahnfleisches bezeichnet. Gemessen wird sie als Abstand zwischen Zahnfleischrand und Schmelz-Zement-Grenze.

Unter klinischem Attachmentverlust versteht man die Distanz zwischen dem sondierten Sulkusboden und der Schmelz-Zement-Grenze (Müller 2012 a).

An jeder Stelle, an welcher die Sondierungstiefe erfasst wurde, wurde der Attachmentverlust berechnet. Bei vorliegender Rezession wurde diese zu der gemessenen Taschentiefe addiert, bei Gingivahyperplasie die entsprechende Distanz subtrahiert. Bei den übrigen Messpunkten diente folgende Überlegung als Orientierung: Da selbst bei geringer Sondierungskraft die Messsonde immer in das Gewebe eindringt, und somit tiefer als die eigentliche histologische Taschentiefe gemessen wird (Wolf et al. 2012), wurden bei den Sondierungstiefen an Stellen ohne Rezession oder Gingivahyperplasie 3 mm abgezogen. Messpunkte bis 3 mm galten somit als gesund und der Attachmentverlust wurde als „0“ angesehen.

Für jede Messstelle wurde dichotom angegeben, ob nach Sondierung bis auf den Sulkusboden eine Blutung provoziert wurde oder nicht. Eine solch detektierte Blutung weist auf einen subgingivalen Biofilm hin (Müller 2012 a). Der BOP-Wert (*bleeding on probing*, Blüten nach Sondieren) in Prozent ergibt sich durch Division aller blutenden Stellen durch die Anzahl aller gemessenen Stellen.

#### 2.4.3 Einteilung der Parodontitis

Die Parodontitis-Einteilung in vorliegender Studie richtet sich nach den aktualisierten Falldefinitionen der *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology*. Diese wurden ausdrücklich für parodontale Forschung und epidemiologische Erhebungen konzipiert, aus dem Bedürfnis nach einer international einheitlichen Klassifikation. Die Einteilung richtet

sich nach der approximalen Sondierungstiefe und dem approximalen Attachmentverlust. Sie umfasst vier Fälle: *keine, milde, moderate* und *schwere Parodontitis*. Die dritten Molaren werden nicht berücksichtigt (Eke et al. 2012). Tabelle 6 gibt die genauen Kriterien wieder.

**Tabelle 6:** Parodontitis-Einteilung für epidemiologische Erhebungen basierend auf den aktualisierten Falldefinitionen der *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology* (Eke et al. 2012), Attachmentverlust (AV), Sondierungstiefe (ST), Parodontitis (PA), Millimeter (mm)

Einteilung	Definition
keine PA	keine Anzeichen für eine milde, moderate oder schwere Parodontitis
milde PA	2 approximale Stellen mit AV = 3 mm UND 2 approximale Stellen mit ST = 4 mm (nicht am selben Zahn) ODER eine Stelle mit ST = 5 mm
moderate PA	2 approximale Stellen mit AV = 4 mm (nicht am selben Zahn) ODER 2 approximale Stellen mit ST = 5 mm (nicht am selben Zahn)
schwere PA	2 approximale Stellen mit AV = 6 mm (nicht am selben Zahn) UND 1 approximale Stelle mit ST = 5 mm

#### 2.4.4 Plaqueindex

Für die Erfassung des Plaqueindex wurde das in der Floridaprobe vorgegebene Schema verwendet. Dabei werden pro Zahn vier Stellen hinsichtlich des Vorhandenseins von Plaque untersucht: beide Approximalflächen von vestibulär aus betrachtet sowie jeweils die mediane Bukkal- und Palatinal- bzw. Lingualfläche im gingivalen Bereich. Wenn Plaque vorhanden war, erfolgte die Bewertung mit „ja“, bei Abwesenheit mit „nein“. Alle positiv bewerteten Stellen durch die Anzahl aller gemessenen Stellen dividiert, ergibt den Wert des Plaqueindex in Prozent.

## 2.5 Mikrobiologische Analyse parodontal pathogener Keime

Für die mikrobiologische Analyse wurde das *RTP PARO-Test 5-Kit* verwendet. Die fünf untersuchten Bakterien sind *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.). Als Nachweisverfahren dient dabei die *quantitative Echtzeit-PCR (Polymerase Chain Reaction; qPCR)*.

Da sich Keimzahlen  $\leq 10^2$  Bakterien je Probe unterhalb der Nachweisgrenze befinden, können sie nur als  $< 10^2$  angegeben werden. Für Keimzahlen  $\geq 10^{10}$  Bakterien je Probe kann nur der Wert  $> 10^{10}$  angegeben werden, weil sie oberhalb des linearen Messbereiches liegen (Meisohle o.J.).

Das klinische Vorgehen wird unter Punkt 2.3 beschrieben. Probanden, die angaben, in den letzten sechs Monaten vor der Probenentnahme ein Antibiotikum eingenommen zu haben oder im letzten Monat davor eine Chlorhexidin-haltige Mundspüllösung verwendet zu haben, wurden bei der Keimanalyse nicht berücksichtigt.

Die Proben wurden nach Beendigung aller Untersuchungen gesammelt an die Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie des Universitätsklinikums Ulm übermittelt und dort im Forschungslabor ausgewertet.

## 2.6 Statistische Datenauswertung

Zunächst erfolgte die statistische Datenauswertung der Stichprobenwerte deskriptiv. Bei Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen wurde auf eine Dezimalstelle gerundet.

Anschließend folgten Vergleiche zwischen den einzelnen Teilnehmergruppen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für quantitative Variablen herangezogen, da es sich um unabhängige Stichproben handelt, bei denen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Der exakte Test nach Fisher wurde für kategoriale Variablen aufgrund des verhältnismäßig geringen Stichprobenumfangs gewählt.

Die univariate logistische Regression beschreibt die Assoziation zwischen den Parametern zum Vorliegen und der Schwere einer Demenz und dem Vorhandensein einer Parodontitis. Die Parameter werden dabei einzeln betrachtet.

Die Odds Ratio für Patienten mit FTD im Vergleich zu Probanden ohne FTD an einer Parodontitis zu erkranken, wurde mit Hilfe einer Kreuztabelle berechnet.

Die Parodontitis-Einteilung wurde mit Hilfe eines Balkendiagrammes visualisiert. Ein Ergebnis wird als signifikant eingestuft, wenn  $p < 0,05$ . Es wurde zweiseitig getestet. Für die statistische Datenauswertung wurden die Programme Microsoft Excel (Version 2003) sowie SPSS (Version 25) verwendet.

## 2.7 Verwendete Materialien

Neben obligatorischem Untersuchungsmaterial wie Einmalhandschuhen und Mund- und Nasenschutz wurde für die zahnmedizinische Untersuchung das *Variator-Kit* von *Hager & Werken*, ein Einmalbehandlungsset bestehend aus einem Mundspiegel, einer Pinzette und einer Sonde, verwendet.

Zur Aufnahme des Parodontalstatus diente die Florida Probe mit zugehöriger Software (Version 9.12.59) und den sterilen Einmalaufsätzen *Dolphin*. Zur Entnahme des Sulkusfluids wurden sterile Papierspitzen ISO 40 benutzt, die in Kunststoff-Reaktionsgefäßen (1,5 ml) aufbewahrt wurden.

Die komplette Untersuchung erfolgte mit einer Lupenbrille mit 2,7-facher Vergrößerung und Stirnlampe.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich PPA- und bvFTD-Patienten

Zunächst erfolgte eine Gegenüberstellung der PPA- (n = 16) und bvFTD-Patienten (n = 14) bezüglich der erhobenen zahnmedizinischen Daten. Die Einteilung wurde anhand der zur Zeit der zahnmedizinisch durchgeführten Untersuchung gestellten Diagnose vorgenommen.

In der bvFTD-Gruppe nahmen signifikant mehr Männer als in der PPA-Gruppe ( $p = 0,007$ ) teil. In Bezug auf die restlichen erhobenen demographischen Angaben *Alter*, *Rauchverhalten* und *Schulbildung* konnten keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden (siehe Tabelle 4).

Anhand der MMST-, CDR- und FTLD-CDR-Werte sollen kognitive Einschränkungen und das Fortschreiten der Erkrankung beurteilt werden. Ein leicht signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich bei Betrachtung des CDR-Wertes ( $p = 0,036$ ), wobei Patienten mit bvFTD durchschnittlich höhere Werte als die PPA-Stichprobe aufwiesen (siehe Tabelle 4).

##### 3.1.1 Auswertung des DMFT-Index

Patienten mit primär progredienter Aphasie und mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz vergleichend, konnte weder ein signifikanter Unterschied bezüglich des DMFT-Index als Ganzes, noch in seinen Unterpunkten *fehlende*, *gefüllte* oder *kariöse Zähne*, ausgemacht werden. Auch wiesen bvFTD-Patienten nicht signifikant mehr oder weniger eigene Zähne als PPA-Patienten auf.

**Tabelle 7:** Gruppenvergleich der Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) und primär progredienter Aphasie bezüglich des DMFT-Index, Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Absolute Anzahl der kariösen (decayed, D), fehlenden (missing, M) und gefüllten (filled, F) Zähne (Teeth, T) sowie der eigenen Zähne inklusive der Weisheitszähne (8er), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.)

Variable	PPA n = 16	bvFTD n = 14	p-Wert
<b>DMFT gesamt</b>			
MW ± SD	20,3 ± 4,3	19,5 ± 6,1	0,627
Min.; Max.	12; 28	10; 28	
Median	21,0	20,0	
<b>Kariös (D)</b>			
MW ± SD	0,3 ± 0,6	0,5 ± 0,7	0,226
Min.; Max.	0; 2	0; 2	
Median	0,0	0,0	
<b>Fehlend (M)</b>			
MW ± SD	5,4 ± 4,1	5,7 ± 6,4	0,718
Min.; Max.	0; 16	0; 22	
Median	5,0	2,5	
<b>Gefüllt (F)</b>			
MW ± SD	14,6 ± 4,6	13,3 ± 5,9	0,439
Min.; Max.	8; 23	4; 25	
Median	12,0	12,5	
<b>Eigene Zähne (mit 8er)</b>			
MW ± SD	22,7 ± 4,1	22,9 ± 7,0	0,476
Min.; Max.	12; 28	5; 31	
Median	23,0	26,0	

### 3.1.2 Klinische Parameter zur Charakterisierung des Parodontalstatus

Eine Patientin mit PPA brach die parodontale Untersuchung nach dem 1. Quadranten aufgrund von Schmerzen ab. Sie konnte deshalb in den kommenden Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

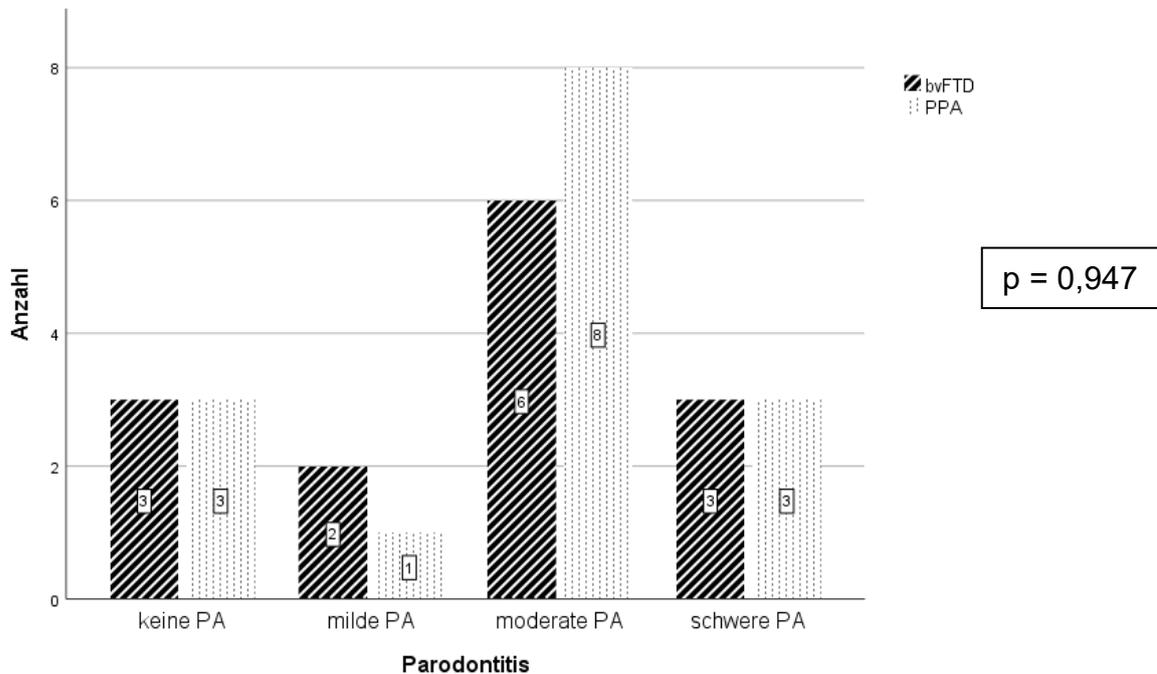
Patienten mit bvFTD wiesen eine signifikant schlechtere Mundhygiene als Patienten mit PPA auf ( $p = 0,021$ ) auf. Gemessen wurde dies anhand eines Plaqueindex. Ebenso hatten sie signifikant mehr Blutungspunkte nach Sondieren (BOP,  $p = 0,036$ ). Sie unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Anteils der Zähne mit Rezessionen, der mittleren Sondierungstiefe und des mittleren Attachmentverlusts.

