

DISSERTATION

Der Zahnstatus und Zahnschmelzdefekte von Kindern und  
Erwachsenen mit Phenylketonurie – eine nationale  
Querschnittsstudie

Oral status and developmental enamel defects in children and  
adults with phenylketonuria – a nation-based cross-sectional  
study

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Carolin Bingöl (geb. Steinbeck)

Erstbetreuung: Prof. Paul-Georg Jost-Brinkmann

Datum der Promotion: 29.11.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Phenylketonurie (PKU) .....	4
1.1.1 Krankheitsbild .....	4
1.1.2. Ernährung .....	4
1.2 Mundgesundheit bei Patient*innen mit PKU.....	5
1.2.1 Karieserfahrung .....	5
1.2.2 Mundhygiene und parodontales Screening .....	6
1.2.3 Entwicklungsbedingte Zahnschmelzdefekte.....	6
1.2.4 Dentale Erosionen .....	7
1.3 Zielstellung.....	8
2 Patient*innen und Methoden .....	9
2.1 Studiendesign und Patient*innenrekrutierung .....	9
2.2 Zahnärztliche Untersuchung .....	9
2.3 Datenanalyse und Statistik .....	12
2.3.1 Methodenfehler .....	12
2.3.2 Statistische Auswertung.....	12
3. Ergebnisse .....	14
3.1 Studienpopulation.....	14
3.2 Zahnstatus.....	15
3.2.1 Karieserfahrung .....	15
3.2.2 Mundhygiene und parodontales Screening .....	17
3.2.3 Entwicklungsbedingte Schmelzdefekte .....	19

---

3.2.4 Dentale Erosionen .....	21
3.3 Prädiktoren der oralen Indices .....	23
4. Diskussion .....	25
4.1 Kurze Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	25
4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	26
4.3 Stärken und Limitationen der Studie.....	29
4.4 Implikationen für die Praxis und Empfehlungen für PKU-Patient*innen .....	30
4.5 Implikationen für die zukünftige Forschung .....	32
5. Schlussfolgerungen.....	33
Literaturverzeichnis.....	34
Anhang.....	39
Fragebogen.....	39
Befundbögen .....	43
Merkblätter für PKU-Patient*innen .....	45
Eidesstattliche Versicherung.....	46
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	47
Druckexemplar(e) der Publikation(en) .....	49
Lebenslauf .....	60
Komplette Publikationsliste .....	62
Danksagung.....	63

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Proband*innenverteilung nach Alter .....	15
<b>Tabelle 2:</b> Deskriptive Statistik des dmft/DMFT- und dmfs/DMFS-Index .....	16
<b>Tabelle 3:</b> Negatives binomiales Regressionsmodell des dmft/DMFT- und dmfs/DMFS-Index .....	17
<b>Tabelle 4:</b> Deskriptive Statistik des PSI .....	17
<b>Tabelle 5:</b> Geordnetes logistisches Regressionsmodell des höchsten Sextanten-PSI-Werts pro Proband*in .....	19
<b>Tabelle 6:</b> Prävalenz des DDE-Index .....	19
<b>Tabelle 7:</b> Logistisches Regressionsmodell des DDE-Index.....	20
<b>Tabelle 8:</b> GEE-Modell (Generalized Estimating Equation) für die Auswirkung des DDE auf die Zahnsegmente .....	20
<b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Statistik des BEWE-Index.....	22
<b>Tabelle 10:</b> Logistisches Regressionsmodell des BEWE-Index.....	22
<b>Tabelle 11:</b> Potentielle Prädiktoren der oralen Indices (dmft/DMFT, PSI, BEWE, DDE) .....	23
<b>Tabelle 12:</b> Geordnetes logistisches Regressionsmodell der Prädiktoren GBI und PCR in Bezug auf den höchsten Sextanten-PSI-Wert .....	24
<b>Tabelle 13:</b> Übersicht zahnmedizinischer Studien bei PKU-Patient*innen .....	27

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geografische Verteilung der Patient*innen.....	14
<b>Abbildung 2:</b> Streudiagramme des dmft/DMFT-Index.....	16
<b>Abbildung 3:</b> Histogramm der höchsten PSI-Werte .....	18
<b>Abbildung 4:</b> DDE-Wahrscheinlichkeiten für die Zahnsegmente .....	21
<b>Abbildung 5:</b> Intraorale Bilder einer 39-jährigen PKU-Patientin. Ausgeprägte Erosionen.. .....	22
<b>Abbildung 6:</b> Intraorale Bilder eines 9-jährigen Mädchens mit PKU. Diagnose: MIH ..	29

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AS	Aminosäuregemisch
BEWE	Basic Erosive Wear Examination
DDE	Developmental Defects of Enamel
DMFS/DMFS+dmfs	kariöse/fehlende/gefüllte Flächen der Zähne im bleibenden bleibenden Gebiss/ Wechselgebiss (decayed/missing/filled surfaces)
dmfs/DMFS	Zusammenfassung von DMFS/DMFS+dmfs
DMFT/DMFT+dmft	kariöse/fehlende/gefüllte Zähne im bleibenden Gebiss/ Wechselgebiss (decayed/missing/filled teeth)
dmft/DMFT	Zusammenfassung von DMFT/DMFT+dmft
GBI	Gingival Bleeding Index
GEE-Modell	Generalized Estimating Equation
IRR	Incidence Rate Ratios
KI	Konfidenzintervall
MIH	Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation
OR	Odds Ratio
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PCR	Plaque Control Record
PHE	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PSI	Parodontale Screening Index
Ref.	Referenz
Tab.	Tabellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene (1:10.000) autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung des Aminosäurestoffwechsels. Die Therapie basiert primär auf einer phenylalaninrestriktiven und kohlenhydratreichen Diät. Um eine adäquate Nährstoffzufuhr zu gewährleisten, ist die mehrmalige tägliche Einnahme freier Aminosäuren als Eiweißersatz erforderlich. Wenig Beachtung haben bislang Veränderungen der Zähne gefunden, die als Folge der einschneidenden Diät auftreten können.

**Ziel:** Die vorliegende multizentrische Querschnittsstudie hatte zum Ziel, die Prävalenz oraler Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen mit PKU im Vergleich zu einer Kontrollgruppe stoffwechselgesunder Personen sowie nicht betroffener Geschwister der PKU-Gruppe zu quantifizieren. Darüber hinaus sollten die Prädiktoren für die klinische Relevanz der Ergebnisse identifiziert werden.

**Patient\*innen und Methoden:** Insgesamt wurden 109 Studienteilnehmer\*innen mit PKU, 100 gesunde Personen und 14 gesunde Geschwister der PKU-Patient\*innen im Alter von 6 bis 68 Jahren untersucht. Alle Teilnehmer\*innen füllten einen Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand aus. Verschiedene Indices, einschließlich Index für kariöse/fehlende/gefüllte Zähne (DMFT/DMFT+dmft), Gingival Bleeding Index (GBI), Plaque Control Record (PCR), Parodontaler Screening Index (PSI), Developmental Defects of Enamel (DDE) und Basic Erosive Wear Examination (BEWE) wurden erhoben, um den Zahnstatus detailliert zu erfassen. Deskriptive Statistiken und Regressionsmodelle wurden für Gruppenvergleiche und die Bewertung möglicher Zusammenhänge verwendet.

**Ergebnisse:** Patient\*innen mit PKU hatten 1,6-mal mehr Karieserfahrung (95 % Konfidenzintervall (KI) 1,22 bis 2,20;  $p = 0,001$ ), 4-mal höhere PSI-Werte (95 % KI 2,26 bis 7,15;  $p < 0,001$ ), 7-mal mehr Schmelzdefekte (95 % KI 3,94 bis 14,21;  $p < 0,001$ ) und 30,8-mal höhere BEWE-Werte (95 % KI 11,23 bis 84,48;  $p < 0,001$ ) als die Kontrollgruppe. Die Geschwister hatten weniger Schmelzdefekte und Erosionen als die Patient\*innen mit PKU. Hinsichtlich der Karieserfahrung und des PSI gab es keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Prädiktoren für ein erhöhtes parodontales Risiko (PSI) waren ein erhöhter GBI ( $p < 0,001$ ) und PCR ( $p < 0,001$ ). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den fragebogenbasierten Prädiktoren und den anderen Indices.

**Schlussfolgerung:** PKU-Patient\*innen haben ein höheres Risiko für die Entwicklung von Karies, Parodontitis, Erosionen und Schmelzdefekten.

Individuelle Präventionsmaßnahmen einschließlich einer regelmäßigen allgemeinen Kontrolle der Mundgesundheit sind erforderlich.

## Abstract

**Background:** Phenylketonuria (PKU) is a monogenic autosomal recessive metabolic disorder. The incidence of occurrence is roughly 1:10,000 live births. PKU is primarily treated with a phenylalanine-restricted, high-carbohydrate diet. Free amino acids must be taken as a protein substitute several times a day to meet requirements. Little attention has been paid so far to changes in the teeth that can occur as a result of the drastic diet in PKU patients.

**Aim:** The aim of this multicenter, cross-sectional study was to investigate the prevalence of oral diseases in patients with PKU. Furthermore to compare these findings with patients' healthy siblings and a control group of healthy individuals and to determine the predictors of clinical relevance.

**Subjects and methods:** In total 109 patients with PKU, 14 patients' siblings and 100 healthy individuals between 6 and 68 years of age were evaluated. All research subjects completed a health assessment questionnaire. Various indices including decayed/missing/filled teeth index (DMFT/DMFT+dmft), Gingival Bleeding Index (GBI), Plaque Control Record (PCR), Periodontal Screening Index (PSI), Developmental Defects of Enamel (DDE) and Basic Erosive Wear Examination (BEWE) collected to record a detailed tooth status. Descriptive statistics and regression models were used for group comparisons and evaluation of possible associations.

**Results:** Patients with PKU had 1.6 times more caries (95 % confidence interval (CI) 1.22 to 2.20;  $p = 0.001$ ), 4 times higher PSI scores (95 % CI 2.26 to 7.15;  $p < 0.001$ ), 7 times more enamel defects (95 % CI 3.94 to 14.21;  $p < 0.001$ ), and 30.8 times higher BEWE scores (95 % CI 11.23 to 84.48;  $p < 0.001$ ) than the control group. The siblings had significantly fewer enamel defects and erosions but no significant differences in caries and periodontal parameters compared to the PKU patients. Significant predictors of increased periodontal risk (PSI) were increased GBI ( $p < 0.001$ ) and PCR ( $p < 0.001$ ).

No significant association between the health assessment predictors as extracted by the questionnaire and the oral indices was identified.

**Conclusion:** PKU patients have an increased risk incidence for caries, periodontitis, erosions and enamel mineralization disturbances.

Assessment of oral health risk factors and preventive action including regular overall oral health monitoring should be implemented.

# 1 Einleitung

## 1.1 Phenylketonurie (PKU)

### 1.1.1 Krankheitsbild

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der ein Gendefekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) vorliegt, das die essentielle Aminosäure Phenylalanin (PHE) in Tyrosin umwandelt [1]. Entsprechend der Restaktivität der PAH kann Tyrosin dem Organismus nur in sehr geringen Mengen zur Verfügung gestellt werden. Aus Tyrosin werden wichtige Metaboliten gebildet, beispielsweise Neurotransmitter und Katecholamine, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin sowie der Pigmentfarbstoff Melanin [2-4]. Unbehandelt reichert sich PHE in toxischen Mengen im Gehirn an und führt zu einer gestörten Gehirnentwicklung mit Mikrozephalie, schwerer mentaler und statomotorischer Retardierung, psychomotorischer Entwicklungsstörung, Epilepsie und Verhaltensstörungen [3, 5, 6].

Mit einer Inzidenz von 1:10.000 bis 1:15.000 ist PKU die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels [1]. Seit der Einführung des Neugeborenen-Screenings in den 1960er Jahren [7], der anschließenden sofortigen und konsequent fortlaufenden Behandlung wurden große Fortschritte bei der Verringerung der neuropsychologischen Komplikationen und der Gewährleistung einer normalen intellektuellen Entwicklung erzielt.

### 1.1.2 Ernährung

PHE ist eine essentielle Aminosäure, die in den meisten Proteinquellen der Nahrung vorkommt. Daher besteht die Therapie aus einer regelmäßigen Überwachung des PHE-Blutspiegels und einer strikten sowie lebenslangen phenylalaninreduzierten Diät.

Diese kann in 3 Säulen untergliedert werden:

- (1) Verzicht auf eiweißreiche Lebensmittel, z. B. Fleisch, Fisch, Eier, Milch, Brot, Mehl, Nudeln, Nüsse und Aspartam;
- (2) begrenzte Aufnahme von genau berechneten Mengen an eiweißarmen Lebensmitteln, z. B. Kartoffeln, Gemüse, Obst und industriell hergestellte, eiweißreduzierte Speziallebensmittel, wie eiweißarme Nudeln, Brot;

(3) zur Bedarfsdeckung an essentiellen Aminosäuren, Stickstoff und Tyrosin: Einnahme eines phenylalaninfreien, tyrosinangereicherten Aminosäuregemisches 3 - 4 mal täglich, das in der Regel mit Vitaminen und Mineralien ergänzt wird [8, 9].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die spezielle Diät durch eine strenge Eiweißrestriktion, bei der die Zufuhr an PHE bis zu der Menge reduziert wird, die der Körper für die Eiweißsynthese benötigt, und eine überdurchschnittliche Zufuhr von Kohlenhydraten zur Energiegewinnung und sauren Valenzen (Aminosäuregemisch) gekennzeichnet ist.

## **1.2 Mundgesundheit bei Patient\*innen mit PKU**

Wenig Beachtung haben bisher orale Erkrankungen gefunden, die als Folge dieser hochselektiven, kariogenen Nahrungsaufnahme und der Supplementierung mit phenylalaninfreien Aminosäuren bei PKU-Patient\*innen auftreten können.

### **1.2.1 Karieserfahrung**

Karies ist die lokale Zerstörung eines Zahnes, bedingt durch die Bildung saurer Nebenprodukte, die während der bakteriellen Fermentation von Kohlenhydraten entstehen [10]. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, die hauptsächlich durch eine Verschiebung der oralen Bakterienflora innerhalb eines komplexen Biofilms (erweiterte kariesökologische Hypothese) [11, 12], die Häufigkeit des Verzehrs fermentierbarer Kohlenhydrate, die Frequenz und Effizienz der Mundhygiene, die Fluoridexposition, die Inanspruchnahme zahnärztlicher Vorsorgeuntersuchungen und den sozioökonomischen Status beeinflusst wird [13, 14].

Erwartet wird wegen der höheren Kohlenhydrat- und Zuckierzufuhr eine erhöhte Kariesprävalenz für PKU-Patient\*innen. Die Studienlage zur Kariesprävalenz ist konträr [15-17]. Es gibt Studien, die eine erhöhte Kariesrate feststellten [15-17]. Zwei dieser Studien wurden gleichzeitig mit unserer Studie durchgeführt [16, 17]. In den anderen Studien konnte kein Unterschied eruiert werden [18, 19].

### 1.2.2 Mundhygiene und parodontales Screening

Der häufigste Risikofaktor für Gingivitis und Parodontitis ist der bakterielle Biofilm, der sich bei unzureichender Mundhygiene auf den Zähnen bildet und zu Zahnfleischentzündungen sowie Bindegewebs- und Knochenabbau führen kann [20-23]. Verschiedene Faktoren wie Rauchen, Diabetes, bestimmte Arten gramnegativer anaerober Bakterien, seltene Zahnarztbesuche, genetische Auswirkungen und erhöhtes Alter stehen ebenfalls mit der Entstehung von Parodontitis in Verbindung [24].