**Tabelle 8:** Gruppenvergleich der Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) und primär progredienter Aphasie bezüglich der Parameter Plaqueindex (PI), Bluten nach Sondieren (bleeding on probing, BOP), Sondierungstiefe (ST) und Attachmentverlust (AV), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), Millimeter (mm)

	<b>PPA</b> n = 15	<b>bvFTD</b> n = 14	<b>p-Wert</b>
<b>PI in %</b>			
MW $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 25,9	55,2 $\pm$ 29,4	<b>0,021</b>
Min.; Max.	7,6; 100,0	18,5; 100,0	
Median	25,0	56,0	
<b>BOP in %</b>			
MW $\pm$ SD	13,8 $\pm$ 13,7	25,8 $\pm$ 19,4	<b>0,036</b>
Min.; Max.	2,8; 46,7	1,2; 66,7	
Median	11,7	22,9	
<b>Anteil Zähne mit Rezession in %</b>			
MW $\pm$ SD	58,0 $\pm$ 26,0	37,0 $\pm$ 31,1	0,075
Min.; Max.	13,0; 91,7	0,0; 85,7	
Median	53,6	43,3	
<b>Mittlere ST in mm</b>			
MW $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6	0,872
Min.; Max.	1,4; 3,5	1,5; 3,4	
Median	2,1	2,1	
<b>Mittlerer AV in mm</b>			
MW $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,8	0,186
Min.; Max.	0,1; 2,5	0,0; 2,5	
Median	0,8	0,4	

### 3.1.3 Einteilung Parodontitis

Die Parodontitis-Einteilung erfolgte anhand der aktualisierten Falldefinitionen des *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology*. Es wird zwischen *keiner, milder, moderater* und *schwerer Parodontitis* unterschieden (siehe Tabelle 6). Abbildung 2 veranschaulicht die absolute Anzahl der Fälle für die jeweilige Parodontitis-Kategorie, aufgeteilt in Patienten mit bvFTD und PPA mittels eines Balkendiagramms. Es ergab sich nach dem exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung ( $p = 0,947$ ).



**Abbildung 2:** Balkendiagramm zur Veranschaulichung der absoluten Fälle von keiner, milder, moderater und schwerer Parodontitis (PA) aufgeteilt in Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) und primär progredienter Aphasie (PPA), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelt.

### 3.1.4 Auswertung des RTP PARO-Tests 5

Bei der Auswertung der mikrobiologischen Analyse des RTP PARO-Tests 5 konnte ein Proband mit bvFTD nicht berücksichtigt werden, da er in den vorausgegangenen sechs Wochen eine Mundspüllösung mit Chlorhexidin verwendet hatte. Ein Proband mit PPA wurde aufgrund von Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten sechs Monate vor Bakterienentnahme von der Auswertung ausgeschlossen.

Tabelle 9 stellt die absolute und relative Anzahl der Proben mit Keimmengen unterhalb der Nachweisgrenze ( $\leq 10^2$ ) der bvFTD- und der PPA-Patienten für jeden untersuchten Keim gegenüber: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.). Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede eruiert werden.

**Tabelle 9:** Absolute und relative Anzahl der Proben mit Keimmengen unterhalb der Nachweisgrenze ( $\leq 10^2$ ) von Probanden mit primär progredienter Aphasie (PPA) und der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) für die untersuchten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019.

	PPA n = 15	bvFTD n = 13	p-Wert
<b>A.a.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	11 (73,3 %)	8 (61,5 %)	0,689
<b>T.f.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	2 (13,3 %)	4 (30,8 %)	0,372
<b>P.g.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	4 (26,7 %)	4 (30,8 %)	1,000
<b>P.i.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	7 (46,7 %)	7 (53,8 %)	1,000
<b>T.d.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	6 (40,0 %)	2 (15,4 %)	0,221

In Tabelle 10 werden die Mittelwerte der absoluten Keimmengen von bvFTD- und PPA-Patienten gegenübergestellt. Es konnte für keinen Keim ein signifikanter Unterschied eruiert werden. Keine gemessene Keimzahl lag oberhalb des linearen Messbereichs von  $10^{10}$ .

**Tabelle 10:** Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der absoluten Keimzahlen von Probanden mit primär progredienter Aphasie (PPA) und der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) für die Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019.

	PPA n = 15	bvFTD n = 13	p-Wert
<b>A.a.</b> MW ± SD	$7,71 \times 10^3 \pm$ $1,33 \times 10^4$	$8,50 \times 10^3 \pm$ $1,16 \times 10^4$	0,812
<b>T.f.</b> MW ± SD	$3,96 \times 10^5 \pm$ $1,21 \times 10^6$	$9,12 \times 10^5 \pm$ $1,34 \times 10^6$	0,650
<b>P.g.</b> MW ± SD	$6,90 \times 10^5 \pm$ $1,35 \times 10^6$	$1,87 \times 10^6 \pm$ $3,29 \times 10^6$	0,380
<b>P.i.</b> MW ± SD	$6,28 \times 10^4 \pm$ $1,21 \times 10^5$	$2,68 \times 10^5 \pm$ $6,68 \times 10^5$	0,888
<b>T.d.</b> MW ± SD	$2,68 \times 10^5 \pm$ $5,15 \times 10^5$	$5,71 \times 10^5 \pm$ $1,19 \times 10^6$	0,354

### 3.2 Gegenüberstellung FTD-Patienten mit Kontrollgruppe

Beim DMFT-Index, der Anzahl der Zähne mit Rezession, der mittleren Sondierungstiefe und dem mittleren Attachmentverlust, der Parodontitis-Verteilung sowie der Analyse der parodontal pathogenen Keime zeigten sich zwischen den PPA- und bvFTD-Patienten keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in den Parametern Plaqueindex ( $p = 0,021$ ) und Sondierungsbluten ( $p = 0,036$ ) unterschieden sie sich signifikant. Diese Werte sind jedoch leicht beeinflussbar beziehungsweise wenig konstant. Daher wurden diese Gruppen im folgenden Abschnitt zu einer Gruppe *FTD* zusammengefasst und gemeinsam einer neurologisch gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Bezüglich den demographischen Angaben Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Schulbildung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der FTD-Gruppe und den Kontrollen ermittelt werden (siehe Tabelle 3).

#### 3.2.1 Auswertung des DMFT-Index

Bei der Auswertung des DMFT-Index wiesen die FTD-Patienten signifikant mehr eingebrochene kariöse Läsionen als die Vergleichsgruppe auf ( $p = 0,014$ ). In Bezug auf fehlende und gefüllte Zähne konnte kein signifikanter Unterschied ausfindig gemacht werden, ebenso wenig bei der Anzahl der eigenen Zähne inklusive der Weisheitszähne (8er).

**Tabelle 11:** Gruppenvergleich der Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) und neurologisch gesunden Kontrollen bezüglich des DMFT-Index, Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Absolute Anzahl der kariösen (decayed, D), fehlenden (missing, M) und gefüllten (filled, F) Zähne (Teeth, T) sowie der eigenen Zähne inklusive der Weisheitszähne (8er). Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich FTD und Kontrolle. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.)

	<b>Gesamt</b> n = 49	<b>FTD</b> n = 30	<b>Kontrolle</b> n = 19	<b>p-Wert</b>
<b>DMFT gesamt</b>				
MW ± SD	19,1 ± 5,0	19,9 ± 5,1	17,8 ± 4,6	0,098
Min.; Max.	9; 28	10; 28	9; 28	
Median	20,0	21,0	18,0	
<b>Kariös (D)</b>				
MW ± SD	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,6	0,0 ± 0,0	<b>0,014</b>
Min.; Max.	0; 2	0; 2	0; 0	
Median	0,0	0,0	0,0	
<b>Fehlend (M)</b>				
MW ± SD	4,7 ± 4,7	5,6 ± 5,2	3,4 ± 3,5	0,116
Min.; Max.	0; 22	0; 22	0; 11	
Median	3,0	4,5	2,0	
<b>Gefüllt (F)</b>				
MW ± SD	14,1 ± 4,6	14,0 ± 5,2	14,4 ± 3,6	0,428
Min.; Max.	4; 25	4; 25	4; 19	
Median	13,0	12,0	14,0	
<b>Eigene Zähne (mit 8er)</b>				
MW ± SD	23,7 ± 5,0	22,8 ± 5,5	25,3 ± 3,8	0,070
Min.; Max.	5; 31	5; 31	18; 30	
Median	26,0	23,5	27,0	

### 3.2.2 Klinische Parameter zur Charakterisierung des Parodontalstatus

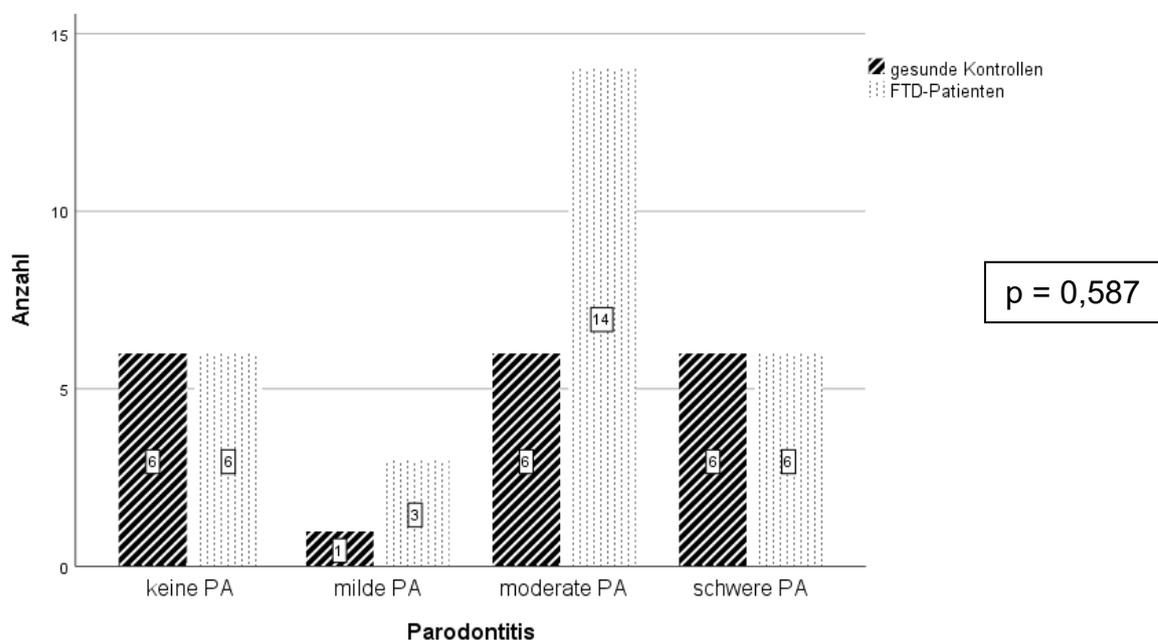
Patienten mit FTD wiesen, gemessen am Plaqueindex (PI), eine signifikant schlechtere Mundhygiene als neurologisch gesunde Kontrollen auf ( $p = 0,012$ ). Es zeigten sich darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 12:** Gruppenvergleich der Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) und neurologisch gesunden Kontrollen bezüglich der Parameter Plaqueindex (PI), Bluten nach Sondieren (bleeding on probing, BOP), Sondierungstiefe (ST), Attachmentverlust (AV), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich FTD und Kontrolle. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), Millimeter (mm)

	<b>Gesamt</b> n = 48	<b>FTD</b> n = 29	<b>Kontrolle</b> n = 19	<b>p-Wert</b>
<b>PI in %</b>				
MW ± SD	36,8 ± 29,6	43,5 ± 29,5	26,5 ± 27,4	<b>0,012</b>
Min.; Max.	3,6; 100,0	7,6; 100,0	3,6; 91,7	
Median	27,2	37,5	13,5	
<b>BOP in %</b>				
MW ± SD	16,5 ± 15,1	19,6 ± 17,5	11,9 ± 9,2	0,151
Min.; Max.	1,2; 66,7	1,2; 66,7	1,9; 38,3	
Median	12,5	14,1	10,3	
<b>Anteil Zähne mit Re- zession in %</b>				
MW ± SD	47,0 ± 28,9	47,9 ± 30,0	45,7 ± 27,8	0,718
Min.; Max.	0,0; 93,3	0,0; 91,7	0,0; 93,3	
Median	50,0	50,0	42,3	
<b>Mittlere ST in mm</b>				
MW ± SD	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	2,0 ± 0,4	0,312
Min.; Max.	1,4; 3,5	1,4; 3,5	1,6; 2,9	
Median	2,1	2,1	2,1	
<b>Mittlerer AV in mm</b>				
MW ± SD	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,8	0,7 ± 0,7	0,527
Min.; Max.	0,0 ± 2,5	0,0; 2,5	0,0; 2,2	
Median	0,6	0,7	0,5	

### 3.2.3 Einteilung Parodontitis

Abbildung 3 zeigt die absolute Anzahl der Parodontitis-Fälle untergliedert in FTD-Patienten und neurologisch gesunde Kontrollpersonen. Bezüglich der Fallverteilung konnte anhand des exakten Tests nach Fisher kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p = 0,587$ ). Es wurden die Falldefinitionen des *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology* zur Einteilung herangezogen (siehe Tabelle 6).



**Abbildung 3:** Balkendiagramm zur Veranschaulichung der absoluten Fälle von keiner, milder, moderater und schwerer Parodontitis (PA) aufgeteilt in neurologisch gesunde Kontrollpersonen und Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelt.

### 3.2.4 Auswertung des RTP PARO-Tests 5

Es wurden bei insgesamt 49 Probanden Bakterienproben entnommen. Bei der Auswertung der mikrobiologischen Analyse mussten fünf Probanden ausgeschlossen werden, da vier Personen in den letzten sechs Monaten vor Bakterientnahme ein Antibiotikum einnahmen (drei Kontrollen, ein PPA-Patient) und ein bvFTD-Patient innerhalb der vorausgegangenen sechs Wochen mit einem Chlorhexidin-haltigen Mundhöhlenantiseptikum spülte.

Es konnte für keinen der fünf untersuchten Keime ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Proben mit Keimmengen unterhalb der Nachweisgrenze ( $\leq 10^2$ ) zwischen den FTD-Patienten und den gesunden Kontrollen gefunden werden.

**Tabelle 13:** Absolute und relative Anzahl der Proben mit Keimmengen unterhalb der Nachweisgrenze ( $\leq 10^2$ ) von Probanden mit frontotemporaler Demenz (FTD) und neurologisch gesunden Kontrollen für die untersuchten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich FTD und Kontrolle.

	<b>Gesamt</b> n = 44	<b>FTD</b> n = 28	<b>Kontrolle</b> n = 16	<b>p-Wert</b>
<b>A.a.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	28 (63,6 %)	19 (67,9 %)	9 (56,3 %)	0,523
<b>T.f.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	9 (20,5 %)	6 (21,4 %)	3 (18,8 %)	1,000
<b>P.g.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	13 (29,5 %)	8 (28,6 %)	5 (31,3 %)	1,000
<b>P.i.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	23 (52,3 %)	14 (50,0 %)	9 (56,3 %)	0,761
<b>T.d.</b> Anzahl Proben $\leq 10^2$	10 (22,7 %)	8 (28,6 %)	2 (12,5 %)	0,283

Ebenso wenig unterschieden sich die Mittelwerte der absoluten Keimmengen der FTD-Patienten und gesunden Kontrollen signifikant voneinander. Keine gemessene Keimzahl lag oberhalb des linearen Messbereichs von  $10^{10}$ .

**Tabelle 14:** Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der absoluten Keimzahlen aller Proben von Probanden mit frontotemporaler Demenz (FTD) und neurologisch gesunden Kontrollen für die Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich FTD und Kontrolle.

	<b>Gesamt</b> n = 44	<b>FTD</b> n = 28	<b>Kontrolle</b> n = 16	<b>p-Wert</b>
<b>A.a.</b>	$2,16 \times 10^4 \pm$	$8,08 \times 10^3 \pm$	$4,51 \times 10^4 \pm$	0,276
MW $\pm$ SD	$8,52 \times 10^4$	$1,23 \times 10^4$	$1,40 \times 10^5$	
<b>T.f.</b>	$5,15 \times 10^5 \pm$	$6,35 \times 10^5 \pm$	$3,03 \times 10^5 \pm$	0,875
MW $\pm$ SD	$1,07 \times 10^6$	$1,28 \times 10^6$	$5,15 \times 10^5$	
<b>P.g.</b>	$9,54 \times 10^5 \pm$	$1,24 \times 10^6 \pm$	$4,57 \times 10^5 \pm$	0,553
MW $\pm$ SD	$2,05 \times 10^6$	$2,47 \times 10^6$	$7,81 \times 10^5$	
<b>P.i.</b>	$1,91 \times 10^5 \pm$	$1,58 \times 10^5 \pm$	$2,48 \times 10^5 \pm$	0,527
MW $\pm$ SD	$6,45 \times 10^5$	$4,66 \times 10^5$	$8,94 \times 10^5$	
<b>T.d.</b>	$3,82 \times 10^5 \pm$	$4,08 \times 10^5 \pm$	$3,36 \times 10^5 \pm$	0,360
MW $\pm$ SD	$7,61 \times 10^5$	$8,87 \times 10^5$	$4,88 \times 10^5$	

### 3.3 Vergleich der FTD-Gruppe mit ALS-Patienten

Zum Vergleich mit einer ALS-Gruppe wurden freundlicherweise die Daten von Fr. Dr. Christgen zur Verfügung gestellt (siehe 1.2.5). Es wurden in der vorliegenden Auswertung nur die ALS-Patienten berücksichtigt, die an der parodontologischen Untersuchung teilnahmen und zugleich nicht Zahnlos waren ( $n = 37$ ). Dasselbe gilt für die FTD-Gruppe. Die Patientin, die aufgrund von Schmerzen die parodontologische Untersuchung abbrach, bleibt in diesem Abschnitt unberücksichtigt.

Der komplette Abschnitt 3.3 orientiert sich an der Auswertungsweise der Daten von Fr. Dr. Christgen.

#### 3.3.1 Parodontologische Parameter

Bei der Auswertung der untersuchten parodontologischen Parameter wiesen die FTD-Patienten eine signifikant schlechtere Mundhygiene als die Vergleichsgruppe der ALS-Patienten auf ( $p = 0,036$ ). Ebenso zeigten sie signifikant mehr Bluten nach Sondieren ( $p = 0,020$ ). Die ALS-Patienten hingegen hatten prozentual signifikant mehr Stellen mit einer pathologischen Sondierungstiefe von mehr als 3,4 mm. Lediglich in der Anzahl der fehlenden Zähne manifestierte sich kein Unterschied.

**Tabelle 15:** Gruppenvergleich der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und frontotemporaler Demenz (FTD) bezüglich der parodontologischen Parameter Plaqueindex (PI), Bluten nach Sondieren (bleeding on probing; BOP), fehlende Zähne und dem prozentualen Anteil der Stellen mit pathologischer Sondierungstiefe (ST) über 3,4 mm, Universitätsklinikum Ulm, 2013 und März 2018 bis April 2019. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), Millimeter (mm)

	<b>FTD</b> n = 29	<b>ALS</b> n = 37	<b>p-Wert</b>
<b>PI in %</b>			
MW ± SD	43,6 ± 29,5	31,0 ± 28,9	<b>0,036</b>
Min.; Max.	8; 100	0; 100	
Median	38,0	20,0	
<b>BOP in %</b>			
MW ± SD	19,6 ± 17,5	12,0 ± 15,2	<b>0,020</b>
Min.; Max.	1; 67	0; 72	
Median	14,0	6,0	
<b>Fehlende Zähne</b>			
MW ± SD	5,5 ± 5,3	5,4 ± 6,8	0,329
Min.; Max.	0; 22	0; 26	
Median	4,0	3,0	
<b>Anteil Stellen mit ST ≥ 3,4 mm in %</b>			
MW ± SD	14,5 ± 14,1	22,7 ± 19,3	<b>0,028</b>
Min.; Max.	0; 45	3; 85	
Median	9,0	16,0	

### 3.3.2 Parodontal pathogene Keime

Tabelle 16 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten der positiv gemessenen Proben mit Keimzahlen von mehr als  $10^3$  pro Keim an. Die Proben wurden bei 27 Patienten mit FTD genommen und bei 31 Patienten mit ALS. Bei keinem der fünf analysierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d) konnte ein signifikanter Unterschied eruiert werden.

**Tabelle 16:** Absolute und relative Anzahl der positiv gemessenen Proben mit Keimmengen über  $10^3$  von Probanden mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) und frontotemporaler Demenz (FTD) für die untersuchten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Treponema denticola* (T.d.), Universitätsklinikum Ulm, 2013 und März 2018 bis April 2019.

	FTD n = 27	ALS n = 31	p-Wert
<b>A.a.</b> Anzahl Proben > $10^3$	9 (33,3 %)	4 (12,9 %)	0,113
<b>T.f.</b> Anzahl Proben > $10^3$	20 (74,1 %)	28 (90,3 %)	0,164
<b>P.g.</b> Anzahl Proben > $10^3$	15 (55,6 %)	13 (41,9 %)	0,430
<b>P.i.</b> Anzahl Proben > $10^3$	11 (40,7 %)	14 (45,2 %)	0,795
<b>T.d.</b> Anzahl Proben > $10^3$	15 (55,6 %)	23 (74,2 %)	0,172

### 3.4 FTD und Parodontalstatus

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Erkrankung an frontotemporaler Demenz und dem Auftreten einer Parodontitis gibt. Anhand des Mann-Whitney-U-Tests konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Attachmentverlusts und der mittleren Sondierungstiefe zwischen Patienten mit FTD und neurologisch gesunden Kontrollpersonen ausfindig gemacht werden (siehe Tabelle 12). Ebenso wenig zeigte der exakte Test nach Fisher einen Verteilungsunterschied der Parodontitis-Diagnose (siehe Abbildung 3).

Auch eine Risikoeinschätzung mit einer Kreuztabelle ergab keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für FTD-Patienten, an einer moderaten oder schweren Form der Parodontitis zu erkranken, als für neurologisch Gesunde (Odds Ratio = 1,30). Die Diagnosen *keine* und *milde* Parodontitis wurden dabei zusammengefasst und als parodontal gesund angesehen, wohingegen Patienten mit *moderater* und *schwerer* Parodontitis als parodontal krank angesehen wurden.