Es gibt keine Studien nach unseren Erkenntnissen, die parodontale Erkrankungen bei Patient\*innen mit PKU untersuchten. Das Auftreten von Zahnfleischbluten und Zahnbelag wurde in drei Studien erfasst [15, 18, 19].

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die den Parodontalstatus von Patient\*innen mit PKU anhand des Parodontalen Screening Index (PSI) überprüft. Der PSI ist eine vereinfachte Methode zur klinischen Erkennung und Dokumentation des Vorhandenseins und Ausmaßes parodontaler Erkrankungen [25]. Die „American Academy of Periodontology“ empfiehlt den PSI als Screening-Verfahren zur Feststellung der Notwendigkeit einer umfassenden parodontalen Untersuchung [26].

### 1.2.3 Entwicklungsbedingte Zahnschmelzdefekte

Es wurde festgestellt, dass Entwicklungsdefekte des Zahnschmelzes bei Patient\*innen mit PKU häufiger als bei einer gesunden Kontrollgruppe vorkommen [18, 27].

Entwicklungsdefekte des Zahnschmelzes sind Komplikationen der Amelogenese, die sowohl die Milchzähne als auch die bleibenden Zähne betreffen können. Sie können sich erheblich auf die Mundgesundheit auswirken, da sie mit Zahnempfindlichkeiten [28], erhöhter Kariesanfälligkeit [29], veränderter Okklusionsfunktion und Beeinträchtigung der Ästhetik verbunden sind [30].

Eine häufige Form der Entwicklungsdefekte des Zahnschmelzes ist die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (MIH) [31]. Sie tritt bei mindestens einem bleibenden 6-Jahr-Molar mit oder ohne Beteiligung der Schneidezähne auf und kann seltener auch andere Zähne betreffen [28].

Der Defekt äußert sich klinisch als weiße oder gelblich bis braune Opazität an den betroffenen Zähnen. Bei einer starken Ausprägung kann es zu prä- und/oder posteruptiven Schmelzeinbrüchen kommen [32].

In der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie hatten 28,7 % der 12-jährigen Kinder mindestens einen 6-Jahr-Molar mit MIH, während die Kariesprävalenz in der gleichen Altersgruppe bei 18,7 % lag. Somit tritt aktuell in dieser Altersgruppe MIH häufiger als Karies auf [31].

Der ursächlichen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt [33, 34].

Es wird eine multifaktorielle Ätiologie vermutet, da es signifikante Wechselwirkungen zwischen der genetischen Disposition (genetische Veranlagung und epigenetische Einflüsse) und peri- sowie postnatal auftretenden Umweltfaktoren gibt. Dazu zählen mütterliche Erkrankungen, Medikamentengebrauch während der Schwangerschaft, Frühgeburt, mit Hypoxie verbundene perinatale Probleme und bestimmte frühkindliche Krankheiten [32, 35, 36].

#### 1.2.4 Dentale Erosionen

Bei dentalen Erosionen handelt es sich um einen irreversiblen Verlust von Zahnhartgewebe, der durch direkte Säureeinwirkung ohne Beteiligung von Mikroorganismen verursacht wird [37, 38]. Zu den ätiologischen Faktoren zählen intrinsische Säuren aus dem Gastrointestinaltrakt und extrinsische Säuren aus der Nahrung. Insbesondere säurehaltige Getränke wie Erfrischungsgetränke, Energiegetränke und Säfte können Zahnerosion verursachen [39, 40]. Mögliche Folgen der Zahnerosionen sind Überempfindlichkeiten, Zahnschmerzen, unbefriedigende Zahnästhetik, veränderte Okklusion durch den erheblichen Verlust an Zahnschubstanz, komplizierte und teure restaurative Behandlungen [41], Essschwierigkeiten, Freilegung der Pulpa und Zahnabszesse [42].

Die Zähne der PKU-Patient\*innen sind mehrmals am Tag den potentiell sauren phenylfreien Aminosäuregemischen ausgesetzt.

Insbesondere aromatisierte Aminosäuregemische haben ein erosives Potential, da deren titrierbare Azidität ähnlich wie die von Orangensaft ist. Die titrierbare Azidität ist bei nicht aromatisierten Aminosäuregemischen niedriger [19]. Diese werden jedoch oft mit süßen Getränken, die ebenfalls das erosive Potential erhöhen [43, 44], für einen besseren Geschmack eingenommen [45]. Die titrierbare Azidität einer Lösung ist ein guter Hinweis auf das erosive Potential eines Produkts [46].

Kilpatrick et al. stellen in ihrer Studie anhand einer kleinen Kohorte von PKU-Patient\*innen ( $n = 40$ ) fest, dass diese ein erhöhtes Risiko für dentale Erosionen aufweisen [19]. Es fehlen Studien, insbesondere mit einer größeren Patient\*innenzahl, die dieses Ergebnis bestätigen.

### **1.3 Zielstellung**

Die Ziele dieser Studie waren: 1) die Prävalenz oraler Erkrankungen (Karies, Parodontitis, entwicklungsbedingte Zahnschmelzdefekte und dentale Erosionen) von Patient\*innen mit PKU, ihren Geschwistern und einer entsprechenden davon nicht betroffenen (Kontroll-)Gruppe zu bestimmen und 2) Prädiktoren der klinischen Parameter zu identifizieren.

## **2 Patient\*innen und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Patient\*innenrekrutierung**

Diese Studie wurde als multizentrische, prospektive Querschnittsstudie konzipiert und durch die Ethikkommissionen der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA2/036/18), wo die Studie initiiert wurde, und der Universität Leipzig (369/18–lk) genehmigt. Sie wurde im „Deutschen Register Klinischer Studien“ (DRKS00027482) registriert. Die Studie steht in Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

Um einen zusätzlichen Vergleich neben einer altersangepassten Kontrollgruppe zu erhalten, wurde versucht, möglichst viele Geschwister der PKU-Patient\*innen für die Studie konsekutiv zu gewinnen. Dabei wurde angenommen, dass Geschwister aufgrund des gleichen Elternhauses ein ähnliches Verhalten bezüglich der Mundhygiene und der Essgewohnheiten haben. Die Rekrutierung der PKU-Proband\*innen und deren Geschwister erfolgte während eines routinemäßigen Kontrollbesuches in der Stoffwechselambulanz oder einer Freizeitveranstaltung für PKU-Patient\*innen durch ein existierendes Netzwerk der Stoffwechselambulanzen an 9 Zentren in Deutschland.

Die Kontrollgruppe wurde aus der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Institut für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde) und einer privaten Zahnarztpraxis (Charlottenburg, Berlin) konsekutiv ausgewählt.

Alle Teilnehmer\*innen und gegebenenfalls deren Erziehungsberechtigte wurden über das Studiendesign mündlich und schriftlich mittels altersgerechten Aufklärungsbögen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die Einschlusskriterien waren PKU-Patient\*innen mit PHE-restriktiver Diät und einer früheren oder aktuellen Einnahme eines phenylalaninfreien Aminosäuregemisches.

Alle Probanden mussten ein Alter von mindestens 6 Jahren (frühes Wechselgebiss) haben. Patient\*innen unter 6 Jahren wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.2 Zahnärztliche Untersuchung**

Alle Teilnehmer\*innen oder deren Erziehungsberechtigte füllten zunächst einen speziell für diese Studie entwickelten Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand, ihren Ernährungsgewohnheiten, ihrer Mundhygiene und ihrer Zahnanamnese aus. Die in den Fragebögen gesammelten Informationen wurden zusammengefasst und als potentielle Prädiktoren für die oralen Indizes statistisch ausgewertet. Darüber hinaus wurden fol-

gende Informationen aus den Krankenakten der Patient\*innen mit PKU entnommen: Der höchste PHE-Wert beim Neugeborenenenscreening, der Behandlungsbeginn, das Aminosäuregemisch und die PHE-Toleranz pro Tag.

Die Kontrollgruppe erhielt den gleichen Fragebogen wie die PKU-Patient\*innen, jedoch ohne die Fragen zur PKU-Anamnese (siehe Anhang).

Die klinische Untersuchung der Proband\*innen fand auf einem normalen Stuhl statt, der im Untersuchungsbereich zur Verfügung stand, und wurde von der Promovendin (ACB) durchgeführt. Diese trug sowohl eine Stirnlampe als auch eine Lupenbrille und verwendete für die zahnärztliche Untersuchung einen Mundspiegel und eine Parodontalsonde der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Sonde). Jede\*r Proband\*in musste sich vor der Untersuchung mit einer Einmalzahnbürste die Zähne putzen.

Folgende Parameter wurden für einen detaillierten Zahnstatus aufgenommen.

Zur Bestimmung der Karieserfahrung wurde der seit Jahren international führende Index für kariöse/fehlende/gefüllte Zähne (DMFT/DMFT+dmft) verwendet [47]. Dieser ergibt sich aus der Summe aller kariös befallenen, fehlenden oder restaurativ behandelten Zähne. Dementsprechend kann er, ohne Berücksichtigung der Weisheitszähne, Werte zwischen 0 – 28 bei einem/einer Erwachsenen annehmen. Zusätzlich wurde der Index in abgewandelter Form für die kariösen/fehlenden/gefüllten Flächen (DMFS/DMFS+dmfs) bestimmt. Es wurden im Wechselgebiss die Indices DMFT+dmft und DMFS+dmfs und im bleibenden Gebiss DMFT und DMFS bestimmt. Im Folgenden wird dieses vereinfacht als dmft/DMFT und dmfs/DMFS zusammengefasst.

Das von der WHO empfohlene Protokoll für Mundgesundheitsuntersuchungen basiert ausschließlich auf klinischen Untersuchungen und schließt Zahnrontgenaufnahmen aus [48].

Zur Bewertung der Mundhygiene und des parodontalen Status wurden der Plaque Control Record (PCR) [49], der Gingival Bleeding Index (GBI) [50] und der Parodontale Screening Index (PSI) [25] angewendet.

Der PCR [49] ermöglicht eine objektive Beurteilung der supragingivalen Plaqueansammlung. Indem jede\*r Proband\*in eine Zahnfärbetablette (\*Mira-2-Ton von Miradent) zerbiss und mit etwas Speichel im Mundraum verteilte, wurde ältere Plaque blau, neuere rosa angezeigt. Als Ja/Nein-Entscheidung wurde das Vorhandensein (+) oder das Fehlen von Plaque (–) an vier Zahnflächen pro Zahn (mesial, distal, bukkal/labial und

oral) in den Untersuchungsbogen eingetragen und anschließend die Plaqueakkumulation der Zähne in Prozent angegeben.

Der GBI [50] erfasst das Vorhandensein von Zahnfleischblutungen und kann als Indikator für eine Gingivitis angesehen werden [51]. Hierzu wurde mit der WHO-Sonde am Gingivasaum entlang getastet.

Wie beim PCR, wurde an vier Zahnflächen pro Zahn ohne Graduierung erfasst, ob nach der Sondierung eine Blutung auftritt (+) oder nicht (-). Anschließend wurde der GBI in Prozent angegeben.

Um Vorhandensein und Ausmaß parodontaler Erkrankungen klinisch zu erkennen, wurde der PSI erhoben [25].

Hierfür wurde die stumpfe WHO-Sonde, die eine kugelförmige Spitze und eine spezielle Längenmarkierung hat, verwendet. Das Gebiss wurde in Sextanten aufgeteilt. An jedem Zahn wurden an vier bzw. sechs Stellen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiooral, oral und distooral) Sondierungen durchgeführt und mit einer Skala von 0 bis 4 bewertet. Der höchste Wert wurde für jeden Sextanten notiert. Sextanten mit nur geringen Sondierungstiefen (ST) < 3,5 mm erhielten einen Indexwert von entweder 0 (keine Blutung, kein Zahnstein/Plaque, keine defekten Restaurationsränder), 1 (Blutung) oder 2 (Blutung, Plaque/Zahnstein und/oder defekte Restaurationsränder). Sextanten mit ST zwischen 3,5 und 5,5 mm erhielten einen Wert von 3, während Sextanten mit ST > 5,5 mm einen Wert von 4 erhielten [25].

Zur Erfassung von dentalen Erosionen wurde die Basic Erosive Wear Examination (BEWE) durchgeführt [52]. Dazu wurde der Schweregrad der Erosionen sextantenweise bestimmt und der ausgeprägteste Erosionsbefund notiert. Grad 0 bedeutet kein Zahnschmelzverlust, Grad 1 beginnender Verlust der Oberflächenstruktur, Grad 2 deutliche Schädigung mit Zahnschmelzverlust von weniger als 50 % der Zahnoberfläche und Grad 3 deutliche Schädigung mit Zahnschmelzverlust von mehr als 50 % der Zahnoberfläche. Anschließend wird die Summe dieser Bewertungszahlen einem Risikolevel zugeordnet und mit einer klinischen Empfehlung verknüpft [52].

Der Developmental Defects of Enamel Index (DDE) dokumentiert Schmelzhypoplasien und -hypomineralisationen ohne sich auf die Ätiologie zu beziehen. Alle Schmelzdefekte

wurden anhand des folgenden Klassifizierungssystems erfasst: nicht vorhanden, abgegrenzte Trübungen, diffuse Trübungen und Hypoplasie [27, 53].

Die Befundbögen befinden sich im Anhang.

Das Studienprotokoll hatte sich trotz der COVID-19-Pandemie nicht geändert. Bei den Untersuchungen wurden während der Pandemie die Operationsmasken durch FFP2-Masken ersetzt. Abhängig vom Alter der Patient\*innen war die Anwesenheit der Eltern gestattet. Patient\*innen und Eltern mussten für ihre Routineuntersuchung im Zentrum einen negativen Covid-19-Test vorlegen. Bei der Registrierung der Kontrollgruppe wurden die nationalen Empfehlungen zur ausschließlichen zahnärztlichen Notfallbehandlung befolgt.

## **2.3 Datenanalyse und Statistik**

### 2.3.1 Methodenfehler

Zur Bestimmung der Interobserver-Variabilität fanden Kalibrierungssitzungen für alle oralen Indizes mit fünfzehn Patient\*innen durch die Promovendin und Frau Prof. Bartzela statt. Alle Ergebnisse stimmten zu 100 % überein.

Einundzwanzig Patient\*innen wurden von ACB ein zweites Mal untersucht, um die Variabilität innerhalb der Beobachterin zu beurteilen. Fünf Patient\*innen mit PKU wurden während eines routinemäßigen Kontrollbesuches in der Stoffwechselambulanz und ein zweites Mal während einer Freizeitveranstaltung für PKU-Patient\*innen untersucht. Sechzehn Patient\*innen der Kontrollgruppe wurden ein zweites Mal während einer Folgebehandlung untersucht. Der Intraobserver-Duplikatmessfehler wurde mithilfe der Kappa-Statistik berechnet. Kappa beträgt 0,82 für den dmft/DMFT-Index und 0,64 - 1,00 für den DDE-Wert.

### 2.3.2 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité. Unter der Annahme, dass dmft/DMFT in der PKU-Gruppe 0,6 und in der Kontrollgruppe 1,0 betragen würde und die Standardabweichung 1,6 beträgt [18] (relative Effektgröße  $d = 0,4$ ), waren mindestens  $n = 100$  Patient\*innen pro Gruppe erforderlich.

Es wurden deskriptive Statistiken berechnet.