**Tabelle 17:** Kreuztabelle zur Risikoeinschätzung für Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) an einer moderaten oder schweren Form der Parodontitis zu erkranken verglichen mit neurologisch gesunden Kontrollen, Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019; absolute und relative Häufigkeiten

Odds Ratio = 1,30	FTD	Kontrolle	Gesamt
<b>moderate/schwere Parodontitis</b>	20 (41,7 %)	12 (25,0 %)	32 (66,7 %)
<b>keine/milde Parodontitis</b>	9 (18,7 %)	7 (14,6 %)	16 (33,3 %)
<b>Gesamt</b>	29 (60,4 %)	19 (39,6 %)	48 (100,0 %)

Die univariate logistische Regression zeigte keinen Einfluss des kognitiven Status gemessen anhand des Mini Mental Status Tests (MMST) auf die Parodontitis, ebenso wenig wie die Schwere der Demenz gemessen anhand des CDR- und des FTLD-CDR-Wertes.

**Tabelle 18:** Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer moderaten oder schweren Form der Parodontitis in Abhängigkeit von den Werten des Mini Mental Status Tests (MMST), des Clinical Dementia Rating (CDR) und der adaptierten Form, des für die frontotemporale Lobärdegeneration modifizierten Clinical Dementia Ratings (FTLD-CDR), Universitätsklinikum Ulm, März 2018 bis April 2019

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95 %-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MMST</b>	1,037	0,927; 1,161	0,522
<b>CDR</b>	0,955	0,723; 1,263	0,748
<b>FTLD-CDR</b>	0,957	0,776; 1,180	0,679

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Primäres Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, einen Überblick über die parodontale und die generelle orale Gesundheit bei Patienten mit frontotemporaler Demenz anhand klinischer Parameter zu bekommen. Untergeordnete Fragestellungen bezogen sich auf mögliche Unterschiede der parodontalen Werte zu neurologisch gesunden Kontrollen und Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. Des Weiteren wurde eine mögliche Korrelation zwischen Parodontitis und dem Fortschreiten der frontotemporalen Demenz untersucht.

Es wurde erwartet, dass sich aufgrund der demenziellen Erkrankung Auswirkungen auf die orale Gesundheit und das Mundhygieneverhalten bei Patienten mit FTD zeigen. Diese Vermutung bestärken ein vernachlässigtes Körperhygieneverhalten und der bevorzugte Verzehr von Süßem sowie der Link zur amyotrophen Lateralsklerose, bei der es Hinweise auf eine Verschlechterung des parodontalen Zustandes im Verlauf der Erkrankung gibt. Tatsächlich konnte die vorliegende Studie bei Patienten mit FTD auch im oralen Bereich ein vermindertes Hygieneverhalten bestätigen. Bezüglich der untersuchten parodontalen Parametern wurden keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen gefunden. Im Vergleich zu Patienten mit ALS wiesen FTD-Patienten eine schlechtere Mundhygiene auf, jedoch prozentual weniger Stellen mit pathologischer Sondierungstiefe  $\geq 3,4$  mm.

Anhand der erhobenen zahnmedizinischen Daten und Ergebnisse werden folgend die Ausgangsfragen im Kontext der bestehenden Literatur diskutiert und eine Schlussfolgerung für die Praxis gegeben.

#### 4.1.1 Mundgesundheit und parodontologische Parameter

*Wie steht es um die orale Gesundheit bei Patienten mit FTD, gemessen anhand klinischer Parameter?*

Zu Beginn wurden die zahnmedizinischen Werte von Patienten mit primär progredienter Aphasie und der Verhaltensweise einer frontotemporalen Demenz verglichen. Demographisch unterschieden sich die Gruppen bezüglich der

Geschlechterverteilung. Die PPA-Gruppe umfasst anteilmäßig mehr Frauen als die bvFTD-Gruppe ( $p = 0,007$ ). Studien deuten auf eine vermehrte Kariesprävalenz bei Frauen als bei Männern hin. Ursachen hierfür könnten Variationen in der Schmelzstruktur, der Speichelfließrate und -zusammensetzung, verschiedene Essgewohnheiten und Unterschiede in der oralen Mikroflora sein (Lukacs 2011). Jedoch ist anzumerken, dass in vorliegender Arbeit kein Unterschied hinsichtlich des DMFT-Wertes als Gesamtes und seinen einzelnen Unterpunkten zwischen bvFTD- und PPA-Patienten festzustellen ist. Da sich auch die Kategorien *fehlende* ( $p = 0,718$ ) und *gefüllte* ( $p = 0,439$ ) Zähne, die auf frühere kariöse Läsionen schließen lassen, nicht signifikant voneinander unterscheiden, war die PPA-Gruppe trotz des höheren Frauenanteils in der Vergangenheit, vor Krankheitsausbruch der primär progredienten Aphasie, nicht kariesanfälliger als die Probanden der bvFTD-Gruppe.

Bei einer Patientin mit der logopenischen Variante musste die Erhebung der parodontologischen Parameter aufgrund von Schmerzen nach dem 1. Quadrant abgebrochen werden. Da Schmerz (*dolor*) als eines der Kardinalsymptome einer Entzündung gilt, muss bei ihr an eine generalisierte Gingivitis oder Parodontitis gedacht werden. Eine Unterscheidung dieser Krankheitsbilder ohne Messung des Attachmentverlusts ist jedoch nicht möglich.

Bei der Anzahl der Zähne mit Rezession, der mittleren Sondierungstiefe und dem mittleren Attachmentverlust, der Parodontitis-Verteilung sowie der Analyse der parodontal pathogenen Keime konnten zwischen den PPA- und bvFTD-Patienten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die teilnehmenden bvFTD-Probanden wiesen jedoch im Vergleich zu den Teilnehmern mit PPA eine signifikant schlechtere Mundhygiene ( $p = 0,021$ ) auf.

Dies spiegelt sich auch in erhöhten Blutungswerten wider ( $p = 0,036$ ), da akkumulierte Plaque ab neun bis 21 Tagen Gingivitis verursacht und die Gingivitisentwicklung stark mit der Plaqueakkumulationsrate korreliert. Dieser Zustand ist bei Wiederaufnahme einer adäquaten Plaqueentfernung reversibel. (Löe et al. 1965; Theilade et al. 1966).

Ein in dieser Studie beobachteter Punkt war die äußerst frappierende zahnmedizinische Unterversorgung von Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz über die offenen kariösen Läsionen hinaus: Von den 14 in die

Studie aufgenommenen Probanden wiesen drei einen unversorgten, auf Gingivaneiveau abgebrochenen Wurzelrest auf. In der Auswertung wurden diese als fehlender Zahn gewertet, obgleich ein Zahnerhalt unter bestimmten Voraussetzungen möglich sein könnte. Bei Belassen des unversorgten Wurzelrestes im Kieferknochen besteht die Gefahr einer akuten oder chronischen Entzündung.

Ein Patient hatte einen präparierten Zahn ohne Kronenversorgung mit freiliegendem Dentin. Im Gegensatz zu Zahnschmelz, der natürlicherweise die äußere Schicht des Zahnes im Bereich der Krone bildet, besitzt Dentin eine tubuläre Struktur mit Verbindung zur im Zahninneren gelegenen Pulpa und ist somit permeabel (Thomas 1985). Bei geringer Restdentinstärke besteht dadurch die Gefahr der Pulpareizung (Pashley 1985).

Bei einem Probanden aus dieser Gruppe waren im Oberkiefer nur noch sieben eigene Zähne vorhanden, davon zwei Prämoaren und ein Molar, wobei die fehlenden Zähne nicht, auch nicht herausnehmbar, versorgt waren. Die Anzahl der Antagonistenpaare beziehungsweise der Zahnkontakte trägt maßgeblich zur Kau-effizienz bei (Helkimo et al. 1978), sodass bei diesem Patienten von einer stark herabgesetzten Effizienz ausgegangen werden kann.

Ein weiterer Patient wies eine tief frakturierte Seitenzahnfüllung auf. Somit waren in vorliegender Untersuchung sechs von 14 Probanden (42,9 %) mit bvFTD zahnmedizinisch unterversorgt, kariöse Läsionen nicht einmal inbegriffen. Bei Patienten mit primär progredienter Aphasie und den neurologisch gesunden Kontrollen konnte diesbezüglich keine Unterversorgung festgestellt werden.

Die fünfte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) weist auf eine schlechtere Mundgesundheit bei Menschen mit Pflegebedarf hin. Zum einen sinkt die Therapie- sowie die Mundhygienefähigkeit, zum anderen nimmt eigenverantwortliches Handeln, das beispielsweise für das Realisieren eines Zahnarzttermins nötig ist, ab (Nitschke u. Micheelis 2016). Obwohl in der DMS V auf ältere Personen, zwischen 75 und 100 Jahren, Bezug genommen wird, können die Gründe hierfür auch auf jüngere Patienten mit Pflegebedürftigkeit übertragen werden.

*Verändert sich die Parodontitis-Prävalenz bei fortschreitender Erkrankung signifikant?*

Weder der kognitive Status gemessen anhand des Mini Mental Status Tests noch der Schweregrad der Demenz gemessen anhand des CDR- bzw. FTLD-CDR-Werts

zeigten in vorliegender Arbeit einen Einfluss auf die Parodontitis. Zur Berechnung wurde die univariate logistische Regression herangezogen.

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Parodontitis (Gil-Montoya et al. 2015; Yu u. Kuo 2008) konnte mit den hier erhobenen Untersuchungswerten somit nicht verifiziert werden. Ein Erklärungsversuch könnte sein, dass nur einwilligungsfähige Patienten in die Untersuchung ohne weit fortgeschrittene kognitive Beeinträchtigung inkludiert werden konnten. Bei Patienten mit primär progredienter Aphasie steht zudem in den ersten zwei Jahren der Erkrankung eine Sprachstörung im Vordergrund, die den Hauptgrund für Einschränkungen im Alltag bildet, bevor es zu weiteren Beeinträchtigungen kommt (Mesulam 2001). Auffällige Verhaltensänderungen zu Beginn der Erkrankung wurden sogar als ein Ausschlusskriterium für die Diagnose PPA definiert (Gorno-Tempini et al. 2011).

Eine Studie zur Mundgesundheit bei Demenz-Patienten mit der Gruppeneinteilung *keine Demenz, Alzheimer-Demenz* und *weitere Demenzformen* kam zu dem Schluss, dass der Schweregrad der Demenz die Mundgesundheit signifikanter als die Demenzform respektive das Vorliegen einer Demenz beeinflusst. Darüber hinaus beurteilten Patienten mit schwerer Demenz ihre subjektiv wahrgenommene Mundgesundheit besser als Patienten ohne Demenz. Parodontale Sondierungstiefen wurden allerdings nicht untersucht (Warren et al. 1997).

#### 4.1.2 Vergleich der FTD-Patienten mit den Kontrollgruppen

##### *Zeigen sich Differenzen zu neurologisch gesunden Gleichaltrigen?*

Da sich einzig beim Plaqueindex (PI) und beim Bluten nach Sondieren (BOP) ein signifikanter Unterschied zwischen PPA- und bvFTD-Patienten ergab und diese Werte beeinflussbar und wenig konstant sind, wurden sie anschließend zu einer Gruppe *frontotemporale Demenz* zusammengefasst und neurologisch gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Die Gruppen FTD und gesunde Kontrollen glichen sich bezüglich der erhobenen demographischen Angaben Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Schulbildung.