Für statistische Vergleiche zwischen den PKU-Patient\*innen, der Kontrollgruppe und den Geschwistern wurden die negative binomiale Regression (dmft/DMFT), die geordnete logistische Regression (PSI, höchster PSI-Wert aller Sextanten) und die logistische Regression (DDE, BEWE), altersbereinigt, verwendet. Die Prädiktoren für die oralen Indizes dmft/DMFT, PSI, DDE und BEWE wurden durch geordnete logistische Regressionen bestimmt. Um die Auswirkungen des Zahnsegments auf DDE zu untersuchen, wurde ein bevölkerungsgemittelttes GEE-Modell (Generalized Estimating Equation) nach Anpassung an die PKU-Proband\*innen, deren Geschwister sowie die Kontrollgruppe und Alter verwendet. Die Zähne wurden entsprechend ihrer Durchbruchzeiten in Zahnsegmente zusammengefasst [54].

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ( $p = 0,05$ ) festgelegt.

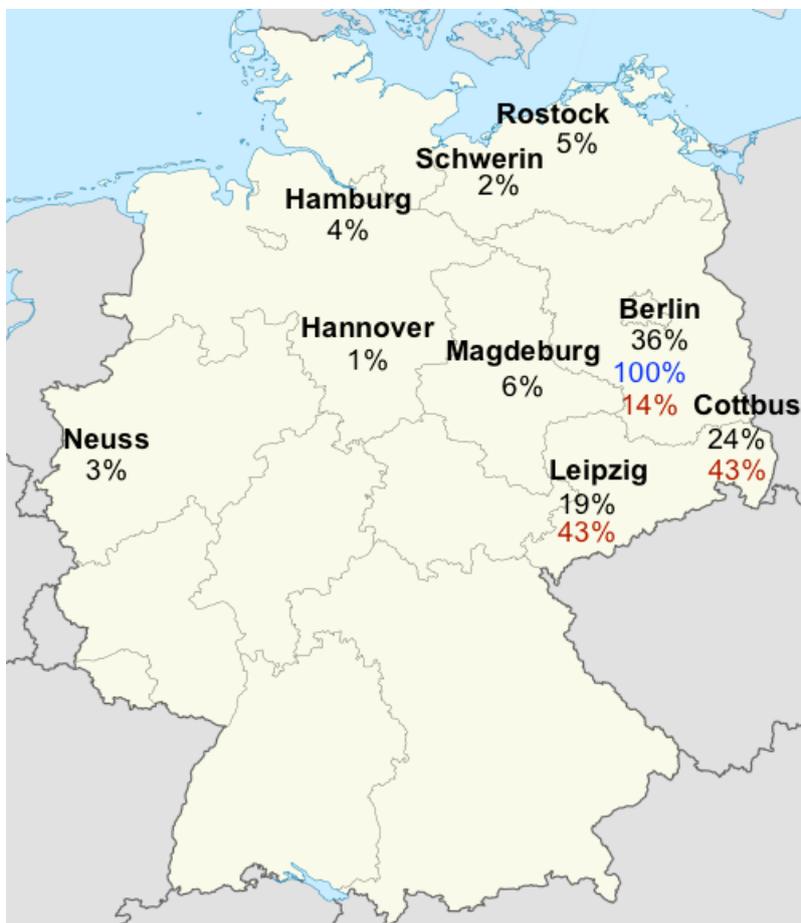
Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS, Version 26.0 (IBM Corp SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) und dem Statistiksoftwarepaket Stata (Version 16.1; StataCorp, College Station, TX, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Ein Teil der Ergebnisse wurde zuvor in der Publikation [55] veröffentlicht.

#### 3.1 Studienpopulation

Von September 2018 bis Juli 2020 wurden 109 Patient\*innen mit PKU, 14 asymptomatische Geschwister der PKU-Patient\*innen und 100 gesunde Personen als Kontrollgruppe aus 9 verschiedenen Zentren in Deutschland untersucht. Die meisten PKU-Patient\*innen wurden aus Berlin (36 %), Cottbus (24 %) und Leipzig (19 %) rekrutiert (Abb. 1). Die gesunde Kontrollgruppe kam aus Berlin.



**Abbildung 1:** Geografische Verteilung der Patient\*innen mit Phenylketonurie, deren **Geschwistern** und der **Kontrollgruppe**. Eigene Darstellung AC Bingöl.

Zu Beginn des Ausbruchs der Covid-19-Pandemie (22.03.2020 – 04.05.2020) pausierten die Untersuchungen.

Das Durchschnittsalter der Kinder und Jugendlichen/Erwachsenen beträgt 11,4 bzw. 31,4 Jahre für die PKU-Patient\*innen, 11,1 bzw. 29,3 Jahre für die Kontrollgruppe und 10,2 bzw. 41 Jahre für die Geschwister der PKU-Patient\*innen (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Proband\*innenverteilung nach Alter

	PKU (n = 109)		Kontrollgruppe (n = 100)		Geschwister (n = 14)	
	Kind (n = 59)	erwachsen (n = 50)	Kind (n = 50)	erwachsen (n = 50)	Kind (n = 12)	erwachsen (n = 2)
<b>Durchschnitts- alter (Jahre)</b>	11,41	31,42	11,14	29,30	10,17	41,00
<b>Standard- abweichung</b>	3,40	10,64	3,13	7,52	3,16	0,00
<b>Altersspanne</b>	6 – 17	18 – 68	6 – 17	18 – 54	6 – 17	41

n, Anzahl der Proband\*innen. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

100 % der Geschwister- und Kontrollgruppe sowie 97,3 % der PKU-Patient\*innen verwendeten regelmäßig fluoridierte Zahnpasta.

Die Raucherquote betrug jeweils 7 % bei PKU-Patient\*innen und deren Geschwistern sowie 14 % bei der Kontrollgruppe.

## 3.2 Zahnstatus

### 3.2.1 Karieserfahrung

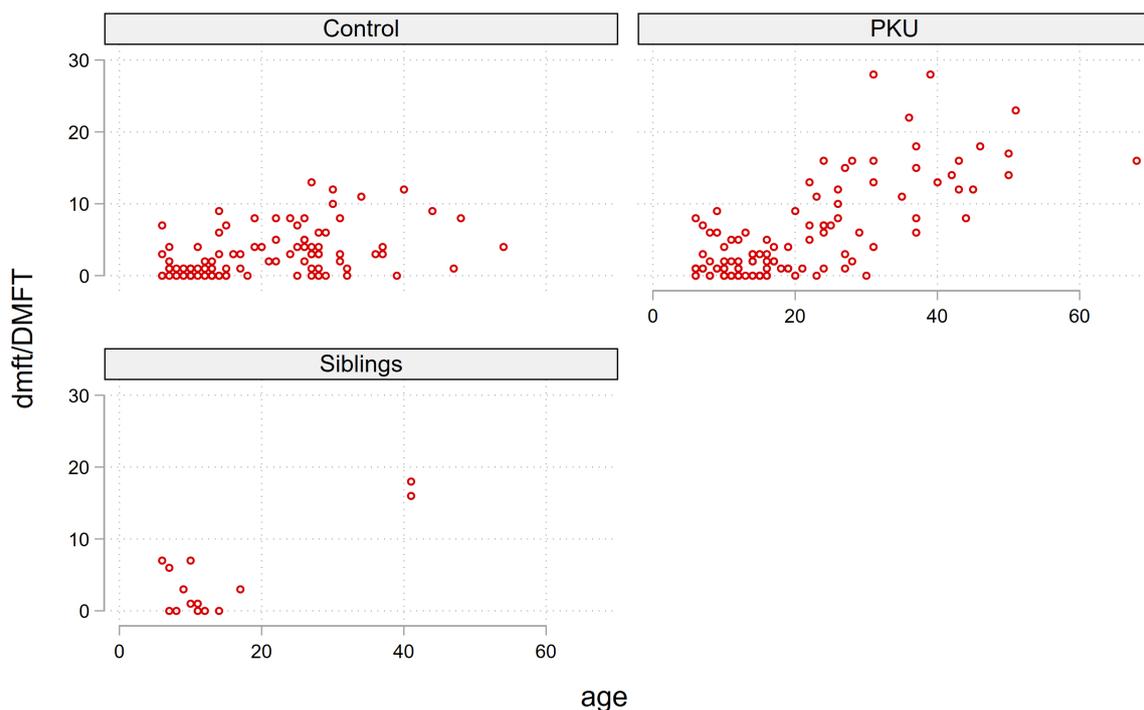
Der dmft/DMFT-Index zeigte einen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung von  $5,61 \pm 6,55$  für die Gruppe mit PKU,  $4,43 \pm 5,95$  für ihre gesunden Geschwister,  $2,84 \pm 3,27$  für die Kontrollgruppe und der dmfs/DMFS-Index von  $13,81 \pm 23,78$ ,  $14,43 \pm 27,03$  und  $5,58 \pm 7,92$  (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Deskriptive Statistik des dmft/DMFT- und dmfs/DMFS-Index

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Kontrollgruppe</b> (n = 100)	dmft/DMFT	0	13	2,84	3,27
	dmfs/DMFS	0	39	5,58	7,92
<b>PKU</b> (n = 109)	dmft/DMFT	0	28	5,61	6,55
	dmfs/DMFS	0	128	13,81	23,78
<b>Geschwister</b> (n = 14)	dmft/DMFT	0	18	4,43	5,95
	dmfs/DMFS	0	89	14,43	27,03

dmft/DMFT, kariöse/fehlende/gefüllte Zähne; dmfs/DMFS, kariöse/fehlende/gefüllte Flächen der Zähne; n, Anzahl der Proband\*innen. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

Das Streudiagramm (Abb. 2) zeigt, dass die dmft/DMFT-Werte in der PKU-Gruppe mit dem Alter anstiegen und stärker streuten als in der Kontrollgruppe. Unter den Geschwistern gab es zwei erwachsene Ausreißer mit sehr hohen DMFT-Werten.



**Abbildung 2:** Streudiagramme des dmft/DMFT-Index für PKU-Patient\*innen (PKU), der Geschwister (Siblings) und der Kontrollgruppe (Control). Age, Alter in Jahren; dmft/DMFT, kariöse/fehlende/gefüllte Zähne. Aus Bingöl et al. 2023 [55].

Nach Anpassung an das Alter als kontinuierliche Variable hatten die Patient\*innen mit PKU eine 1,64-mal (dmft/DMFT) bzw. 1,73-mal (dmfs/DMFS) höhere Wahrscheinlichkeit für eine erhöhte Kariesprävalenz als die gesunde Kontrollgruppe ( $p = 0,001$  bzw.  $0,003$ ) (Tab. 3). Die Geschwister der PKU-Patient\*innen hatten eine 1,84-mal

(dmft/DMFT) bzw. 2,8 (dmfs/DMFS) höhere Wahrscheinlichkeit als die Kontrollgruppe ( $p = 0,052$  bzw.  $0,007$ ) für Karies (Tab. 3).

Der dmft/DMFT- und dmfs/DMFS-Index nahmen mit dem Alter zu; für jedes weitere Jahr kam es in allen Gruppen zu einem durchschnittlichen Anstieg beim dmft/DMFT um 6 % und beim dmfs/DMFS um 8 % (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Negatives binomiales Regressionsmodell des dmft/DMFT- und dmfs/DMFS-Index angepasst an das Alter (Jahre)

	dmft/DMFT			dmfs/DMFS		
	IRR	$p$	[KI]	IRR	$p$	[KI]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.			Ref.		
<b>PKU</b>	1,64	<b>,001</b>	[1,22; 2,20]	1,73	<b>,003</b>	[1,21; 2,49]
<b>Geschwister</b>	1,84	,052	[1,00; 3,42]	2,80	<b>,007</b>	[1,33; 5,88]
<b>Alter</b>	1,06	<b>,000</b>	[1,05; 1,07]	1,08	<b>,000</b>	[1,06; 1,10]

dmft/DMFT, kariöse/fehlende/gefüllte Zähne; dmfs/DMFS, kariöse/fehlende/gefüllte Flächen der Zähne; IRR, Incidence Rate Ratios (Inzidenzratenverhältnis); KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz; fett geschrieben, signifikante Ergebnisse. dmft/DMFT-Werte modifiziert nach AC Bingöl et al. 2023 [55]. dmfs/DMFS-Werte eigene Darstellung AC Bingöl.

### 3.2.2 Mundhygiene und parodontales Screening

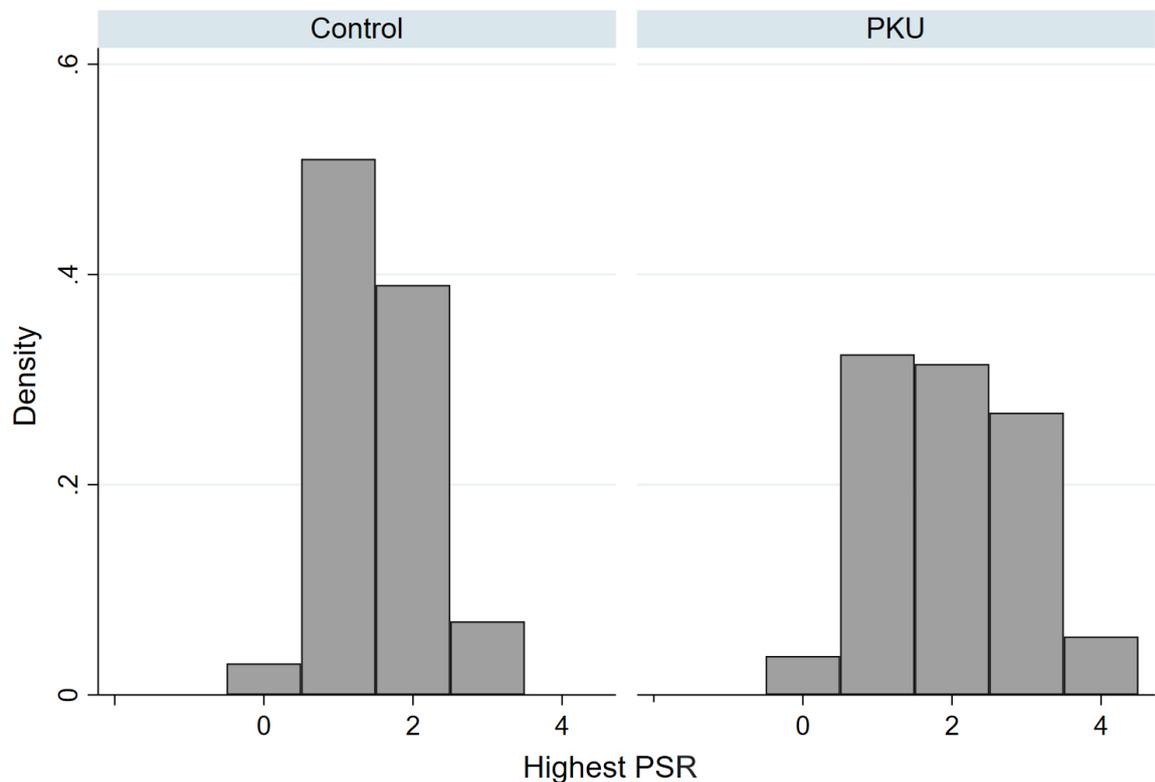
Zur Berechnung der Statistik wurde der höchste PSI-Code pro Proband verwendet. Der Mittelwert der höchsten PSI-Werte betrug  $1,99 \pm 0,95$  für die PKU-Patient\*innen  $1,64 \pm 0,84$  für deren Geschwister und  $1,52 \pm 0,63$  für die Kontrollgruppe (Tab. 4).

**Tabelle 4:** Deskriptive Statistik des PSI

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Kontrollgruppe (<math>n = 100</math>)</b>	0	3	1,52	0,63
<b>PKU (<math>n = 109</math>)</b>	0	4	1,99	0,95
<b>Geschwister (<math>n = 14</math>)</b>	1	3	1,64	0,84

PSI, Parodontale Screening Index;  $n$ , Anzahl der Proband\*innen. Modifiziert nach AC Bingöl et al. 2023 [55].

Die PKU-Gruppe wurde häufiger mit den Codes 3 oder 4 bewertet, was auf die Schwere der Parodontitis hinweist. Die Kontrollgruppe wies öfter Werte von 1 oder 2 auf, während bei keinem Teilnehmer ein Wert von 4 verzeichnet wurde (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Histogramm der höchsten PSI-Werte für die Kontroll- und PKU-Gruppe. Highest PSR, höchster PSI-Wert pro Patient\*in; PSI, Parodontale Screening Index; Density, Häufigkeitsdichte. Aus Bingöl et al. 2023 [55].

Nach Anpassung an das Alter als kontinuierliche Variable war die Wahrscheinlichkeit höherer PSI-Werte in der PKU-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 4,02-mal größer ( $p < 0,001$ ) (Tab. 5). Die Geschwister hatten eine 2,6-mal größere Wahrscheinlichkeit für höhere PSI-Werte als die Kontrollgruppe ( $p = 0,11$ ). Jedes Jahr stieg die Wahrscheinlichkeit für höhere PSI-Werte für alle Gruppen um durchschnittlich 15 %.

**Tabelle 5:** Geordnetes logistisches Regressionsmodell des höchsten Sextanten-PSI-Werts pro Proband\*in angepasst an das Alter (Jahre)

	PSI		
	OR	<i>p</i>	[KI]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	4,02	< ,001	[2,26; 7,15]
<b>Geschwister</b>	2,60	,110	[0,80; 8,41]
<b>Alter</b>	1,15	< ,001	[112; 1,19]

PSI, Parodontale Screening Index; OR, Odds Ratio; KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

### 3.2.3 Entwicklungsbedingte Schmelzdefekte

Unter den Teilnehmenden betrug die festgestellte DDE-Prävalenz 63,9 % für die PKU-, 21,4 % für die Geschwister- und 19 % für die Kontrollgruppe (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Prävalenz des DDE-Index

	Absolute Zahlen	Prozent
<b>Kontrollgruppe (n = 100)</b>		
nein	81	81,0
ja	19	19,0
<b>PKU (n = 108)</b>		
nein	39	36,1
ja	69	63,9
<b>Geschwister (n = 14)</b>		
nein	11	78,6
ja	3	21,4

DDE, Developmental Defects of Enamel; *n*, Anzahl der Proband\*innen. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

Die PKU-Gruppe hatte eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit (7,48-mal) für DDE als die Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ), die Geschwister hatten eine um 0,91-mal niedrigere Wahrscheinlichkeit für DDE als die Kontrollgruppe ( $p = 0,90$ ) (Tab. 7).

**Tabelle 7:** Logistisches Regressionsmodell des DDE-Index angepasst an das Alter (Jahre)

	DDE		
	OR	<i>p</i>	[KI]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	7,48	< ,001	[3,94; 14,21]
<b>Geschwister</b>	0,91	,896	[0,23; 3,64]
<b>Alter</b>	0,97	,020	[0,94; 0,99]

DDE, Developmental Defects of Enamel; OR, Odds Ratio; KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

Die Wahrscheinlichkeit von entwicklungsbedingten Schmelzdefekten war für alle Segmente signifikant ( $p < 0,001$ ) geringer als für das Segment der ersten Molaren und Schneidezähne im Oberkiefer (Tab. 8). Das bedeutet, die Zähne 16, 26 und 12 – 22 wiesen am häufigsten Zahnhartsubstanzdefekte in allen 3 Gruppen auf.

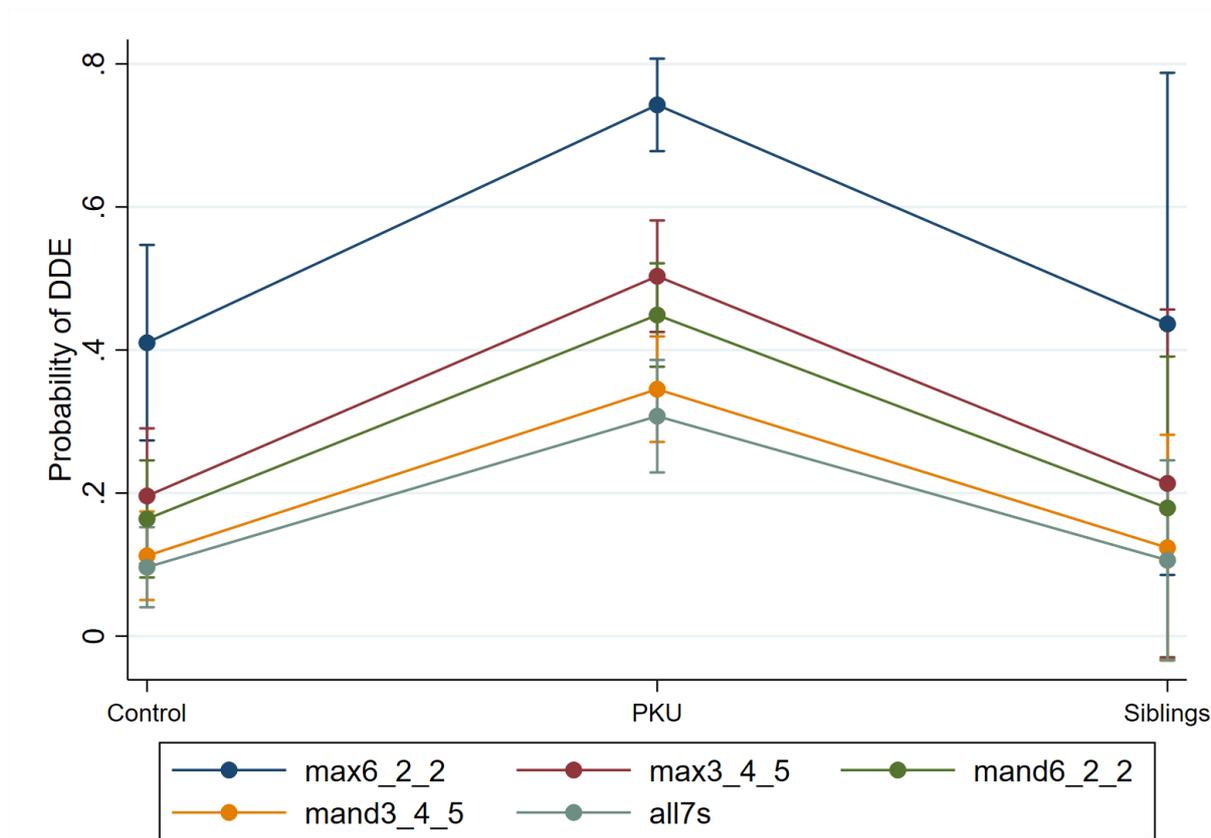
Das Alter hat keinen signifikanten Einfluss auf DDE, was darauf hindeutet, dass der PKU-Status und die Segmente für das Ergebnis verantwortlich sind (Tab. 8).

**Tabelle 8:** GEE-Modell (Generalized Estimating Equation) für die Auswirkung des DDE auf die Zahnsegmente angepasst an PKU-Gruppe, Kontrolle, Geschwister und Alter (in Jahren)

Zahnsegmente	OR	<i>p</i>	[KI]
<b>max6_2_2</b>	Ref.		
<b>max3_4_5</b>	0,36	< ,001	[0,28; 0,47]
<b>mand6_2_2</b>	0,28	< ,001	[0,22; 0,35]
<b>mand3_4_5</b>	0,19	< ,001	[0,14; 0,24]
<b>all7s</b>	0,16	< ,001	[0,12; 0,22]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	4,19	,001	[2,19; 8,02]
<b>Geschwister</b>	1,11	,891	[0,24; 5,22]
<b>Alter</b>	0,98	,183	[0,96; 1,01]

DDE, Developmental Defects of Enamel; max6\_2\_2, Zähne: 16, 12, 11, 21, 22, 26; max3\_4\_5, Zähne: 15, 14, 13, 23, 24, 25; mand6\_2\_2, Zähne: 36, 32, 31, 41, 42, 46; mand3\_4\_5, Zähne: 35, 34, 33, 45, 44, 43; all7s, Zähne: 17, 27, 37, 47; OR, Odds Ratio; KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz. Modifiziert nach Bingöl et al. 2023 [55].

Abbildung 4 zeigt, die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit von DDE bei PKU-Patient\*innen war für alle Segmente höher als bei der Kontrollgruppe und den Geschwistern und am höchsten bei dem Segment der Oberkiefer 6-Jahr-Molaren und Oberkiefer Schneidezähnen.



**Abbildung 4:** DDE-Wahrscheinlichkeiten für die Zahnsegmente  
 DDE, Developmental Defects of Enamel; max6\_2\_2, Zähne: 16, 12, 11, 21, 22, 26; max3\_4\_5, Zähne: 15, 14, 13, 23, 24, 25; mand6\_2\_2, Zähne: 36, 32, 31, 41, 42, 46; mand3\_4\_5, Zähne: 35, 34, 33, 45, 44, 43; all7s, Zähne: 17, 27, 37, 47. Aus Bingöl et al. 2023 [55].

### 3.2.4 Dentale Erosionen

Der BEWE-Index (die Summe aller Sextanten) zeigt einen Mittelwert von  $4,15 \pm 2,50$  für die Gruppe mit PKU und  $0,62 \pm 1,27$  für die Kontrollgruppe (Tab. 9).

Nach Anpassung an das Alter als kontinuierliche Variable hatte die PKU-Gruppe eine signifikant 30,8-mal höhere Wahrscheinlichkeit für BEWE als die Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Mit zunehmendem Alter nahmen die Erosionen zu; für jedes weitere Jahr kam es in allen Gruppen zu einem durchschnittlichen Anstieg des BEWE um 4 % (Tab. 10).

Die Geschwister der PKU-Patient\*innen wiesen keine Erosionen auf. Dadurch kann das logistische Regressionsmodell für Geschwister nicht berechnet werden, da die Zelle leer ist (Tab. 10). Das Ergebnis des BEWE ist nicht nur ein Maß für die Schwere der Erkrankung für wissenschaftliche Zwecke, sondern auch ein möglicher Leitfaden für die Behandlung. Patient\*innen mit PKU sind mit einem Mittelwert von 4,15 in die niedrigere Risikoklasse (3-8) einzuordnen [52]. Die entsprechenden Therapiemaßnahmen beinhal-

ten Mundhygienekonstruktion, Ernährungsberatung und Kontrolle alle 2 Jahre. Die Kontrollgruppe hat mit einem Mittelwert von 0,62 kein Risiko (0-2) [52].

Es handelt sich um Mittelwerte von Kindern und Erwachsenen. Die erwachsenen PKU-Patient\*innen hatten deutlich ausgeprägtere Befunde als die Kinder (Abb. 5).

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik des BEWE-Index

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>PKU</b> (n = 109)	0	8	4,15	2,50
<b>Kontrollgruppe</b> (n = 100)	0	8	0,62	1,27
<b>Geschwister</b> (n = 14)	0	0	0	0

BEWE, Basic Erosive Wear Examination; n, Anzahl der Proband\*innen. Eigene Darstellung AC Bingöl.

**Tabelle 10:** Logistisches Regressionsmodell des BEWE-Index angepasst an das Alter (Jahre)

	BEWE		
	OR	p	[KI]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	30,80	< ,001	[11,23; 84,48]
<b>Geschwister</b>	leer		
<b>Alter</b>	1,04	,013	[1,01; 1,01]

BEWE, Basic Erosive Wear Examination; OR, Odds Ratio; KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz. Eigene Darstellung AC Bingöl.



**Abbildung 5:** Intraorale Bilder einer 39-jährigen PKU-Patientin. Ausgeprägte Erosionen. BEWE-Summe: 9. BEWE, Basic Erosive Wear Examination. Eigene Fotos AC Bingöl.

### 3.3 Prädiktoren der oralen Indices

Mithilfe des Fragebogens und der klinischen Untersuchung wurden Variablen ermittelt, die als potentielle Prädiktoren der oralen Parameter behandelt wurden (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Potentielle Prädiktoren der oralen Indices (dmft/DMFT, PSI, BEWE, DDE)

dmft/DMFT	PSI	BEWE	DDE
Aktuelle PHE-Toleranz	<b>GBI</b>	Aktuelle PHE-Toleranz	Höchster PHE-Wert im
AS Einnahmeweise	<b>PCR</b>	Name des AS	Neugeborenen-
Anzahl der Mahlzeiten/Tag	Medikamente	Dosis AS/Tag	screening
Anzahl der zuckerhaltigen Mahlzeiten und Getränke/Tag	Blutbildveränderungen *	AS worin aufgelöst/Einnahmeweise	Behandlungsbeginn PKU
Anzahl der zuckerhaltigen Mahlzeiten und Getränke/Tag	Anwendung von Mundspüllösungen, Gelen oder Lacken	Abstand zwischen Einnahme AS und Zähneputzen	Anzahl jährlicher Zahnarzt/Zahnärztinnenbesuche
Anzahl des Zähneputzens/Tag	Anwendung Zahnseide/Interdentalraumbürsten	Anzahl säurehaltiger Mahlzeiten/Tag	
Verwendung Fluoridhaltiger Zahnpasta	Anzahl jährlicher Zahnarzt/Zahnärztinnenbesuche	Anzahl jährlicher Zahnarztbesuche	
Anwendung von Mundspüllösungen, Gelen oder Lacken	Rauchen		
Anwendung Zahnseide/Interdentalraumbürsten	Stress		
Anzahl Zahnarzt-/Zahnärztinnenbesuche/Jahr			

dmft/DMFT, kariöse/fehlende/gefüllte Zähne; PSI, Parodontale Screening Index; BEWE, Basic Erosive Wear Examination; DDE, Developmental Defects of Enamel; AS, Aminosäuregemisch; GBI, Gingival Bleeding Index; PCR, Plaque Control Record; \*, Vitamin-D-Mangel, Selen-Mangel, Anämie (Blutarmut), andere; fett gedruckt: signifikante Prädiktoren. Eigene Darstellung AC Bingöl.

Signifikante Prädiktoren für erhöhte PSI-Werte in dieser Studie waren ein erhöhter GBI ( $p < 0,001$ ) und PCR ( $p < 0,001$ ). Nach Anpassung an das Alter als kontinuierliche Variable zeigten PKU-Patient\*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich des PSI einen dreimal höheren GBI ( $p < 0,001$ ) (Tab. 12).

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den fragebogenbasierten Prädiktoren und dem Auftreten von Karies, Zahnerosionen und Zahnschmelzdefekten (dmft/DMFT, BEWE, DDE) (nicht gezeigt). Weder ein bestimmtes Aminosäuregemisch noch die Einnahmeweise (aufgelöst in Apfelmus, Apfelsaft, Orangensaft, Wasser) waren ein Prädiktor für dentale Erosionen.