Bezüglich des DMFT-Index als Gesamtes betrachtet, ergab sich in vorliegender Untersuchung eine leichte Tendenz zu einer höheren Kariesaktivität der FTD-Gruppe gegenüber den gesunden Kontrollen ( $p = 0,098$ ). Betrachtet man die einzelnen Unterpunkte getrennt, wiesen FTD-Patienten mehr aktuell offene, kariöse Läsionen ( $p = 0,014$ ), eine leichte Tendenz zu mehr fehlenden ( $p = 0,116$ ) und weniger eigenen Zähnen ( $p = 0,070$ ) – die Weisheitszähne hierbei inkludiert – auf. Lediglich in der Kategorie *gefüllte Zähne* glichen sich die Gruppen ( $p = 0,428$ ). Signifikant erhöhte Plaque-Werte der FTD-Gruppe im Vergleich zu den untersuchten gesunden Kontrollen ( $p = 0,012$ ) verwundern aufgrund eines allgemein vernachlässigten Hygieneverhaltens nicht. Bereits ab den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte man nachweisen, dass der vermehrte Konsum von fermentierbaren Kohlenhydraten wie Zucker in Interaktion mit bakterieller Plaque Karies verursacht (Fitzgerald 1963; Gustafsson et al. 1954). Dies scheint die naheliegendste Erklärung für die hier ermittelte erhöhte Kariesanfälligkeit bei Patienten mit FTD zu sein, da diese Gruppe zum einen in vorliegender Studie erhöhte Plaque-Werte ( $p = 0,012$ ) aufwies, und zum anderen ein eigentümliches Essverhalten und vermehrtes Verlangen nach Süßem in der Literatur beschrieben ist (Ahmed et al. 2014; Rascovsky et al. 2011).

In einer Fall-Kontroll-Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen vernachlässigter oraler Hygiene und kognitiver Beeinträchtigung gezeigt werden. Gemessen wurden erhöhte Plaque-Werte sowie vermehrte gingivale Entzündung. Dies traf auch schon auf Patienten mit leichten Einschränkungen zu (Gil-Montoya et al. 2017). Vorliegende Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen: Patienten mit frontotemporaler Demenz und daraus resultierender kognitiver Beeinträchtigung wiesen ebenfalls mehr Plaqueakkumulation und höhere Blutungswerte auf.

Bezüglich des Anteils der Zähne mit einer Rezession, der mittleren Sondierungstiefe und des mittleren Attachmentverlusts konnten in vorliegender Studie keine signifikanten Unterschiede in dem Gruppenvergleich FTD und gesunde Kontrollpersonen beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass keine überdurchschnittlich erhöhte Destruktion der parodontalen Gewebe in einer der Gruppen stattgefunden hat.

Auch in der epidemiologischen Parodontitis-Klassifikation anhand der aktualisierten Falldefinitionen der *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit

mit der *American Academy of Periodontology* (Eke et al. 2012) konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied in der Parodontitis-Prävalenz zwischen Patienten mit FTD und neurologisch gesunden Kontrollen gefunden werden. Dies wurde mittels einer Risikoeinschätzung mithilfe einer Kreuztabelle bekräftigt, bei der die Odds Ratio für FTD-Patienten, an einer moderaten oder schweren Form der Parodontitis zu erkranken, 1,30 betrug.

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Es kann eine Vielzahl an modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Faktoren ausfindig gemacht werden, die die bakterielle Besiedlung oder die körpereigene Immunantwort und somit den Krankheitsverlauf beeinflussen (Dyke u. Dave 2005). Eine FTD scheint nach den vorliegenden Ergebnissen keinen eigenen Risikofaktor darzustellen.

Allerdings handelt es sich bei einer Parodontitis in der Regel um ein chronisches Geschehen, das durch einen langsamen Verlauf gekennzeichnet ist und auch Phasen der Stagnation beinhalten kann (Müller 2012 b) und die frontotemporale Demenz ist eine Erkrankung mit stark verkürzter Lebenserwartung (Hodges et al. 2003). Somit könnten Auswirkungen innerhalb der Lebensdauer nicht apparent sein.

Bei der erwachsenen Allgemeinbevölkerung geht man von einem durchschnittlichen Attachmentverlust von gerade einmal 0,1 mm pro Jahr aus, bei Parodontitis-Patienten mit starker parodontaler Destruktion von durchschnittlich circa 0,6 mm Attachmentverlust pro Jahr (Needleman et al. 2018).

Die meisten Studien zur Zahngesundheit bei Demenz beziehen sich auf Patienten mit Morbus Alzheimer, da diese Erkrankung die häufigste Ursache einer Demenz darstellt (Ghezzi u. Ship 2000).

In einem *Umbrella Review*, das die vorhandene Literatur zu Korrelationen zwischen chronischen Erkrankungen und häufigen Zahnerkrankungen zusammenfasste, konnten die Forscher lediglich eine geringe Korrelation zwischen Demenz und Parodontitis oder Zahnverlust finden, jedoch keine Korrelation zwischen Karies und Demenz. Die Autoren weisen auch darauf hin, dass vielfach gemeinsame Risikofaktoren für Zahn- und chronisch-systemische Erkrankungen wie Rauchen, Alter, Geschlecht und Übergewicht in der Literatur erwähnt werden (Seitz et al. 2019).

Auch Ernährung, Hygieneverhalten, Alkoholkonsum und Stress können gemeinsame Risikofaktoren darzustellen (Sheiham u. Watt 2000).

In einer Longitudinalstudie, die 21 Patienten mit nicht medikamentös behandelter Alzheimer Demenz zahnmedizinisch untersuchte, wiesen die Betroffenen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Querschnitt verringerte Speichelfließraten, mehr Restaurationen, ein Zeichen vorausgegangener Schäden, und Gingivitis auf. Jedoch konnte bezüglich parodontaler Krankheiten kein Unterschied festgestellt werden. Über den Beobachtungszeitraum von zwei bis drei Jahren wurden keine signifikanten Unterschiede im Verlauf ermittelt (Ship u. Puckett 1994).

Zenthöfer und Kollegen untersuchten 57 ältere Heimbewohner mit und 36 ohne Demenz bezüglich ihrer Mundgesundheit. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand des Mini Mental Status Tests. Die Gruppe mit Demenz wies einen signifikant höheren Plaqueindex sowie signifikant schlechtere parodontale Werte als die Vergleichsgruppe auf. Jedoch konnten keine Unterschiede bezüglich des gingivalen Blutungsindex oder der Prothesenhygiene gefunden werden (Zenthöfer et al. 2014).

Syrjälä und Kollegen untersuchten in einer Querschnittsstudie die Mundgesundheit von 76 Patienten mit Demenz ab einem Alter von 75 Jahren. Sie ordneten die Teilnehmer drei Gruppen zu: Probanden mit Alzheimer-Demenz, Probanden mit vaskulärer Demenz und Probanden mit anderen Demenzformen. Alle Gruppen wiesen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für schlechtere Mundhygiene, Karies und parodontale Erkrankungen verglichen mit nicht dementen Personen auf. Es konnten, obwohl der Demenz verschiedene Krankheitsbilder zugrunde liegen, keine aussagekräftigen Unterschiede bezüglich der Mundgesundheit bei den einzelnen Demenzformen gefunden werden (Syrjälä et al. 2012).

Betrachtet man die in vorliegender Studie getesteten parodontal pathogenen Keime (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* und *Treponema denticola*) einzeln, ergaben sich weder in der Anzahl der unter der Nachweisgrenze gelegenen Proben, noch bei Betrachtung der durchschnittlichen Keimmenge signifikante Unterschiede zwischen FTD-Patienten und neurologisch gesunden Probanden. Besonderes Augenmerk

galt aufgrund seiner Virulenzfaktoren *Porphyromonas gingivalis*. Bei acht von 28 Probanden mit FTD lag die Keimanzahl dieses Bakteriums der aus Sulkusfluid gewonnenen Proben unter der Nachweisgrenze.

Dominy und Kollegen machen in ihrer Veröffentlichung von 2019 das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* und die von ihm gebildeten Virulenzfaktoren, sogenannte Gingipains, für die Entstehung von Alzheimer-Demenz mitverantwortlich. Das Forscherteam fand DNA von *Porphyromonas gingivalis* im Gehirn und Liquor cerebrospinalis von noch lebenden Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz. Daraufhin entwickelten sie selektive, niedermolekulare Gingipain-Inhibitoren und testeten sie an Mäusen mit dem Ergebnis, dass diese es potentiell vermögen, die Produktion von A $\beta$ <sub>1-42</sub>, das in dieser Studie als Wirtsantwort auf eine Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* angesehen wird und in sogenannten Plaques bei Patienten mit Alzheimer-Demenz vorgefunden wird, zu verringern (Dominy et al. 2019).

*Lassen sich bei FTD-Patienten spezifische Charakteristika bezüglich der parodontalen Werte ausmachen, womöglich als Abgrenzung zu ALS-Patienten?*

Dem Vergleich parodontologischer Parameter zwischen Patienten mit amyotropher Lateralsklerose und frontotemporaler Demenz galt aufgrund klinischer, genetischer und pathologischer Überschneidungen beider Erkrankungen Interesse.

Obwohl Patienten mit FTD eine signifikant schlechtere Mundhygiene, gemessen anhand eines Plaqueindex, aufwiesen ( $p = 0,036$ ) sowie mehr Stellen mit Bluten nach Sondieren, Zeichen einer Entzündung ( $p = 0,020$ ), zeigte die ALS-Stichprobe prozentual mehr Stellen mit pathologischer Sondierungstiefe über 3,4 Millimeter ( $p = 0,028$ ).

Darüber hinaus war die Stichprobe der ALS-Patienten ( $58,9 \pm 10,9$  Jahre) signifikant jünger als die Gruppe der FTD-Patienten ( $64,7 \pm 8,8$  Jahre,  $p = 0,036$ ), wobei die Prävalenz einer Parodontitis mit steigendem Alter generell zunimmt (Hoffmann u. Schützhold 2016; Kocher u. Hoffmann 2016; Kocher u. Holtfreter 2016).

Ein Grund hierfür könnte eine veränderte Kollagenanordnung in der Haut von ALS-Patienten sein. Es sind weniger Kollagenbündel vorhanden, die lockerer verbunden sind. Außerdem weisen die Kollagenfibrillen einen geringeren Durchmesser auf (Ono et al. 1986). Dies könnte sich mutmaßlich auch am Parodontium zeigen. Es finden sich nur wenige Untersuchungen der Haut von FTD-Patienten. Man geht von

einer verringerten Hautleitfähigkeit bei Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz aus (Joshi et al. 2014; Mendez et al. 2018).

Leider war es nicht möglich, den Attachmentverlust oder die parodontalen Diagnosen zu vergleichen. Bei ersterem lagen die Rohdaten von Fr. Dr. Christgen nicht vor, bei letzterem orientierten sich die Diagnosen an der Klassifikation der *American Academy of Periodontology*, wurden jedoch in Zweifelsfällen individuell bewertet (Christgen 2017). Es wurde sich darauf beschränkt nur zu vergleichen, was eindeutig vergleichbar war.

Das Verhältnis von Frauen zu Männern sowie das Rauchverhalten der Gruppen waren ähnlich. Auch bezüglich der Anzahl der positiv gemessenen Bakterienproben ließen sich bei keinem der fünf getesteten Keime (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* und *Treponema denticola*) signifikante Unterschiede erkennen.

## 4.2 Methodenkritik

Parodontologische Erhebungen bergen immanente Problematiken. Entzündliche parodontale Erkrankungen sind grundsätzlich äußerst häufig in der Bevölkerung anzutreffen und im Allgemeinen entstehen sie langsam und schreiten ebenso voran. Aufgrund der Tatsache, dass viele Faktoren die Ätiologie beeinflussen, ist nicht vollständig geklärt, ob es sich bei verschiedenen Formen um autonome Erkrankungen handelt. Des Weiteren ist weder der exakte Punkt bekannt, an dem eine Parodontitis letztendlich ausbricht, noch kann eine definitive Aussage über die Geschwindigkeit des Fortschreitens oder den generellen Verlauf der Erkrankung gemacht werden (Müller 2012 b).

### 4.2.1 Probandeneinteilung

Bezüglich Durchschnittsalter, Rauchverhalten und Schulbildung glichen sich sowohl die FTD-Patienten mit den gesunden Kontrollen, als auch bvFTD- und PPA-Patienten untereinander. Jedoch ergab sich eine leichte Tendenz zu mehr Männern in der FTD-Gruppe als bei den gesunden Kontrollen ( $p = 0,076$ ). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nur eine Frau in der Gruppe mit der Verhaltensvariante einer

frontotemporalen Demenz (bvFTD) rekrutiert werden konnte, sodass in dieser Gruppe mehr Männer als in der Vergleichskohorte mit primär progredienter Aphasie (PPA) ( $p = 0,007$ ) waren.