**Tabelle 12:** Geordnetes logistisches Regressionsmodell der Prädiktoren GBI und PCR in Bezug auf den höchsten Sextanten-PSI-Wert angepasst an das Alter (Jahre)

Höchster PSI	OR	<i>p</i>	[KI]
<b>GBI</b>	1,12	< ,001	[1,06; 1,18]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	2,96	< ,001	[1,62; 5,41]
<b>Alter</b>	1,13	< ,001	[1,10; 1,17]
<b>PCR</b>	1,13	< ,001	[1,09; 1,17]
<b>Kontrollgruppe</b>	Ref.		
<b>PKU</b>	1,83	,065	[0,96; 3,46]
<b>Alter</b>	1,16	< ,001	[1,12; 1,20]

PSI, Parodontale Screening Index; GBI, Gingival Bleeding Index; PCR, Plaque Control Record; OR, Odds Ratio; KI, 95 % Konfidenzintervall; Ref, Referenz. Modifiziert nach AC Bingöl et al. [55].

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Ziel dieser multizentrischen Querschnittsstudie war, den Zahnstatus von Kindern und Erwachsenen mit PKU im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Personen und nicht betroffener Geschwister der PKU-Gruppe zu quantifizieren. Außerdem wurde geprüft, ob es Prädiktoren gibt, die zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der oralen Erkrankungen bei PKU-Patient\*innen eine wissenschaftlich belegte Voraussage erlauben. Es konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen mit PKU ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Karies (1,6-fach), Parodontitis (4-fach), Zahnschmelzdefekten (7,5-fach) [55] und Erosionen (30,8-fach) haben als nicht betroffene Kontrollpersonen. Signifikante Prädiktoren für ein erhöhtes Parodontitisrisiko waren in dieser Studie ein erhöhter PCR (bakterielle Plaqueansammlung) und GBI (Zahnfleischentzündung) [55], die nachweislich häufig eine wichtige Rolle bei der Entstehung parodontaler Erkrankungen spielen [20, 21, 23].

Für die anderen Indices konnten keine Prädiktoren ermittelt werden.

Die Geschwister hatten im Vergleich zu den PKU-Patient\*innen deutlich weniger Schmelzdefekte und Erosionen und keine Unterschiede bezüglich der Karieserfahrung und des Parodontitisrisikos. Für diese Studie konnten 14 asymptotische Geschwister konsekutiv rekrutiert werden. Zwei der Geschwister und eine PKU-Patientin hatten eine motorische Beeinträchtigung, so dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen waren. Die Zahnhygiene konnte von ihnen nicht selbst durchgeführt werden. Diese Patient\*innen hatten sehr hohe DMFT-Werte (Abb. 1).

Aufgrund der geringen Anzahl von Geschwistern und der beiden Ausreißer können die Ergebnisse verzerrt sein.

Die erhöhte Karies- und Erosionsprävalenz bei Patient\*innen mit PKU kann mit der überdurchschnittlichen Zufuhr von Kohlenhydraten und sauren Valenzen durch die nicht unerheblichen Mengen an freien Aminosäuren verbunden sein.

Ein systemisches Review [56-58] und einige Studien [56-58] konnten eine starke Korrelation zwischen DDE, Karies und Erosionen feststellen. Da bei Patient\*innen mit PKU

alle 3 Erkrankungen häufiger auftreten, wie diese Studie zeigt, könnte ein synergistischer Effekt vorliegen.

Eltern von PKU-Patient\*innen tragen eine hohe Belastung und Verantwortung hinsichtlich der Diät und der medizinischen Versorgung ihrer PKU-Kinder, was dazu führen könnte, dass deren Mundgesundheit, und auch die der Geschwister, etwas vernachlässigt wird [15].

Laut Abola et al. haben Patient\*innen mit PKU eine verringerte Speichelsekretionsrate [59], was mit einem erhöhten Risiko von Karies und Parodontitis zusammenhängen kann [60].

Patient\*innen mit PKU benötigen häufiger eine parodontale Behandlung, da bei ihnen häufiger PSI-Code 3 oder 4 festgestellt wurde. Die Kontrollgruppe hatte hauptsächlich Code 1 oder 2, während Code 4 nicht vorkam (Abb. 3). Die PSI-Codes 1 und 2 deuten auf eine Plaque-assoziierte Gingivitis, Code 3 auf eine mittelschwere Parodontitis und Code 4 auf eine schwere chronische Parodontitis hin und rechtfertigen weitere parodontale Untersuchungen [61]. Eine erfolgreiche Parodontitisbehandlung kann den Zahnverlust über viele Jahre verlangsamen und verhindern [20].

Rauchen erhöht das Risiko, an Parodontitis zu erkranken, und geht mit einem höheren Grad an parodontaler Zerstörung einher [62], verringert gleichzeitig die Entzündungsreaktion am Zahnfleisch [63]. Die Patient\*innen mit PKU wiesen höhere PSI- und GBI-Werte auf, allerdings rauchten sie weniger als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die potentiell kariogene und erosive Diät der PKU-Patient\*innen, die unerlässlich und essentiell für eine normale kognitive Entwicklung ist, sich von der Ernährung gesunder Personen unterscheidet und zu Veränderungen im Zahnstatus führt. Aufgrund der verwendeten Methodik ist es schwierig, eine kausale Aussage zu treffen.

#### **4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

Nur wenige Studien haben sich bislang mit der oralen Gesundheit von Patient\*innen mit PKU befasst. Eine kritische Auseinandersetzung mit dem Studiendesign und ein Vergleich der Ergebnisse und deren wissenschaftliche Einordnung sind nach genauer Betrachtung sinnvoll (Tab. 13).

**Tabelle 13:** Übersicht zahnmedizinischer Studien bei PKU-Patient\*innen

	<b>Vorliegende Studie [55]</b>	<b>Abola et al. [16]</b>	<b>Singh-Hüsgen et al. [15]</b>	<b>De Marco Salvadori et al. [27]</b>	<b>Lucas et al. [18]</b>	<b>Kilpatrick et al. [19]</b>
<b>Erscheinungsjahr</b>	2023	2023	2016	2014	2001	1999
<b>Untersuchungsland</b>	Deutschland	Lettland	Deutschland	Brasilien	England	Australien
<b>Anzahl der Proband*innen</b>	PKU: <i>n</i> = 109 Kontrolle: <i>n</i> = 100 Geschwister: <i>n</i> = 14	PKU: <i>n</i> = 45 Kontrolle: <i>n</i> = 61	PKU: <i>n</i> = 38 Kontrolle: <i>n</i> = 100	PKU: <i>n</i> = 24 Kontrolle: <i>n</i> = 24	PKU: <i>n</i> = 41 Kontrolle: <i>n</i> = 41	PKU: <i>n</i> = 40 Kontrolle: <i>n</i> = 33
<b>Altersspanne (in Jahren)</b>	6 - 68	12 - 53	3 - 18	4 - 24	3 - 15	2 - 17
<b>Karieserfahrung</b>	↑	↑	↑ nur Milchzähne	-	=	=
<b>Risiko Parodontitis</b>	↑	↑	-	-	-	-
<b>Supragingivale Plaque</b>	=	↑	↑	-	↓	=
<b>Gingivale Blutung</b>	↑	=	=	-	=	↑
<b>Schmelzdefekte</b>	↑	-	-	↑	↑	-
<b>Erosionen</b>	↑	-	-	-	-	↑

= zeigt keine statistische Signifikanz zwischen PKU-Patient\*innen und Kontrollpersonen an, ↑ zeigt einen statistisch signifikant höheren Wert bei den PKU-Patient\*innen, ↓ zeigt einen statistisch signifikant niedrigeren Wert bei den PKU-Patient\*innen; *n*, Anzahl der Proband\*innen. Eigene Darstellung AC Bingöl.

In zwei Studien gab es keinen signifikanten Unterschied in der Kariesprävalenz von Kindern und Jugendlichen mit PKU gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe [18, 19]. In einer dieser Studien erhielten 18 von 41 Kindern mit PKU regelmäßig Fluorid aber nur 2 von 41 gesunden Kontrollkindern [27]. Die ungleiche Fluoridaufnahme der Patient\*innen mit PKU und der Kontrollgruppe macht dieses Ergebnis nicht aussagekräftig, da Fluorid eine signifikante vorbeugende Wirkung gegen Karies hat [64, 65]. Alle Proband\*innen sollten – wie in unserer und den anderen Studien – eine gleiche Fluoridamnahme aufweisen. Beziehungsweise sollte dieser Aspekt zumindest bei der Auswertung der Ergebnisse bedacht werden.

Singh-Hüsgen et al. berichteten, dass Kinder mit PKU signifikant mehr Karies im Milchgebiss haben aber nicht im bleibenden Gebiss [15]. Hier wurden PKU-Kinder im Durchschnittsalter von 8,5 Jahren mit einer Kontrollgruppe von 10,5 Jahren verglichen. Es ist

nicht möglich zu verallgemeinern, dass PKU-Patient\*innen im bleibenden Gebiss eine gleich hohe Kariesrate wie die Kontrollgruppe aufweisen, da die ersten bleibenden Zähne ab frühestens einem Alter von 6 Jahren durchbrechen. Aus diesem Grund haben wir Erwachsene in die Stichprobe einbezogen, um unter anderem das Kariesrisiko bei bleibenden Zähnen besser beurteilen zu können.

Gleichzeitig mit unserer Studie wurden zwei weitere Studien zur Karieserfahrung bei PKU-Patient\*innen veröffentlicht. Eine nicht-kontrollierte Studie aus der Türkei beschreibt eine hohe Kariesrate bei PKU-Patient\*innen (1 – 20 Jahre Altersspanne), ohne Vergleich zu einer Kontrollgruppe [17]. Diese Studie wurde wegen beschränkter Aussagekraft nicht in die Übersichtstabelle (Tab. 13) aufgenommen.

Abola et. al aus Lettland identifizierten – wie unsere Studie – eine Wissenslücke hinsichtlich oraler Erkrankungen, insbesondere Parodontitis, bei Patient\*innen mit PKU im Erwachsenenalter. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie beschreiben sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Karies und Parodontitis bei Erwachsenen [17]. Somit wurde gleichzeitig mit der vorliegenden Studie erstmals ein Überblick über die parodontale Situation von PKU-Patient\*innen gegeben und die Ergebnisse beider Studien stimmen überein.

Die Studienlage bezüglich supragingivaler Plaque ist konträr. Es wird sowohl eine erhöhte [15, 16] als auch eine niedrigere [18] und gleiche [19] Prävalenz beschrieben. Die supragingivale Plaque kann davon abhängen, ob vorher Zähne geputzt wurden oder Nahrung zu sich genommen wurde. In unserer Studie mussten sich alle Proband\*innen vorher die Zähne putzen.

In Übereinstimmung mit unserer Studie beschreiben auch Kilpatrick et al. eine erhöhte Neigung für gingivale Blutungen bei PKU-Patient\*innen [19].

Unsere Studie ist die einzige Studie, die Prädiktoren untersucht hat.

In der Literatur wird eine erhöhte Prävalenz sowohl von Erosionen [19] als auch von Schmelzdefekten [18, 27] beschrieben, was unsere Ergebnisse bestätigt.

Auch hier waren am häufigsten die oberen Schneidezähne und ersten Molaren betroffen (Abb. 4) [27].

Die meisten Schmelzdefekte bei Patient\*innen mit PKU können somit als MIH klassifiziert werden (Abb. 5). Die Prävalenz von MIH bei Kindern ist hoch, wie man der aktuellen 5. Mundgesundheitsstudie entnehmen kann. Hier hatten 28,7 % der 12-jährigen Kinder (Zufallsstichprobe) mindestens einen ersten bleibenden Molaren mit MIH-Befunden [31]. Als DDE werden alle möglichen Schmelzdefekte, nicht nur MIH, detek-

tiert. Zudem erfassen unsere Ergebnisse nicht nur 12-jährige Kinder, sondern Proband\*innen von 6 bis 68 Jahren. Unser DDE-Wert für die Geschwister (21,4 %) und die Kontrollgruppe (19,0 %) war etwas niedriger als die MIH-Prävalenz der 12-Jährigen der Mundgesundheitsstudie (28,7 %). Im Gegensatz dazu weisen Patient\*innen mit PKU eine höhere DDE-Prävalenz von 69 % auf.



**Abbildung 6:** Intraorale Bilder eines 9-jährigen Mädchens mit PKU. Diagnose: MIH; scharf begrenzte Opazitäten von gelblicher Farbe im Zahnschmelz an den Zähnen 11, 21, 16, 26, 36 und 46 mit posteruptiven Schmelzeinbrüchen an den Zähnen 36 und 46, die eine konservierende Therapie mit keramischen Teilkronen bedurften. MIH, Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation. Aus Bingöl et al. [55].

Zusammenfassend wird jedes unserer Ergebnisse durch mindestens jeweils eine weitere Studie belegt und Studien, die etwas anderes beschreiben, konnten entkräftigt werden. Dadurch lässt sich unsere Nullhypothese, dass Patient\*innen mit PKU eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Karies, Parodontitis, Zahnschmelzdefekten und dentalen Erosionen aufweisen, bestätigen.

### 4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke der Studie ist, dass sie die größte Mundgesundheitsstudie von PKU-Patient\*innen mit insgesamt 109 PKU-Proband\*innen, 100 gesunden Proband\*innen und 14 Geschwistern ist. Bisherige Studien haben maximal 45 PKU-Proband\*innen inkludiert (Tab. 13). Die Stichprobengröße ergab sich anhand einer Fallzahlplanung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, die den anderen Veröffentlichungen nicht entnommen werden konnte. Die Fallzahlplanung ist wesentlich für die statistische Aussagekraft einer Studie.

Da PKU eine seltene Erkrankung ist [1], ist es sehr schwierig und langwierig viele Proband\*innen zu rekrutieren. Wir konnten die Patient\*innen aus einem deutschen Gesundheitsnetzwerk an 9 Zentren gewinnen. Aus organisatorischen, zeitlichen und finan-

ziellen Gründen kam die Kontrollgruppe nur aus Berlin. Unter idealen Bedingungen wäre die Kontrollgruppe von den gleichen Orten wie die PKU-Gruppe gekommen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, in der Patient\*innen mit PKU anhand des PSI zur klinischen Erkennung und Dokumentation des Vorhandenseins und Ausmaßes parodontaler Erkrankungen untersucht wurden. Zusätzlich wurden das erste Mal erwachsene PKU-Patient\*innen und Geschwister der PKU-Gruppe inkludiert. Da nur 14 Geschwister rekrutiert werden konnten, ist die Aussagekraft allerdings gering.

Die erhobenen Indices (dmft/DMFT, dmfs/DMFS, DDE und BEWE) wurden ausgewählt, da diese auch in anderen PKU-Studien angewendet wurden und so eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Der DDE-Index wurde auch aktuell in anderen Studien für die Bewertung der Prävalenz von MIH verwendet [66].

#### **4.4 Implikationen für die Praxis und Empfehlungen für PKU-Patient\*innen**

Da durch Prävention das Risiko für Karies, Erosionen und Parodontitis minimiert werden kann, ist es sehr wichtig, frühzeitig die Eltern von PKU-Patient\*innen aufzuklären. PKU-Patient\*innen sind von Geburt an in ständiger Behandlung und Kontrolle durch ihre Stoffwechselambulanz. Ziel ist es, die Ärzt\*innen, Pflegekräfte und Diätassistent\*innen zukünftig auf das Thema aufmerksam zu machen, so dass sie die PKU-Patient\*innen informieren und frühzeitig zum Zahnarzt/zur Zahnärztin überweisen können.

Um dieses Wissen zu verbreiten, sollten die vollständigen europäischen Leitlinien der PKU [8] unter dem Punkt „Metabolic Team and Transition“ das zahnärztliche Team einbeziehen, auf die Wichtigkeit von Prävention hinweisen und eine standardisierte zahnärztliche Versorgung empfehlen.

Ernährungsberatung, Fluoridierung gemäß der aktuellen Empfehlung [67], Anweisungen zur Mundhygiene und regelmäßige professionelle Zahnreinigung sollten in das Kariespräventionsprogramm integriert werden. Der Zahnarzt/die Zahnärztin sollte die Recall-Intervalle lebenslang an das Karies- und Parodontitisrisiko der Patient\*innen anpassen.

Patient\*innen mit PKU müssen von Geburt an mehrmals täglich das saure Aminosäuregemisch zu sich nehmen. Dieses ist wichtiger Bestandteil der Therapie und unverzichtbar für eine normale Entwicklung. Daher ist es wichtig, Empfehlungen, die in der Literatur beschrieben sind, zur Vorbeugung oder Minimierung von Erosionen zu befolgen.

Die Aminosäuregemische sollten eher kalt als warm eingenommen werden, da die Temperatur sowohl den Sättigungsgrad als auch die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion beeinflusst, was bei höheren Temperaturen zu einer schnelleren erosiven Auflösung der Zähne führen kann [68-70].

Eine lange Kontaktzeit des Aminosäuregemisches mit der Zahnoberfläche sowie die Art des Trinkens (schluckweise versus in einem Zug trinken) sind erosionsfördernd [71, 72]. Die Benutzung eines Strohhalmes ist sinnvoll.

Das Aminosäuregemisch sollte mit zuckerarmen Getränken getrunken werden. Für einen besseren Geschmack werden diese oft in süße Getränke oder Apfelsaft aufgelöst, wie die Proband\*innen auf dem Fragebogen angaben. Allgemein sollte nur Wasser oder ungesüßter Tee getrunken werden [13, 14].

Alternativ könnte das Aminosäuregemisch zusammen mit veganem Joghurt, veganer oder PHE-armen Milch eingenommen werden, da Joghurt und Milch aufgrund des hohen Kalzium- und Phosphatgehalts das erosive Potenzial minimieren können [43, 44].

Nach dem Verzehr des Aminosäuregemisches sollte der Mund mit Leitungswasser ausgespült werden, um den pH-Wert auf der Zahnoberfläche wieder zu erhöhen und den erosiven Effekt zu mindern [73].

Es konnte gezeigt werden, dass Wartezeiten zwischen einem Säureangriff (Aminosäuregemischeinnahme) und dem anschließenden Zähneputzen nicht von Nutzen sind, da weder eine Verminderung des erosiven Zahnhartsubstanzverlustes noch eine Erhöhung der substanzialen Wiedererhärtung des demineralisierten Schmelzes durch den Speichel erreicht werden konnten [74-77].

Allgemein ist zu beachten, dass Patient\*innen mit bereits vorhandenen erosiven Zahnhartsubstanzdefekten anfälliger für weitere Erosionsprozesse sind [78]. Ebenfalls sind vorhandene erosive Veränderungen an den Milchzähnen ein guter Prädiktor für Erosionen auch an den bleibenden Zähnen [79, 80].

Es wurden Merkblätter durch die Promovendin (ACB) mit der Unterstützung der „Nutricia Milupa GmbH“ erstellt und den an der Studie teilnehmenden Stoffwechselambulanzen ausgehändigt (siehe Anhang). Das Präventionskonzept wurde entwickelt, um die

Mundhygiene bei Patient\*innen mit PKU zu fördern und die Eltern bei ihren Bemühungen zu unterstützen. Es umfasst die Aufklärung über spezielle Zahnpflegetechniken wie Fluoridbehandlungen, regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen und Ernährungsberatung, um das Risiko zahnmedizinischer Komplikationen im Zusammenhang mit PKU zu minimieren.

#### **4.5 Implikationen für die zukünftige Forschung**

Da die Literatur begrenzt ist, sind gezielt neue Untersuchungen mit ähnlichem Studiendesign, Studienprotokoll und ausreichender Stichprobengröße zur Überprüfung bisheriger Ergebnisse sinnvoll. Die vorliegende Arbeit liefert eine Grundlage für weitere epidemiologische Untersuchungen.

Da Proband\*innen mit PKU eine höhere Prävalenz von Zahnschmelzdefekten aufweisen, könnte diese Kohorte für die zukünftige Forschung der Ätiologie und Pathologie von MIH von besonderem Interesse sein. Vorher müsste dazu geklärt werden, ob die Mikromorphologie des Schmelzes bei Zähnen mit MIH den Veränderungen bei PKU entspricht. Säuglinge mit PKU beginnen kurz nach der Geburt mit der für sie speziellen Diät. In unserer Studie gab es keine Prädiktoren für den DDE.

## 5. Schlussfolgerungen

Basierend auf den Ergebnissen dieser multizentrischen Querschnittsstudie wurden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

1. Patient\*innen mit PKU weisen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Karies (1,6-fach), Parodontitis (4-fach), Zahnschmelzdefekten (7,5-fach) und Erosionen (30,8-fach) als die nicht betroffenen Kontrollpersonen auf.
2. Signifikante Prädiktoren für erhöhte PSI-Werte waren ein erhöhter PCR (bakterielle Plaqueansammlung) und GBI (Zahnfleischentzündung), die nachweislich häufig eine wichtige Rolle bei der Entstehung parodontaler Erkrankungen spielen.
3. Für die anderen Indices konnten keine fragebogenbasierten Prädiktoren ermittelt werden.
4. Die Geschwister der PKU-Patient\*innen hatten im Vergleich zu den PKU-Patient\*innen deutlich weniger Schmelzdefekte, dentale Erosionen und zeigten keine Unterschiede bei Karies und parodontalen Parametern.
5. Die potentiell kariogene und erosive Diät der PKU-Patient\*innen, die unerlässlich und essentiell für eine normale kognitive Entwicklung ist, unterscheidet sich von der Ernährung gesunder Personen und kann zu Veränderungen im Zahnstatus führen. Aufgrund der verwendeten Methodik ist es schwierig, einen kausalen Zusammenhang zu beweisen.
6. Eine frühzeitige Implementierung von präventiven Maßnahmen und regelmäßige zahnärztliche Betreuung sind notwendig.

## Literaturverzeichnis

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet*, 2010. 376(9750): pp. 1417–27.
2. Burlina AB, Bonafé L, Ferrari V, Suppiej A, Zacchello F, Burlina AP. Measurement of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of phenylketonuric patients under dietary treatment. *J Inherit Metab Dis*, 2000: pp. 23:313–6.
3. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud D J, van Spronsen F J. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*, 2010. 99 Suppl 1: pp. S86–9
4. Mönch E, Link R. Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstörungen. SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn, 2002: p. 340.
5. McCombe PA, McLaughlin D B, Chalk J B, Brown N N, McGill J J, Pender M P. Spasticity and white matter abnormalities in adult phenylketonuria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(5): pp. 359–61.
6. Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl B D, Rylance G, Davidson D C, Kendall B, Lees A J. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet*, 1990. 336(8715): pp. 602–5.
7. Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963. 32(3): pp. 338–43.
8. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A M, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts S C, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau A C, van Rijn M, Trefz F, Walter J H, van Spronsen F J. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 2017. 12(1): p. 162.
9. MacDonald A, van Wegberg M J, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts S C, Leuzzi V, Maillot F, Muntau A C, Rocha J C, Romani C, Trefz F, van Spronsen F J. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*, 2020. 15(1): p. 171.
10. Kidd EA, Fejerskov O. Dental caries: The disease and its clinical management. 2003: Blackwell Munksgaard.
11. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*, 2011. 90(3): pp. 294–303.
12. Kneist S, Kubieziel H, Willershausen B, Küpper H, Callaway A. Modeling of *S mutans* and *A naeslundii* acid production in vitro with caries incidence of low- and high-risk children. *Quintessence Int*, 2012. 43(5): pp. 413–20.
13. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*, 2007. 369(9555): p. 51–9.
14. Elamin A, Garemo M, Mulder A. Determinants of dental caries in children in the Middle East and North Africa region: a systematic review based on literature published from 2000 to 2019. *BMC Oral Health*, 2021. 21(1): p. 237.
15. Singh-Hüsgen P, Meissner T, Bizhang M, Henrich B, Raab W. Investigation of the oral status and microorganisms in children with phenylketonuria and type 1 diabetes. *Clin Oral Investig*, 2016. 20(4): pp. 841–7.
16. Abola I, Gudra D, Ustinova M, Fridmanis D, Emulina D E, Skadins I, Brinkmane A, Lauga-Tunina U, Gailite L, Auzenbaha M. Oral Microbiome Traits of Type 1 Diabetes and Phenylketonuria Patients in Latvia. *Microorganisms*, 2023. 11(6).

17. Ballikaya E, Yildiz Y, Sivri H S, Tokatli A, Dursun A, Olmez S, Coskun T, Tekci-cek M U. Oral health status of children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 33(3): pp. 361–5.
18. Lucas VS, Contreras A, Loukissa M, Roberts G J. Dental disease indices and caries related oral microflora in children with phenylketonuria. *ASDC J Dent Child*, 2001. 68(4): pp. 263–7, 229.
19. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodoulou J. The implication of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent*, 1999. 21(7): pp. 433–7.
20. Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*, 2004. 31(9): pp. 749–57.
21. Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 2009. 36 Suppl 10: pp. 3–8.
22. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*, 2005. 366(9499): pp. 1809–20.
23. Murakami S, Mealey B L, Mariotti A, Chapple I L C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*, 2018. 89 Suppl 1: pp. S17–s27.
24. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*, 2001. 25: pp. 37–58.
25. Landry RG, Jean M. Periodontal Screening and Recording (PSR) Index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. *Int Dent J*, 2002. 52(1): pp. 35–40.
26. Parameter on comprehensive periodontal examination. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*, 2000. 71(5 Suppl): pp. 847–8.
27. de Marco Salvadori C, Pereira R M , Raichert C, de Moraes Ferreira F, de Menezes J V. Developmental defects of enamel in phenylketonuria patients. *J Dent Child (Chic)*, 2014. 81(3): pp. 147–50.
28. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res*, 2001. 35(5): pp. 390–1.
29. Hong L, Levy S M, Warren J J, Broffitt B. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. *Caries Res*, 2009. 43(5): pp. 345–53.
30. Suckling GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res*, 1989. 3(2): pp. 87–94.
31. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffrer U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*, 2014. 14: p. 161.
32. Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2008. 9(4): pp. 207–17.
33. Hubbard MJ. Molar hypomineralization: What is the US experience? *J Am Dent Assoc*, 2018. 149(5): pp. 329–30.
34. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent*, 2009: pp. 19: 73–83.
35. Silva MJ, Scurrah K J, Craig J M, Manton D J, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2016. 44(4): pp. 342–53.
36. Taylor GD. Molar incisor hypomineralisation. *Evid Based Dent*, 2017. 18(1): pp. 15–16.

37. Lussi A, Portmann P, Burhop B. Erosion on abraded dental hard tissues by acid lozenges: an in situ study. *Clin Oral Investig*, 1998. 1(4): pp. 191–4.
38. Lussi A, Jaeggi T, Schärer S. The influence of different factors on in vitro enamel erosion. *Caries Res*, 1993. 27(5): pp. 387–93.
39. Reddy A, Norris D F, Momeni S S, Waldo B, Ruby J D. The pH of beverages in the United States. *J Am Dent Assoc*, 2016. 147(4): pp. 255–63.
40. Skalsky Jarkander, M, Grindefjord M, Carlstedt K. Dental erosion, prevalence and risk factors among a group of adolescents in Stockholm County. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2018. 19(1): pp. 23–31.
41. Peutzfeldt, A, Jaeggi T and Lussi A. Restorative therapy of erosive lesions. *Erosive Tooth Wear*, 2014. 25: pp. 253–61.
42. Carvalho TS Colon P, Ganss C, Huysmans M C, Lussi A, Schlueter N, Schmalz G, Shellis R P, Tveit A B, Wiegand A. Consensus report of the European Federation of Conservative Dentistry: erosive tooth wear—diagnosis and management. *Clin Oral Invest*, 2015. 19: pp. 1557–61.
43. Lussi A, Carvalho TS. Analyses of the Erosive Effect of Dietary Substances and Medications on Deciduous Teeth. *PLoS One*, 2015. 10(12): p. e0143957.
44. Lussi A, Jäggi T, Schärer S. The influence of different factors on in vitro enamel erosion. *Caries Res*, 1993: pp. 7: 387–93.
45. Cleary M A, Francis D E, Kilpatrick N M: Oral health implications in children with inborn errors of intermediary metabolism: a review. *Int J Paediatr Dent*, 1997. 7(3): pp. 133–41.
46. Grobler S R, Senekal P J, Laubscher J A. In vitro demineralization of enamel by orange juice, apple juice, Pepsi Cola and Diet Pepsi Cola. *Clin Prev Dent*, 1990: pp. 12(5):5–9.
47. Larmas M. Has dental caries prevalence some connection with caries index values in adults? *Caries Res*, 2010. 44(1): pp. 81–4.
48. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 2013: World Health Organization, p. 42.
49. O’Leary TJ. The plaque control record. *J. Periodontol.*, 1972. 43: p. 38.
50. Carter HG, Barnes GP. The gingival bleeding index. *J Periodontol*, 1974. 45(11): pp. 801–5.
51. Newbrun E. Indices to Measure Gingival Bleeding. *J Periodontol*, 1996. 67(6): pp. 555–61.
52. Bartlett D, Ganss C, Lussi A. Basic Erosive Wear Examination (BEWE): a new scoring system for scientific and clinical needs. *Clin Oral Investig*, 2008. 12: pp. 65–68.
53. Clarkson J, O’Mullane D. A modified DDE Index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res*, 1989. 68(3): pp. 445–50.
54. Rozzi RF. Diversity in tooth eruption and life history in humans: illustration from a Pygmy population. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 27405.
55. Bingöl AC, Bingöl M, Pandis N, Stolz S, Beblo S Jost-Brinkmann P G, Mönch E, Bartzela T. Dietary and metabolic effects on the oral status of patients with phenylketonuria: a nation-based cross-sectional study. *Clin Oral Investig*, 2023. 27(5): pp. 1981–91.
56. Castañeda-Sarmiento S, Koecklin K H U, Hernandez M M B, Santos G P, Luyo J C B, Sotomayor J C S, Ruiz-Yasuda C, Apaza Z R, Adasme D P, Ricse D A T, Ballena M E M, Salcedo A, Ramirez-Sotelo L R, Blanco-Victorio D J, Arieta-Miranda J, Torres-Ramos G. Association between developmental defects of