Es wurde versucht, in die FTD-Gruppe nur Patienten mit diagnostizierter Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz oder primär progredienter Aphasie ohne Anzeichen einer gleichzeitig entwickelten amyotrophen Lateralsklerose aufzunehmen. Dennoch handelt es sich um eine heterogene Gruppe, da den Krankheitsbildern verschiedene genetische und pathologische Variationen zugrunde liegen. Eine klinisch richtige Diagnosestellung mit Abgrenzung zu psychiatrischen Erkrankungen, Schlaganfall oder anderen Demenzformen ist oftmals schwierig. Jedoch konnte in einer Studie anhand von post-mortem Untersuchungen bei Patienten mit einer Form von early-onset-Demenz gezeigt werden, dass FTLD mit 100 % Sensitivität und 97 % Spezifität klinisch richtig diagnostiziert wird (Snowden et al. 2011). Die FTD-Patienten wurden anhand ihrer zum Zeitpunkt der zahnmedizinischen Untersuchung gestellten Diagnose unterteilt. Mit Fortschreiten der Erkrankung können jedoch weitere Symptome hinzukommen: Bei Patienten mit bvFTD können sich Sprachstörungen entwickeln und vice versa bei Patienten mit anfänglichen Sprachstörungen auch Verhaltensveränderungen aufkommen (Sieben et al. 2012). Da nicht-einwilligungsfähige Probanden ausgeschlossen wurden, fehlen in der Erhebung Daten von fortgeschrittenen Krankheitsfällen.

Die Probanden der bvFTD-Gruppe wiesen im Vergleich mit der PPA-Gruppe einen signifikant schlechteren CDR-Wert auf ( $p = 0,036$ ) und auch der FTLD-CDR-Wert tendiert hierzu ( $p = 0,089$ ). Beim MMST zeigte sich dieser Unterschied nicht ( $p = 0,249$ ). Der CDR-Wert beruht auf Informationen von einem Betreuer oder Angehörigen sowie zusätzlich auf vom Patienten selbst gewonnenen Daten, wohingegen der Mini Mental Status Test allein auf vom Patienten ausgeführten kognitiven Tests basiert (Perneckzy et al. 2006).

Die gesunden Kontrollen wurden anhand des Anamnesebogens auf neurologische Erkrankungen und aktuelle Medikation befragt und gegebenenfalls ausgeschlossen. Die Angaben beruhen ausschließlich auf Selbstauskunft. Auf eine erneute Erhebung parodontaler Daten bei ALS-Patienten wurde aufgrund der Belastung

verzichtet. Es werden auch keine anderen Ergebnisse erwartet. Die Daten wurden ebenfalls mit der Florida Probe erfasst.

#### 4.2.2 Studiendesign

Die untersuchte Gruppengröße von 30 Teilnehmern mit FTD erscheint zunächst gering. Es wurde von Anfang an in der Planung berücksichtigt, die gemessenen Werte mit den vorhandenen Werten von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose zu vergleichen. Diese Gruppe weist einen ähnlich großen Stichprobenumfang ( $n = 37$ ) auf. Darüber hinaus hat vorliegende Untersuchung den Charakter einer Pilotstudie, die einen Überblick über die orale und vor allem parodontale Situation von Patienten mit frontotemporaler Demenz liefern sowie eine Grundlage für weitere Untersuchungen bilden soll.

Die Kariesdetektion erfolgte visuell-taktil mit Lupenbrille und Sonde. Auf die Anfertigung von Röntgenbildern (Bissflügel) wurde aufgrund der Strahlenbelastung der Probanden verzichtet. In einer Metaanalyse kamen Gimenez und Kollegen zu dem Schluss, dass die Genauigkeit visueller Methoden zur Kariesdetektion mit radiologischen und Fluoreszenz-basierten Methoden vergleichbar ist. Generell weisen visuelle Methoden in der Kariesdiagnostik eine höhere Spezifität, jedoch niedrigere Sensitivität auf (Gimenez et al. 2015).

Der DMFT-Index erfasst die Anzahl fehlender Zähne ohne Berücksichtigung der Ursache des Zahnverlustes. Hierfür sind neben Karies und Parodontitis auch genetische Nichtanlagen und Extraktionen aufgrund kieferorthopädischer Therapie oder aufgrund von Unfällen zu nennen. Auf einen Fragebogen zur Eruiierung des Grundes für den Zahnverlust wurde verzichtet. Im Rahmen der vorliegenden Studie hätte dies nur retrospektiv anhand einer Selbstauskunft der Probanden realisiert werden können. Es ist fraglich, ob für jeden einzelnen fehlenden Zahn der Grund des Fehlens im Nachhinein ersichtlich ist. Des Weiteren kann ein Fehlen mehrere Gründe gleichzeitig haben.

Die Entscheidung, die parodontalen Werte mit dem druckkalibrierten System der Florida Probe zu erfassen, und nicht wie herkömmlich mit Millimeter-skalierten Handsonden, fiel aufgrund folgender Faktoren: Eine Erfassung der Werte ist ohne

Assistenz möglich, die Sonde gewährleistet einen konstanten Messdruck und sie bietet mit den *Dolphin*-Aufsätzen sterile Einmalaufsätze, sodass eine Instrumentenaufbereitung nicht nötig war. Auch eine Ableseungenauigkeit, wie sie bei konventionellen, mit Millimeter-Einteilung versehenen Sonden auftreten kann, wurde durch die sofortige automatische Übertragung der Werte zur dazugehörigen Software umgangen. Des Weiteren wurden die parodontalen Daten der bereits durchgeführten Studie bei ALS-Patienten mit demselben System erfasst (Christgen 2017). Somit war ein adäquater Vergleich zu diesen Werten möglich, da Unterschiede in der Messtiefe zwischen der Florida Probe und Handsonden nachgewiesen wurden (Gupta et al. 2015; Kour et al. 2016).

Zur Reproduzierbarkeit der Messwerte, vor allem in Bezug auf verschiedene Behandler, findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Nach Kour und Kollegen liefern Handsonden einerseits reproduzierbarere Werte als die Florida Probe und zeigen andererseits zwischen unabhängigen Behandlern weniger Diskrepanzen (Kour et al. 2016). Hingegen waren die mit der Florida Probe gemessenen Werte laut Gupta und Kollegen bei verschiedenen Anwendern besser reproduzierbar als mit Handsonde (Gupta et al. 2015).

Der Plaqueindex wurde ebenfalls mit dem System der Florida Probe erhoben, um einen Vergleich zu vorliegender ALS-Studie zu ermöglichen. Zur Berechnung wurden auf eine Nachkommastelle gerundete Werte verwendet, so wie in der klinischen Praxis üblich.

Bluten nach Sondieren gilt als Indikator für gingivale Entzündung. Dieser Wert weist zwar Einschränkungen in der Vorhersage des Verlaufs einer Parodontitis auf (Lang et al. 1986), jedoch wird er in vorliegender Studie nur zur Angabe des Ist-Zustandes verwendet. Die Schwachstelle des Wertes, dass die Blutung mit ansteigender Sondierungskraft zunimmt (Proye et al. 1982; Velden 1980) wird durch den konstanten Messdruck der Florida Probe umgangen.

Für vorliegende Studie wurde die Parodontitis-Einteilung der *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology* angewendet, da sie für international vergleichbare, parodontale Forschung und epidemiologische Erhebungen konzipiert wurde (Eke et al. 2012).

Viele Einteilungen richten sich in der Praxis an die klinische Diagnose mit anschließender Therapiekonsequenz, sind jedoch nicht für epidemiologische Zwecke

angedacht. Darüber hinaus sind in wissenschaftlichen Veröffentlichungen eine Vielzahl von uneinheitlichen Parodontitis-Definitionen und Klassifikationen vorzufinden (Preshaw 2009).

Auf die Anfertigung einer Panoramaschichtaufnahme zur Beurteilung des Knochenabbaus wurde wegen der Strahlenbelastung für die Teilnehmer verzichtet. Die neue Klassifikation des *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* berücksichtigt den radiologischen Knochenverlauf in ihrer Staging- und Grading- Einteilung, jedoch richtet diese sich an die Praxis (Papapanou et al. 2018). In der hier verwendeten Parodontitis-Klassifikation der *Centers for Disease Control and Prevention* in Zusammenarbeit mit der *American Academy of Periodontology* für epidemiologische Studien findet die radiologische Beurteilung des Knochenverlaufs keine Berücksichtigung.

Modifizierende Faktoren, die in die neue Parodontitis-Klassifikation aufgenommen wurden, scilicet Diabetes und Rauchverhalten (siehe Tabelle 2), wurden mithilfe eines Anamnesebogens erfasst. Der bei Diabetikern relevante HbA1c wurde nicht bestimmt und somit auf eine Auswertung verzichtet.

#### 4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Aus vorliegender Pilotstudie ergeben sich Optimierungsvorschläge für kommende Untersuchungen.

Die Tatsache, dass es sich bei der Parodontitis um eine multifaktorielle Erkrankung, wobei kein einzelner auslösender Faktor ausfindig gemacht werden kann, handelt sowie die Heterogenität der frontotemporalen Demenz erschweren die Suche nach einem eventuellen Zusammenhang. Als Lösungsansatz bietet sich eine getrennte Untersuchung der FTD-Patienten nach der der Krankheit zugrunde liegenden Genetik oder Pathologie an. Mit einer longitudinalen zahnmedizinischen Beobachtung von Patienten mit frontotemporaler Demenz lässt sich die parodontale Gesundheit im Verlauf der FTD-Erkrankung am eindeutigsten untersuchen.

Obwohl sich Unterschiede bei ALS- und FTD-Patienten hinsichtlich der Sondierungstiefe ergaben, scheinen parodontologische Parameter in der Praxis nicht als Unterscheidungskriterium oder gar zur Früherkennung einer amyotrophen Lateralsklerose bei Patienten mit frontotemporaler Demenz geeignet. Behandler-

abhängige Fehler bei der Messung können sich durch falsche Angulation der Sonde oder nicht angepasstem Sondierungsdruck bei nicht druckkalibrierten Handsonden ergeben. Ebenso können subgingivaler Zahnstein, überhängende Restaurationsränder oder die Kronenform selbst zu Messungenauigkeiten führen, die durch den Untersucher weitestgehend nicht vermieden werden können (Badersten et al. 1984; Gupta et al. 2015). Des Weiteren wirkt sich auch der aktuelle Entzündungszustand des parodontalen Gewebes auf die Genauigkeit der Messung aus (Robinson u. Vitek 1979).

Die hier gefundenen Ergebnisse der untersuchten Stichproben zeigten Unterschiede im durchschnittlichen prozentualen Anteil pathologischer Taschentiefen zwischen Patienten mit FTD und ALS, jedoch lassen sich auch Ausreißer finden und somit scheint eine Übertragung auf ein Individuum ungeeignet. Ferner fehlt für ein adäquates Diagnosekriterium ein klar definierter Grenzwert.

Sehr auffallend bei vorliegender Untersuchung waren die unzureichende Mundhygiene und zahnmedizinische Unterversorgung von Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz sowie stark erhöhte Plaque- und Blutungswerte auch gegenüber Patienten mit primär progredienter Aphasie.

Hier besteht dringender Handlungsbedarf. Plaqueentfernung sollte aus zwei Gründen erfolgen: zum einen um Karies zu vermeiden, zum anderen um Gingivitis und Parodontitis vorzubeugen. Beides kann zu Schmerzen und Zahnverlust führen (Löe 2000).