- enamel and early childhood caries in children under 6 years old: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 2022. 8(9): p. e10479.
57. Kazoullis S, Seow K W, Holcombe T, Newman B, Ford D. Common dental conditions associated with dental erosion in schoolchildren in Australia. *Pediatr Dent*, 2007: pp. 29:33–9.
  58. Al-Malik M I, Holt R, Bedi R. Erosion, caries and rampant caries in preschool children in Jeddah, Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2002: 30: pp16–23.
  59. Ābola I, Emuliņa D E, Skadiņš I, Brinkmane A, Gailīte L, Auzenbaha M. Dental Status and Periodontal Health of Patients with Phenylketonuria in Latvia. *Acta Stomatol Croat*, 2022. 56(2): pp. 109–19.
  60. Dodds M W, Johnson D A, Yeh C K. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*, 2005. 33(3): p. 223–33.
  61. Primal K, Esther S, Boehm T. Periodontal screening and recording (PSR) index scores predict periodontal diagnosis. *J Dent App*, 2014. 1(1): pp. 8–12.
  62. Nociti FH, Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*, 2015. 67(1): pp. 187–210.
  63. Buduneli N, Scott DA. Tobacco-induced suppression of the vascular response to dental plaque. *Mol Oral Microbiol*, 2018. 33(4): pp. 271–82.
  64. Griffin S O., Regnier E, Griffin P M, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res*, 2007. 86(5): pp. 410–5.
  65. Whelton H P, Spencer A J, Do L G, Rugg-Gunn A J. Fluoride Revolution and Dental Caries: Evolution of Policies for Global Use. *J Dent Res*, 2019. 98(8): p. 837–846.
  66. Verma, S, Dhinsa K, Tripathi A M, Saha S, Yadav G, Arora D. Molar Incisor Hypomineralization: Prevalence, Associated Risk Factors, Its Relation with Dental Caries and Various Enamel Surface Defects in 8-16-year-old Schoolchildren of Lucknow District. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2022. 15(1): pp. 1-8.
  67. Berg B, Cremer M, Flothkötter M, Koletzko B, Krämer N, Krawinkel M, Lawrenz B, Przyrembel H, Schiffner U, Splieth C, Vetter K, Weißenborn A. Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021.
  68. West N X, Hughes J A, Addy M. Erosion of dentine and enamel in vitro by dietary acids: the effect of temperature, acid character, concentration and exposure time. *J Oral Rehabil*, 2000: pp. 27(10): 875–80.
  69. Eisenburger M, Addy M. Influence of liquid temperature and flow rate on enamel erosion and surface softening. *J Oral Rehabil*, 2003: pp. 30(11): 1076–80.
  70. Barbour M E, Finke M, Parker D M, Hughes J A, Allen G C, Addy M. The relationship between enamel softening and erosion caused by soft drinks at a range of temperatures. *J Dent* 2006: pp. 34(3): 207–213.
  71. Johansson A K, Lingström P, Imfeld T, Birkhed D. Influence of drinking method on tooth-surface pH in relation to dental erosion. *Eur J Oral Sci*, 2004: pp. 112(6): 484–9.
  72. Attin T, Becker K, Wiegand A, Taubock T T, Wegehaupt F J. Impact of laminar flow velocity of different acids on enamel calcium loss. *Clin Oral Investig*, 2013: pp. 17(2): 595–600.
  73. Lussi A, von Salis-Marincek M, Ganss C, Hellwig E, and J T, Cheaib Z. Clinical study monitoring the pH on tooth surfaces in patients with and without erosion. *Caries Res*, 2012: pp. 46(6): 507–12.

74. Bartlett D W, Lussi A, West N X, Sanz M, Bourgeois D. Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *J Dent*, 2013: pp. 41(11):1007-13.
75. Lussi A, Lussi J, Carvalho T S, Cvikl B. Toothbrushing after an erosive attack: will waiting avoid tooth wear? *Eur J Oral Sci*, 2014: pp. 122(5): 353–9.
76. O’Toole S, Bernabé E, Moazzez R, Bartlett D. Timing of dietary acid intake and erosive tooth wear: A case-control study. *J Dent*, 2017: pp. 56: 99–104.
77. Steiger-Ronay V, Tektas S, Attin T, Lussi A, Becker K, Wiedemeier D B, Beyeler B, Carvalho T S. Comparison of Profilometric and Microindentation Analyses for Determining the Impact of Saliva on the Abrasion of Initially Eroded Enamel. *Caries Res*, 2018: pp. 53(1): 33–40.
78. Carvalho T S, Baumann T, Lussi A. Does erosion progress differently on teeth already presenting clinical signs of erosive tooth wear than on sound teeth? An in vitro pilot trial. *BMC Oral Health*, 2016: p. 17(1): 14.
79. Ganss C, Klimek J, Giese K. Dental erosion in children and adolescents – a cross-sectional and longitudinal investigation using study models. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2001: pp. 29(4): 264–71.
80. Harding M A, Welthou H P, Shirodaria S C, O’Mullane D M, Cronin M S. Is tooth wear in the primary dentition predictive of tooth wear in the permanent dentition? Report from a longitudinal study. *Community Dent Health*, 2010: pp. 27(1): 41–5.

## Anhang

### Fragebogen



CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin

Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie und  
Kinderzahnmedizin  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. P.-G. Jost-Brinkmann  
CA Dr. Theodosia N. Bartzala  
Aßmannshäuser Straße 4-6  
14197 Berlin

Tel. +49 30 450 562 575  
Fax +49 30 450-562 962  
E-Mail: theodosia.bartzala@charite.de

#### Fragebogen zum Thema Zahngesundheit bei Phenylketonurie

##### Patientendaten:

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

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

Größe: \_\_\_\_\_      Gewicht: \_\_\_\_\_

Betreuende Stoffwechselambulanz: \_\_\_\_\_

Anzahl Geburten bei Frauen: \_\_\_\_\_

##### PKU-Anamnese:

Höchster Phenylalanin-Wert im Neugeborenen-Screening: \_\_\_\_\_

Behandlungsbeginn (Datum oder Lebenstag): \_\_\_\_\_

Erfolgte eine Mutationsanalyse (genetische Untersuchung)?

nein

ja      Welche Mutationen sind bekannt? \_\_\_\_\_

Aktuelle Phenylalanin-Toleranz pro Tag in mg: \_\_\_\_\_

Alternativ: Eiweiß-Toleranz in der Nahrung pro Tag in g: \_\_\_\_\_

Angaben zum Aminosäuregemisch: \_\_\_\_\_

- 2 -

Name: \_\_\_\_\_

Einnahme, wie oft am Tag: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Einnahme worin (z. B. Wasser, Apfelsaft oder andere Säfte, Softdrinks, Kaffee mit/ohne Zucker, Tee mit/ohne Zucker, etc. ):

\_\_\_\_\_

Zusätzliche Medikamente:

Kuvan®: O ja Dosis: \_\_\_\_\_ O nein

Andere Medikamente /Vitamine /Mineralstoffe:

Dosis: \_\_\_\_\_

Andere Erkrankungen (Diabetes, Herzkrankheiten, andere Stoffwechselkrankheiten, etc.):

**Ernährungsgewohnheiten:**

Wurde die Diät unterbrochen? O nein  
O ja wann? \_\_\_\_\_

Wie viele Mahlzeiten nehmen Sie am Tag zu sich (inkl. Zwischenmahlzeiten)?

O bis zu 3 Mahlzeiten O 4-5 Mahlzeiten  
O 6-7 Mahlzeiten O mehr als 7 Mahlzeiten

Zusätzliche Besonderheiten in der Ernährung?

\_\_\_\_\_

Wie oft nehmen Sie säurehaltige Nahrungsmittel zu sich (Obst, Salat, Säfte, Softdrinks, Kaffee/Tee)?

O bis zu 3 x tägl. O 4-5 x tägl.  
O 6-7 x tägl. O mehr als 7 x tägl.

Wie oft nehmen Sie zuckerhaltige Nahrungsmittel oder Getränke zu sich (Kuchen, Süßigkeiten, gezuckerte Säfte, Softdrinks, Kaffee/Tee mit Zucker)

- 3 -

- bis zu 3 x tägl.                       4-5 x tägl.  
 6-7 x tägl.                               mehr als 7 x tägl.

**Zusätzliche medizinische Daten:**

Erfolgte in den letzten 2 Jahren eine Knochendichtemessung?

- nein  
 ja                      Ergebnis:  normal                       auffällig

Gab es Auffälligkeiten in zusätzlich durchgeführten Blutuntersuchungen?

- Vitamin-D-Mangel  
 Selen-Mangel  
 Anämie (Blutarmut)  
 andere

**Mundhygiene:**

Wie oft am Tag putzen Sie sich die Zähne?

- weniger als 1 x tägl.                       2 x tägl.  
 1 x tägl.                                       mehr als 2 x tägl.

Wie lang ist der Abstand zwischen Einnahme des Aminosäuregemischs und dem Zähneputzen?

Welche Zahncreme wird verwendet? \_\_\_\_\_

Enthält die Zahncreme Fluorid?  ja                       nein                       weiß ich nicht

Benutzen Sie andere Hilfsmittel, wie z. B. Mundspüllösungen, Gele, Lacke?

- ja                       nein

Wie oft verwenden Sie diese Hilfsmittel?

- weniger als 1 x pro Woche                       1 x pro Woche  
 1 x tägl.     2 x tägl.

Verwenden Sie Zahnseide oder Interdentalraumbürsten?

- ja                       nein

- 4 -

Wie oft verwenden Sie Zahnseide oder Interdentalraumbürsten?

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <input type="radio"/> weniger als 1 x pro Woche | <input type="radio"/> 1 x pro Woche |
| <input type="radio"/> 1 x tägl.                 | <input type="radio"/> 2 x tägl.     |

Zusätzliche Bemerkungen zur Zahnpflege:

---

**Anamnese Zahnarztbehandlung:**

Wann war der letzte Zahnarztbesuch? \_\_\_\_\_

Wie oft im Jahr erfolgt eine Vorstellung beim Zahnarzt: \_\_\_\_\_

Sind Zahnkrankheiten bekannt?

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> keine        | <input type="radio"/> weiß ich nicht                             |
| <input type="radio"/> Karies       | <input type="radio"/> Zahnfleischentzündung                      |
| <input type="radio"/> Parodontitis | <input type="radio"/> Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (MIH) |

Wurde diesbezüglich eine spezielle Behandlung durchgeführt?

- nein
- ja                      welche \_\_\_\_\_

Erfolgt/e eine kieferorthopädische Behandlung?

- nein                       feste Zahnsperre                       herausnehmbare Zahnsperre

Sind Sie...

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Raucher                   | <input type="radio"/> Nichtraucher        |
| <input type="radio"/> weniger als 10 Zig. / Tag | <input type="radio"/> weniger als 2 Jahre |
| <input type="radio"/> 11-20 Zig. / Tag          | <input type="radio"/> länger als 2 Jahre  |
| <input type="radio"/> mehr als 20 Zig. / Tag    | <input type="radio"/> lebenslang          |

Trinken Sie regelmäßig Alkohol?

- nein
- ja      Wie viel in der Woche? \_\_\_\_\_

Haben Sie Stress?

- Ja                       nein

**Befundbögen**



Pseudonymisierungs-Code:

Datum:

PSI		
-----	--	--

mod. BEWE  
Summe:

--	--	--

**DMFT**

**dmft**

**dmft+DMFT**

**DMFS**

**dmfs**

**dmfs+DMFS**

DDE	Milchzahn	Zahnstatus																Milchzahn	DDE
		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		

OPG:  
Tiefe Fissuren:  
Nichtanlagen:  
Mundatmung:  
Viszerales Schluckmuster  
Sonstiges:

**DDE (Developmental Defects of Enamel) nach Dean**  
Grad 1 (A): abgegrenzte Opazität  
Grad 2 (B): nicht abgegrenzte Opazität  
Grad 3 (C): hypoplastische Veränderung  
Grad 4 (D): andere Schmelzveränderungen

**Zahnbefunde:**  
Füllung/TK/Krone: blau entsprechend der Ausdehnung  
Karies: rot, entsprechend der Ausdehnung  
Fehlende Zähne: blau X  
Milchzähne: in der Spalte „Milchzähne“ angekreuzt  
Fissurenversiegelung: blauer Strich



Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch  
CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

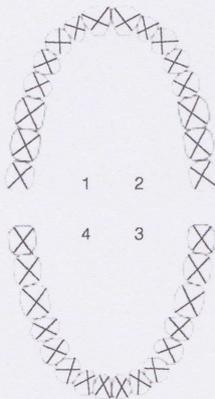


Datum:

Pseudonymisierungs -Code:

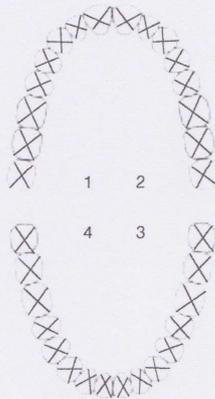
Gingival-Bleeding-Index (GBI in %) nach Lindhe

Datum  
Wert



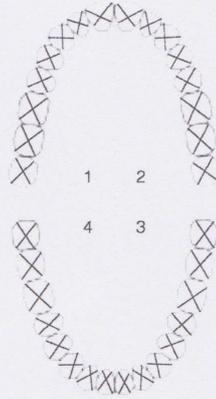
Testat

Datum  
Wert



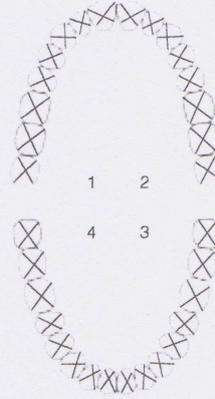
Testat

Datum  
Wert



Testat

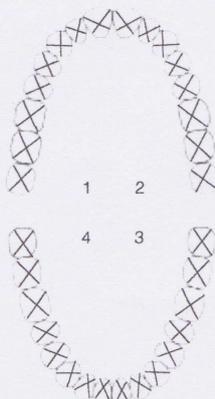
Datum  
Wert



Testat

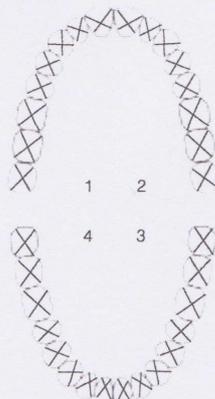
Plaque-Control-Record (PCR in %) nach O'Leary

Datum  
Wert



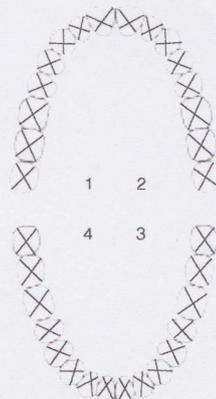
Testat

Datum  
Wert



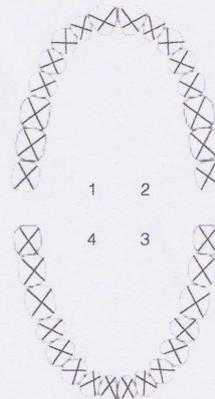
Testat

Datum  
Wert



Testat

Datum  
Wert



Testat

## Merkblätter für PKU-Patient\*innen



### KARIESPROPHYLAXE MIT FLUORID BEI PHENYLKETONURIE

MERKBLATT FÜR ELTERN VON KINDERN MIT PKU

GEBURT BIS ZUM 1. ZAHN	1. ZAHN BIS 2 JAHRE	2 BIS 6 JAHRE	AB 6 JAHRE
<p><b>Tablette mit Fluorid und Vitamin D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etablierung von regelmäßigem Zähneputzen</li> <li>Zahnpasta mit Fluorid 1.000 ppm mind. 2x täglich</li> </ul> <p><b>Dosierung: Reiskorngröße</b></p> <p>Eltern dosieren und putzen die Zähne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regelmäßiges Zähneputzen</li> <li>Zahnpasta mit Fluorid 1000 ppm mind. 2x täglich</li> </ul> <p><b>Dosierung: Erbsengröße</b></p> <p>Kind lernt das Putzen, Eltern putzen nach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regelmäßiges Zähneputzen</li> <li>Zahnpasta mit Fluorid 1500 ppm mind. 2x täglich</li> </ul> <p><b>Dosierung: Zahnpasta bedeckt den kompletten Bürstenkopf</b></p> <p>Kind putzt selbstständig, Eltern putzen nach.</p>
<p><b>Erster Zahnarztbesuch ab dem ersten Zahndurchbruch, danach 2x jährlich zur Kontrolle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein (nächtliches) Dauernuckeln an der Flasche</li> <li>Getränke: Wasser oder ungesüßter Kräutertee</li> </ul>			

Quelle: Bundeszentrum für Ernährung und Bundeszahnärztekammer. Erstellt in Zusammenarbeit mit Carolin Bingöl (Charité Berlin) und Dr. Simone Stolz (CTK Cottbus).