Auch bei häufiger, über den Tag verteilter Zufuhr von kariogenen Lebensmitteln - wie bei Patienten mit bvFTD beobachtet werden kann - kann ohne bakterielle Plaque keine Karies entstehen (Löe et al. 1972). Ebenso konnte gezeigt werden, dass Plaque Gingivitis, die Vorstufe einer Parodontitis, verursacht. Erstere ist bei Wiederaufnahme adäquater Plaqueentfernung jedoch komplett reversibel (Löe et al. 1965; Theilade et al. 1966). Regelmäßige Mundhygiene ist daher zwingend notwendig, die bei nicht selbstständiger Erledigung von einer dritten Person übernommen werden muss. Dies stellt bei Patienten mit der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz aufgrund von Symptomen, wie unangebrachtem oder impulsivem Verhalten bis hin zu Aggressivität, sicherlich eine große Herausforderung dar. Abhilfe können möglicherweise Probiotika schaffen. Als Therapieergänzung zu mechanischer Mundhygiene zeigte *Lactobacillus reuteri* positive Effekte: verminderten

Plaquebefall und Gingivitisrückgang (Krasse et al. 2006). Auch bei Patienten mit chronischer Parodontitis scheint *Lactobacillus reuteri* als unterstützende Maßnahme vielversprechend zu sein (Teughels et al. 2013). Ebenso gibt es Hinweise auf eine positive Wirkung in der Kariesprävention (Cagetti et al. 2013). Als Darreichungsform bieten sich für bvFTD-Patienten Lutschtabletten an.

Neben offenen kariösen Läsionen fanden sich in dieser Gruppe belassene Wurzelreste und insuffiziente Restaurationen, die zu Entzündungen und weiteren Schädigungen führen können. Laut der vorhandenen Literatur neigen Patienten dazu, eine zuversichtlichere Sichtweise als Zahnärzte auf ihre orale Gesundheit zu haben und sehen daher weniger Handlungsbedarf (Brunswick u. Nikias 1975; Giddon et al. 1976; Reisine u. Bailit 1980). Bei Patienten mit Demenz ist dies noch ausgeprägter als bei Patienten ohne Demenz (Warren et al. 1997).

Die relativ kurze Lebenserwartung nach Diagnosestellung einer frontotemporalen Demenz und die geringe Therapiebereitschaft und -einsicht der Patienten sind sicherlich Aspekte, die in der alltäglichen Praxis zu zahnmedizinischer Unterversorgung führen. Jedoch darf durch eine etwaige Unterversorgung kein Schmerz entstehen. Diesem muss durch zahnärztliche Beratung und Behandlung entgegen gewirkt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die frontotemporale Demenz (FTD) ist gekennzeichnet durch eine Degeneration des Frontal- und/oder Temporallappens und gliedert sich vornehmlich in zwei Hauptsyndrome, eine Verhaltensvariante (bvFTD) und eine Sprachvariante, die primär progrediente Aphasie (PPA), deren Symptome sich im Verlauf der Erkrankung überschneiden und angleichen können. Die Erkrankung führt zu Verhaltensänderungen mit potentiell negativen Folgen für die Zahngesundheit: vernachlässigtes Hygieneverhalten und vermehrtes Verlangen nach Süßem. Dies wirft die Frage auf, ob sich bezüglich der oralen Gesundheit oder am Parodontium von Patienten mit frontotemporaler Demenz Auffälligkeiten finden lassen; zumal eine Korrelation zwischen Demenz und Parodontitis, einer Entzündung des Zahnhalteapparates, vermutet wird.

Hierfür wurden bei 16 Patienten mit PPA und 14 Patienten mit bvFTD folgende Parameter erhoben: der DMFT-Index (*decayed, missing, filled teeth*), die parodontale Sondierungstiefe (ST), der Attachmentverlust (AV), der Plaqueindex (PI) und Bluten nach Sondieren (BOP). Anschließend erfolgte die Entnahme von Sulkusfluid zur mikrobiologischen Analyse fünf parodontal pathogener Leitkeime. Als Kontrollgruppe dienten 19 neurologisch gesunde Personen.

Da sich zwischen den Stichproben mit PPA und bvFTD lediglich in den wenig konstanten Parametern PI ( $p = 0,021$ ) und BOP ( $p = 0,036$ ) ein signifikanter Unterschied zeigte – wobei die Gruppe mit bvFTD die schlechteren Werte aufwies –, wurden sie als Einheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Patienten mit FTD wiesen vermehrt kariöse Läsionen auf ( $p = 0,014$ ), zeigten eine erheblich schlechtere Mundhygiene (PI,  $p = 0,012$ ) und eine Tendenz zu weniger eigenen Zähnen ( $p = 0,070$ ). Aufgrund von klinischen, pathologischen und genetischen Überschneidungen von FTD mit der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), einer degenerativen Motoneuron-Erkrankung, wurde ein Vergleich mit parodontalen Daten einer zuvor durchgeführten Studie bei Patienten mit ALS ( $n = 37$ ) vorgenommen, die eine Verschlechterung parodontaler Werte im Verlauf der ALS vermuten lässt. Im Vergleich zu Patienten mit ALS wies die FTD-Stichprobe eine signifikant schlechtere Mundhygiene ( $p = 0,036$ ) sowie mehr Stellen mit Bluten nach Sondieren ( $p = 0,020$ ) auf. Jedoch zeigten die ALS-Patienten prozentual mehr parodontale Destruktion, gemessen anhand

der Anzahl von Stellen mit pathologischer Sondierungstiefe über 3,4 Millimeter ( $p = 0,028$ ).

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich in vorliegender Studie eine unzulängliche Mundhygiene und vermehrte offene kariöse Läsionen bei FTD-Patienten sowie eine frappierende zahnmedizinische Unterversorgung bei bvFTD-Patienten zeigten. Es liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Karies unmittelbar Folge der erhöhten Plaque-Werte und des ungünstigen Ernährungsverhaltens ist. Dort besteht dringend Handlungsbedarf, nicht zuletzt um Schmerzen zu vermeiden.

Trotz Unterschieden in der pathologischen Sondierungstiefe zwischen ALS- und FTD-Patienten empfehlen sich parodontologische Parameter nicht als Unterscheidungs- oder Diagnosekriterium für diese Erkrankungen, da es sich bei der Parodontitis zum einen um eine multifaktorielle Erkrankung handelt und zum anderen der Messung immanente Fehlerquellen in der Praxis nur schwer umgangen werden können.

Für zukünftige Untersuchungen in diesem Bereich scheint es ratsam, die Probanden nach der zugrundeliegenden Genetik einzuteilen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aaron JE: Periosteal Sharpey's fibers: a novel bone matrix regulatory system? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3: 98 (2012)
2. Ahmed RM, Irish M, Kam J, Keizerswaard J van, Bartley L, Samaras K, Hodges JR, Piguet O: Quantifying the eating abnormalities in frontotemporal dementia. *JAMA Neurol*, 71: 1540–1546 (2014)
3. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, Frades-Payo B, Paredes-Gallardo V, Albaladejo A: Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*, 22: 3061–3070 (2018)
4. Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4: 1–6 (1999)
5. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J: Reproducibility of probing attachment level measurements. *J Clin Periodontol*, 11: 475–485 (1984)
6. Bergstrom J: Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 17: 245–247 (1989)
7. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J: Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in post-menopausal women. *J Periodontol*, 78: 2104–2111 (2007)
8. Brunswick AF, Nikias M: Dentist's ratings and adolescents' perceptions of oral health. *J Dent Res*, 54: 836–843 (1975)
9. Cagetti MG, Mastroberardino S, Milia E, Cocco F, Lingström P, Campus G: The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients*, 5: 2530–2550 (2013)
10. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS: A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89: 1-8 (2018)

11. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra M-C, Cocco F, Nibali L, Hujuel P, Laine ML, Lingstrom P, Manton DJ, Montero E, Pitts N, Rangé H, Schlueter N, Teughels W, Twetman S, Loveren C van, Weijden F van der, Vieira AR, Schulte AG: Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 44: 39-51 (2017)
12. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, McGinley C, Tan RH, Kril JJ, Halliday GM: New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 865–870 (2014)
13. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C: Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*, 9: 56 (2017)
14. Christgen NC: Systemische Manifestation der Amyotrophen Lateralsklerose im Parodontium. *Med. dent. Dissertation*, Universität Ulm (2017)
15. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB: Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86: 1736–1743 (2016)
16. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, Lo Muzio L: The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*, 9: 495 (2020)
17. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J: *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*, 5: eaau3333 (2019)

18. Dudenredaktion: „Semantik“ auf Duden online. (o. J.), <https://www.duden.de/rechtschreibung/Semantik> (26.07.2020)
19. Dyke TE van, Dave S: Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol*, 7: 3–7 (2005)
20. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ: Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*, 83: 1449–1454 (2012)
21. Fang L, Huber-Abel F, Teuchert M, Hendrich C, Dorst J, Schattauer D, Zettlmeissel H, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K, Tumani H, Ludolph AC, Brettschneider J: Linking neuron and skin: matrix metalloproteinases in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci*, 285: 62–66 (2009)
22. Finger EC: Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneap Minn)*, 22: 464–489 (2016)
23. Fitzgerald RJ: Microbiological aspects of dental caries. *J Am Dent Assoc*, 66: 597–599 (1963)
24. Freischmidt A, Müller K, Zondler L, Weydt P, Volk AE, Božič AL, Walter M, Bonin M, Mayer B, Arnim CAF von, Otto M, Dieterich C, Holzmann K, Andersen PM, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH: Serum microRNAs in patients with genetic amyotrophic lateral sclerosis and pre-manifest mutation carriers. *Brain*, 137: 2938–2950 (2014)
25. Genco RJ, Borgnakke WS: Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 62: 59–94 (2013)
26. Ghezzi EM, Ship JA: Dementia and oral health. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89: 2–5 (2000)
27. Giddon DB, Mosier M, Colton T, Bulman JS: Quantitative relationships between perceived and objective need for health care--dentistry as a model. *Public Health Rep*, 91: 508–513 (1976)
28. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, Burgos JS, Gonzalez-Moles MA, Barrios R, Bravo M: Is periodontitis

- a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*, 86: 244–253 (2015)
29. Gil-Montoya JA, Sánchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles-Rubio F, Montes J, Barrios R, Gonzalez-Moles MA, Bravo M: Oral Hygiene in the Elderly with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 65: 642–647 (2017)
  30. Gimenez T, Piovesan C, Braga MM, Raggio DP, Deery C, Ricketts DN, Ekstrand KR, Mendes FM: Visual Inspection for Caries Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*, 94: 895–904 (2015)
  31. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, Lomen-Hoerth C, Wilhelmsen KC, Lee VM-Y, Grossman M, Miller BL: Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology*, 65: 1817–1819 (2005)
  32. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76: 1006–1014 (2011)
  33. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65: 260–267 (1994)
  34. Gupta N, Rath SK, Lohra P: Comparative evaluation of accuracy of periodontal probing depth and attachment levels using a Florida probe versus traditional probes. *Med J Armed Forces India*, 71: 352–358 (2015)
  35. Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnen H, Bonow BE, Krasse B: The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand*, 11: 232–264 (1954)
  36. Haffajee AD, Socransky SS: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5: 78–111 (1994)

37. Haid T, Martl C, Schubert F, Wenzl M, Kofler M, Saltuari L: Der HAMASCH 5 Punkte Test. Erste Normierungsergebnisse. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13: 233 (2002)
38. Harvey JD: Periodontal Microbiology. *Dent Clin North Am*, 61: 253–269 (2017)
39. Helkimo E, Carlsson GE, Helkimo M: Chewing efficiency and state of dentition. A methodologic study. *Acta Odontol Scand*, 36: 33–41 (1978)
40. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G: Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, 61: 349–354 (2003)
41. Hodges JR, Martinos M, Woollams AM, Patterson K, Adlam A-LR: Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. *Cortex*, 44: 1265–1270 (2008)
42. Hoffmann T: Parodontalerkrankungen. In: Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg) Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV), Bd 31, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S. 334-353 (2006)
43. Hoffmann T, Schützhold S: Parodontalerkrankungen. In: Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Bd 35, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S. 312-334 (2016)
44. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T, Maxwell CJ: The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, 43: 96-109 (2016)
45. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Forstl H, Kurz A, Miller BL: Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*, 62: 925–930 (2005)
46. Joshi A, Mendez MF, Kaiser N, Jimenez E, Mather M, Shapira JS: Skin conductance levels may reflect emotional blunting in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 26: 227–232 (2014)
47. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, Leon MJ de: Alzheimer's Disease and Peripheral Infections: The Possible Contribution

- from Periodontal Infections, Model and Hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 13: 437–449 (2008)
48. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN: Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 3: 17038 (2017)
49. Klein H, Palmer CE, Knutson JW: Studies on Dental Caries: I. Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children. *Public Health Rep*, 53: 751 (1938)
50. Knopman DS, Roberts RO: Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci*, 45: 330–335 (2011)
51. Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Mendez MF, Miller BL, Mercaldo N: Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 131: 2957–2968 (2008)
52. Kocher T, Hoffmann T: Parodontalerkrankungen. In: Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Bd 35, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S. 503-516 (2016)
53. Kocher T, Holtfreter B: Parodontalerkrankungen. In: Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Bd 35, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S. 396-415 (2016)
54. Kour A, Kumar A, Puri K, Khatri M, Bansal M, Gupta G: Comparative evaluation of probing depth and clinical attachment level using a manual probe and Florida probe. *J Indian Soc Periodontol*, 20: 299–306 (2016)
55. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G: Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*, 30: 55–60 (2006)
56. Kurz A, Kurz C, Ellis K, Lautenschlager NT: What is frontotemporal dementia? *Maturitas*, 79: 216–219 (2014)
57. Laine ML, Loos BG, Crielaard W: Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent*, 2010: 324719 (2010)

58. Lang NP, Tonetti MS: Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*, 1: 7–16 (2003)
59. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE: Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*, 13: 590–596 (1986)
60. Le Ber I: Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev Neurol (Paris)*, 169: 811–819 (2013)
61. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I: Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clin Microbiol Rev*, 13: 547–558 (2000)
62. Libon DJ, Xie SX, Wang X, Massimo L, Moore P, Vesely L, Khan A, Chatterjee A, Coslett HB, Hurtig HI, Liang T-W, Grossman M: Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: a longitudinal analysis. *Neuropsychology*, 23: 337–346 (2009)
63. Løe H, Theilade E, Jensen SB: Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36: 177–187 (1965)
64. Løe H, Fehr FR von der, Schiött CR: Inhibition of experimental caries by plaque prevention. The effect of chlorhexidine mouthrinses. *Scand J Dent Res*, 80: 1–9 (1972)
65. Løe H: Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *Int Dent J*, 50: 129–139 (2000)
66. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B: The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*, 59: 1077–1079 (2002)
67. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Böttger IG, Feinendegen L: Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand*, 85: 81–89 (1992)
68. Lukacs JR: Sex differences in dental caries experience: clinical evidence, complex etiology. *Clin Oral Investig*, 15: 649–656 (2011)

69. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, Naik SB, Singh P, Guruprasad CN, Chatterji A: Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 29: 498–502 (2014)
70. Mealey BL, Ocampo GL: Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000, 44: 127–153 (2007)
71. Meisohle D: Anwendungshinweise für den RTP PARO-Test 5 Kit. (o.J.), [https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Kliniken/Zahnerhaltung-Parodontologie/Downloads/Anwendungshinweise\\_RTP-Paro\\_5-Test.pdf](https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Kliniken/Zahnerhaltung-Parodontologie/Downloads/Anwendungshinweise_RTP-Paro_5-Test.pdf) (26.7.2020)
72. Melcher AH: On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*, 47: 256–260 (1976)
73. Mendez MF, Fong SS, Ashla MM, Jimenez EE, Carr AR: Skin Conduction Levels Differentiate Frontotemporal Dementia From Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 30: 208–213 (2018)
74. Mesulam MM: Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, 49: 425–432 (2001)
75. Mesulam MM: Primary progressive aphasia - a language-based dementia. *N Engl J Med*, 349: 1535–1542 (2003)
76. Miller BL, Darby AL, Swartz JR, Yener GG, Mena I: Dietary Changes, Compulsions and Sexual Behavior in Frontotemporal Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 6: 195–199 (1995)
77. Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43: 2412–2414 (1993)
78. Müller H-P: Checklisten der Zahnmedizin. Parodontologie. Thieme, Stuttgart New York, S. 100-104 (2012 a)
79. Müller H-P: Checklisten der Zahnmedizin. Parodontologie. Thieme, Stuttgart New York, S. 80-81 (2012 b)

80. Needleman I, Garcia R, Gkranias N, Kirkwood KL, Kocher T, Di Iorio A, Moreno F, Petrie A: Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 45: 112-129 (2018)
81. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM-Y: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314: 130–133 (2006)
82. Nitschke I, Micheelis W: Krankheits- und Versorgungsprävalenzen bei Älteren Senioren mit Pflegebedarf. In: Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Bd 35, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, S. 557-578 (2016)
83. Olney NT, Spina S, Miller BL: Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin*, 35: 339–374 (2017)
84. Ono S, Toyokura Y, Mannen T, Ishibashi Y: Amyotrophic lateral sclerosis: histologic, histochemical, and ultrastructural abnormalities of skin. *Neurology*, 36: 948–956 (1986)
85. Onyike CU: What is the life expectancy in frontotemporal lobar degeneration? *Neuroepidemiology*, 37: 166–167 (2011)
86. Orgass B, De Renzi E, Vignolo LA: Token Test. Beltz, Weinheim (1982)
87. Otto M, Ludolph AC, Landwehrmeyer B, Förstl H, Diehl-Schmid J, Neumann M, Kretzschmar HA, Schroeter M, Kornhuber J, Danek A: Konsortium zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration. *Nervenarzt*, 82: 1002–1005 (2011)
88. Pablo P de, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T: Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 5: 218–224 (2009)
89. Paju S, Scannapieco FA: Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis*, 13: 508–512 (2007)

90. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kerschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS: Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45: 162-170 (2018)
91. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG: A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35: 277–290 (2008)
92. Pashley DH: Dentin-predentin complex and its permeability: physiologic overview. *J Dent Res*, 64: 613–620 (1985)
93. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM: Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia*, 33: 602–613 (2018)
94. Pernecky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A: Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14: 139–144 (2006)
95. Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift*, 17: 165–167 (1892)
96. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, Landau H, Brinkmann P-G, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgerit F, Detert J: Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*, 79: 979–986 (2008)
97. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G: Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*, 21: 496–502 (2010)
98. Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W: Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2: 23–29 (2001)

99. Preshaw PM: Definitions of periodontal disease in research. *J Clin Periodontol*, 36: 1–2 (2009)
100. Proye M, Caton J, Polson A: Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, 53: 296–301 (1982)
101. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR: Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*, 8: 423–434 (2012)
102. Rakowicz W, Hodges J: Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65: 881–889 (1998)
103. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, Swieten JC van, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam MM, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134: 2456–2477 (2011)
104. Reisine ST, Bailit HL: Clinical oral health status and adult perceptions of oral health. *Soc Sci Med Med Psychol Med Sociol*, 14: 597–605 (1980)
105. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, Swieten JC van, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita V-M, Kaivorinne A-L, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan

- C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72: 257–268 (2011)
106. Robinson PJ, Vitek RM: The relationship between gingival inflammation and resistance to probe penetration. *J Periodontal Res*, 14: 239–243 (1979)
107. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IRA, Warren JD, Silva R de, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN: The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 73: 1451–1456 (2009)
108. Saini R, Saini S, Saini SR: Periodontitis: A risk for delivery of premature labor and low-birth-weight infants. *J Nat Sci Biol Med*, 1: 40–42 (2010)
109. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, Ellwood R, Giacaman RA, Herrera D, Herzberg MC, Könönen E, Marsh PD, Meyle J, Mira A, Molina A, Mombelli A, Quirynen M, Reynolds EC, Shapira L, Zaura E: Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 44: 5-11 (2017)
110. Scannapieco FA: Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol*, 69: 841–850 (1998)
111. Schneider SL: Applying the ISCED-97 to the German educational qualifications. In: Schneider, SL (Hrsg) *The International Standard Classification of Education (ISCED-97). An Evaluation of Content and Criterion Validity for 15 European Countries*, Mannheimer Zentrum für Europäische Sozialforschung, Mannheim, S. 76-102 (2008)
112. Seitz MW, Listl S, Bartols A, Schubert I, Blaschke K, Haux C, Zande MM van der: Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental

- Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis*, 16: E132 (2019)
113. Shearer DM, Thomson WM, Caspi A, Moffitt TE, Broadbent JM, Poulton R: Inter-generational continuity in periodontal health: findings from the Dunedin family history study. *J Clin Periodontol*, 38: 301–309 (2011)
114. Sheiham A, Watt RG: The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*, 28: 399–406 (2000)
115. Ship JA, Puckett SA: Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 42: 57–63 (1994)
116. Sieben A, Langenhove T van, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, Deyn P-P de, Santens P, Broeckhoven C van, Cruts M: The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*, 124: 353–372 (2012)
117. Smalley JW: Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res*, 8: 320–328 (1994)
118. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AMT, Gerhard A, Neary D, Mann DMA: The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*, 134: 2478–2492 (2011)
119. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL: Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25: 134–144 (1998)
120. Syrjälä A-MH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, Knuuttila M: Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*, 29: 36–42 (2012)
121. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC: Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, 40: 1025–1035 (2013)
122. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H: Experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res*, 1: 1–13 (1966)

123. Thomas HF: The dentin-predentin complex and its permeability: anatomical overview. *J Dent Res*, 64: 607–612 (1985)
124. Umoh ME, Dammer EB, Dai J, Duong DM, Lah JJ, Levey AI, Gearing M, Glass JD, Seyfried NT: A proteomic network approach across the ALS-FTD disease spectrum resolves clinical phenotypes and genetic vulnerability in human brain. *EMBO Mol Med*, 10: 48–62 (2018)
125. Velden U: Influence of periodontal health on probing depth and bleeding tendency. *J Clin Periodontol*, 7: 129–139 (1980)
126. Vincenti MP, Brinckerhoff CE: Signal transduction and cell-type specific regulation of matrix metalloproteinase gene expression: can MMPs be good for you? *J Cell Physiol*, 213: 355–364 (2007)
127. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ: The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol*, 76: 2116–2124 (2005)
128. Warren JJ, Chalmers JM, Levy SM, Blanco VL, Ettinger RL: Oral health of persons with and without dementia attending a geriatric clinic. *Spec Care Dentist*, 17: 47–53 (1997)
129. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44: 609–614 (1994)
130. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH: *Parodontologie. Farbatlanten der Zahnmedizin*, Bd 1, Thieme, Stuttgart New York, S. 169 (2012)
131. Yu Y-H, Kuo H-K: Association between cognitive function and periodontal disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 56: 1693–1697 (2008)
132. Zenthöfer A, Schröder J, Cabrera T, Rammelsberg P, Hassel AJ: Comparison of oral health among older people with and without dementia. *Community Dent Health*, 31: 27–31 (2014)

## 7 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Albert C. Ludolph für das Konzipieren und die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas bedanken, das eine ungewöhnliche Verbindung zwischen Zahnmedizin und Neurologie darstellt.

Besonderer Dank gilt Dr. Sarah Anderl-Straub und Prof. Dr. Ingo Uttner für die ausgezeichnete Betreuung, das Interesse an meiner Arbeit und die hilfreichen Anregungen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Markus Otto. Im Rahmen des von ihm geleiteten FTLD-Konsortiums durfte ich die Patientenrekrutierung vornehmen. Ebenso möchte ich mich herzlich bei Dipl.-Psych. Elisa Semler, M. Sc. Jolina Lombardi sowie Dr. Karin Graf bedanken, die mich bei ebendieser tatkräftig unterstützt haben.

Ich bin Dr. Nicola Christgen sehr dankbar, dass sie mir die parodontalen Untersuchungsdaten von ALS-Patienten zur Verfügung gestellt hat.

Allen Studienteilnehmern sowie den Angehörigen, die ihre Zeit opferten und aufgeschlossen gegenüber der Thematik an der Studie teilnahmen, gilt mein großer Dank.

Für die unkomplizierte und zügige mikrobiologische Analyse der gewonnenen Sulcusproben bedanke ich mich bei Fr. Marion Ehrlich.

Abschließend ein herzliches Vergelt's Gott meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund Manuel! Sie sind meine größte Motivation und unterstützen mich in allen Bereichen.

## Lebenslauf

*Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*