**Wir sind gerne für Sie da!**  
 Danone Deutschland GmbH - Metabolics Expert Centre D-A-CH  
 Am Hauptbahnhof 18 - 60329 Frankfurt am Main, Deutschland  
 Tel.: 00800-747 737 99 - info@nutricia-metabolics.de - www.nutricia-metabolics.info

UFA-Nr. 9900261 024 DACH



### 6 PUNKTE — KARIESPROPHYLAXE UND SCHUTZ VOR ZAHNEROSIONEN

MERKBLATT FÜR PATIENTEN\*INNEN MIT PKU

TÄGLICH — VERZEHR AMINOSÄURENMISCHUNG	IN ABSTIMMUNG MIT ZAHNARZTPRAXIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminosäurenmischung eher kalt als warm verzehren, zum Schutz vor Erosionen.</li> <li>Verzehr der Aminosäurenmischung mit einem Strohhalm, um Kontaktzeit mit Zahnoberfläche zu reduzieren.</li> <li>Aminosäurenmischung im besten Fall in Wasser oder zuckerarmen Getränken verzehren.</li> <li>Nach Verzehr der Aminosäurenmischung sollte der Mund mit Leitungswasser ausgespült werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regelmäßige Kontrolltermine in Ihrer Zahnarztpraxis wahrnehmen.</li> <li>Prävention von Erosionsprozessen besprechen, wenn erosive Veränderungen bereits seit den Milchzähnen zu beobachten sind.</li> </ul>
<p><b>Zubereitungstipps für die Einnahme der Aminosäurenmischung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In Milupa Ip-drink</li> <li>In Volvic Bio Tee</li> <li>In Volvic Essence</li> </ul>	

Erstellt in Zusammenarbeit mit Carolin Bingöl (Charité Berlin) und Dr. Simone Stolz (CTK Cottbus).

**Wir sind gerne für Sie da!**  
 Danone Deutschland GmbH - Metabolics Expert Centre D-A-CH  
 Am Hauptbahnhof 18 - 60329 Frankfurt am Main, Deutschland  
 Tel.: 00800-747 737 99 - info@nutricia-metabolics.de - www.nutricia-metabolics.info

UFA-Nr. 9900262 024 DACH

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne Carolin Bingöl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Zahnstatus und Zahnschmelzdefekte von Kindern und Erwachsenen mit Phenylketonurie – eine nationale Querschnittsstudie / Oral status and developmental enamel defects in children and adults with phenylketonuria – a nation-based cross-sectional study selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Anne Carolin Bingöl hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Bingöl AC, Bingöl M, Pandis N, Stolz S, Beblo S, Jost-Brinkmann PG, Mönch E, Bartzela T. Dietary and metabolic effects on the oral status of patients with phenylketonuria: a nation-based cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*. 2023; 27:1981–1991

Beitrag im Einzelnen:

Anne Carolin Bingöl (ACB) wirkte maßgeblich an der Erarbeitung der Fragestellung und des Studiendesigns mit.

ACB erstellte folgende Dokumente für die Studie: Einwilligungserklärung, Fragebögen für die PKU-Gruppe und Kontrollgruppe, die altersgemäßen Informationsblätter für Erziehungsberechtigte von Kindern mit und ohne PKU/ für Kinder mit und ohne PKU bis 12 Jahre/ für Jugendliche mit und ohne PKU bis 17 Jahre/ Teilnehmer\*innen mit und ohne PKU ab 18 Jahren, den Befundbogen für den Zahnstatus und die Fotoeinstimmigkeitserklärung gemäß der aktuellen Datenschutzrichtlinien.

ACB erstellte den Entwurf des Ethikantrags und reichte diesen bei der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin ein.

Die Patientenrekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte durch ACB.

ACB informierte alle Teilnehmer über die Studie, erhob den Zahnstatus, erfasste die Daten und übertrug die Ergebnisse in das SPSS-Programm. Anschließend führte ACB die deskriptive Statistik durch. Die Regressionsanalysen und Abbildungen wurden in Absprache zwischen ACB, Theodosia Bartzela (TB) und Nikolaos Pandis (NP) erstellt. ACB interpretierte die Daten und erstellte alle Tabellen in der Veröffentlichung und in dem Manteltext.

ACB fertigte den Publikationsentwurf (Abstract, Einleitung, Methodik, Ergebnisse, Diskussion) an, der unter Supervision und kritischer Interpretation von TB ergänzt und korrigiert wurde. Nach der anschließenden Überarbeitung des Manuskriptes durch Paul-Georg Jost-Brinkmann (PG JB) und dem Korrekturlesen aller Koautor\*innen reichte ACB den Artikel beim Journal „Clinical Oral Investigations“ ein. Anmerkungen der Peer-Reviewer wurden durch ACB in Absprache mit TB vor der erfolgreichen Veröffentlichung umgesetzt und beantwortet.

Eine unterstützende und beratende Funktion hatte TB während der kompletten Projektlaufzeit in allen Belangen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Clinical Oral Investigations (2023) 27:1981–1991  
<https://doi.org/10.1007/s00784-022-04827-w>

## RESEARCH



### Dietary and metabolic effects on the oral status of patients with phenylketonuria: a nation-based cross-sectional study

Anne Carolin Bingöl<sup>1</sup> · Memduh Bingöl<sup>1</sup> · Nikolaos Pandis<sup>2</sup> · Simone Stolz<sup>3</sup> · Skadi Beblo<sup>4</sup> · Paul-Georg Jost-Brinkmann<sup>1</sup> · Eberhard Mönch<sup>5</sup> · Theodosia Bartzela<sup>1,6</sup>

Received: 18 April 2022 / Accepted: 6 December 2022 / Published online: 20 February 2023  
 © The Author(s) 2023

#### Abstract

**Objectives** The aim of this study was to compare the prevalence of oral diseases (caries, periodontal disease, enamel defects) between patients with phenylketonuria (PKU), their siblings, and a matched control group.

**Materials and methods** A total of 109 patients with PKU, 14 siblings of PKU patients, and 100 healthy individuals aged 6 to 68 years were recruited. All participants completed a questionnaire based on their health status. The patients' decayed/missing/filled teeth index (dmft/DMFT), gingival bleeding index (GBI), plaque control record (PCR), periodontal screening and recording index (PSR), and developmental enamel defects index (DDE) were recorded. Descriptive statistics and regression modeling were used to examine potential associations between the exposure and the outcomes of interest.

**Results** Patients with PKU had 1.6 times more caries (95% confidence interval (CI) 1.22 to 2.20;  $p=0.001$ ), seven times more enamel defects (95% CI 3.94 to 14.21;  $p<0.001$ ), and four times higher PSR values (95% CI 2.26 to 7.15;  $p<0.001$ ) than the control group. The siblings had significantly fewer enamel defects but no significant differences in caries and periodontal parameters compared to the PKU patients.

**Conclusions** The results showed a higher risk for the development of caries, periodontitis, and enamel defects in PKU patients.

**Clinical relevance** Implementation of preventive measures and regular dental care is necessary for patients with PKU.

**Keywords** Phenylketonuria · Oral status · Caries · Enamel defects · Oral health

#### Introduction

Phenylketonuria (PKU) is a rare (1:10,000 newborns in Europe) [1], monogenic, and autosomal recessive inherited metabolic disease associated with a lifelong radically restrictive diet. The classic PKU is associated with more than 950

mutations in both alleles of the *PAH* gene, encoding the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), which converts phenylalanine (PHE) into tyrosine [2]. Patients with PKU have reduced PHE metabolism. Consequently, PHE is accumulated in the blood and brain at toxic levels. Untreated PKU causes severe mental retardation, epilepsy, and

✉ Theodosia Bartzela  
[theodosia.bartzela@uniklinikum-dresden.de](mailto:theodosia.bartzela@uniklinikum-dresden.de)

<sup>1</sup> Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Institute for Oral Health Sciences, Altmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin, Germany

<sup>2</sup> Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Dental School/Medical Faculty, University of Bern, Freiburgrstr. 7, 3010 Bern, Switzerland

<sup>3</sup> Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Carl-Neuberg-Klinikum Cottbus, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Germany

<sup>4</sup> Department of Women and Child Health, Centre for Pediatric Research Leipzig, Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, Liebigstr. 20a, Haus 6, 04103 Leipzig, Germany

<sup>5</sup> Interdisciplinary Metabolism Centre, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

<sup>6</sup> Department of Orthodontics, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Germany

behavioral problems [3, 4]. For this reason, PKU screening is a standardized procedure for newborns in many countries, including Germany [5–7]. Key therapeutic tools include a PHE-restricted diet [8–10] and regular monitoring of blood PHE levels from birth [4, 10, 11].

The dietary management consists of natural protein restriction tailored to the patient's individual PHE tolerance, a PHE-restricted diet with specific low-protein foods, and daily intakes of PHE-free protein substitutes [10, 12].

PHE is an essential amino acid found in most intact protein sources in food [13]. Therefore, the diet of affected individuals should include low-protein natural foods such as fruits, vegetables, sugars, fats, and industrially produced special low-protein foods such as special bread and pasta [4, 14].

Patients with PKU must measure and count the PHE exchange daily following their individual PHE tolerance [12].

Dietary intake in these patients consists PHE-free protein substitutes three to four times daily to prevent protein deficiency and optimize metabolic control [15]. These tasteless acid concoctions are often ingested with sugary drinks to improve the taste [16].

Patients with PKU are potentially more susceptible to caries than healthy individuals because of their sugar- and carbohydrate-rich diet.

Developmental defects of enamel (DDE) are complications of enamel mineralization, affecting the primary or permanent dentition [17].

The underlying causative mechanism of DDE remains inconclusive [17, 18]. Systemic (maternal diseases, hypoxia, cesarean section, premature birth, early childhood illnesses) and epigenetic/genetic factors may act synergistically or additively on the occurrence of DDE [19–22].

It has been concluded that PKU increases the DDE risk [23, 24].

To the best of our knowledge, no studies have assessed periodontal disease in patients with PKU until now [23, 25, 26]. The existing evidence on the association between PKU and oral indices is limited and often contradictory [23, 25–28].

Therefore, the primary objectives of this study were as follows: (1) to determine the prevalence of oral diseases (caries, periodontal disease, enamel defects) between patients with PKU, their siblings, and a matched non-affected (control) group and (2) to identify predictors of the clinical parameters.

## Materials and methods

The present study has obtained ethical approval from the ethics committees of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA2/036/18), where the study was initiated, and the University of Leipzig (369/18–lk).

The principles of the Declaration of Helsinki concerning research involving human participants were followed. The study was registered in the German Clinical Trials Register and International Clinical Trials Registry Platform (DRKS00027482).

This is a multicenter cross-sectional study analyzed like a case-control study by comparing the odds of exposure between groups with and without the disease [29].

## Patient selection

The study recruited patients with PKU from nine specialized metabolic disease outpatient clinics in Germany. An attempt was made to include as many patients' siblings as possible. It was assumed that siblings have similar oral health status and behavior due to the same parental home.

The healthy subjects were selected from the Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité Center for Oral Health Sciences CC 3) and a private dental practice (Charlottenburg, Berlin).

The inclusion criteria were as follows: (1) patients with PKU on PHE-restricted diet, (2) past or current use of PHE-free protein substitutes, and (3) at least six years of age (early mixed dentition). The control group included healthy individuals matched in sex and age with the PKU group.

## Methods

One dentist (ACB) performed the oral examination during routine patient recall visits in the PKU specialized centers or dental clinics or during educational events for PKU patients.

Participants or caregivers filled out a questionnaire developed especially for this study on patient health status, dietary habits, oral hygiene, and dental treatment. The questionnaires' collected information was summarized and used as predictors for the oral indices. Furthermore, the following information from medical records of patients with PKU was registered: the highest PHE level during newborn screening, treatment initiation, protein substitutes, and PHE tolerance per day.

The patient, in the case of an adult participant or the patient's guardian, signed the consent form. The participant's information sheet was formulated separately for each age group (children, adolescents, and adults).

The dentist wore a headlamp and magnifying glasses and used a dental mirror and a WHO (World Health Organization) periodontal probe for the dental screening of each subject. Patients were examined in a regular sitting chair available in the examination area.

The decayed/missing/filled teeth index for permanent and mixed dentition (dmft/DMFT) was used to determine the caries experience [30].

The recommended protocol of the WHO for oral health surveys is based only on clinical examinations and excludes dental radiographs [31].

The gingival bleeding index (GBI) [32], plaque control record (PCR) [33], periodontal screening, and recording index (PSR) [34] were used to evaluate the gingival health, oral hygiene, and periodontal status of the patients.

The DDE was used to describe the enamel's quantitative or qualitative possible alterations [35]. All enamel defects were recorded using the following classification system: absent (average condition), demarcated opacities, diffuse opacities, and hypoplasia. If defects did not fall into these categories, they were scored as "other" [24, 35].

The study protocol has not changed despite the COVID-19 pandemic. The diagnostic tools, a dental mirror, and a dental probe remained the same. The surgical masks were replaced by the FFP2 masks during the examination procedures. Parental presence was allowed depending on the patient's age. Patients and parents had to provide a negative COVID-19 test for their routine examination in the center. During the registration of the control group, the national recommendations for emergency dental treatment only were followed.

### Method error

Before the participants' dental examination, calibration sessions between examiners for all oral indices of fifteen patients took place (ACB; TB) to assess the interobserver variability. All results were in 100% agreement. Twenty-one patients were reexamined by ACB for the assessment of the intraobserver variability. The intraobserver duplicate measurement error was calculated using kappa statistics. Kappa is 0.82 for the dmft/DMFT index and 0.64–1.00 for the DDE value.

### Statistical analysis

The Institute of Biometry and Clinical Epidemiology of the Charité determined the sample size calculation. Under the assumption that the dmft/DMFT in the PKU group would be 0.6 and 1.0 in the control group and the standard deviation is 1.6 [23] (relative effect size  $d=0.4$ ), at least  $n=100$  patients per group were required. Descriptive statistics were calculated. Negative binomial regression (dmft/DMFT), ordered logistic regression (PSR, highest PSR value of all sextants), and logistic regression (DDE), adjusted for age, were used for statistical comparisons between PKU patients, control group, and siblings. Predictors for the oral indices dmft/DMFT, PSR, and DDE were determined by ordered logistic regression. A generalized estimating equation (GEE) population-averaged model was used to examine the effect

of tooth segment on DDE after adjusting for the PKU and control group, siblings, and age.

The significance level was set at 5% ( $p=0.05$ ).

All statistical analyses were performed using SPSS, version 26.0 (IBM Corp SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) and the Stata statistical software package (version 16.1; StataCorp, College Station, TX, USA).

## Results

From September 2018 to July 2020, 109 patients with PKU, 14 siblings, and 100 healthy individuals as a control group were recruited from 9 different centers in Germany (Table 1). At the beginning of the COVID-19 pandemic outbreak (22.03.2022–04.05.2022), no patients were recruited.

The mean age for children and adolescents/adults is 11.4 and 31.4 years for the PKU patients, 11.1 and 29.3 years for the control group, and 10.2 and 41 years for the siblings of the PKU patients, respectively (Table 2).

### Dental caries

The dmft/DMFT Index showed a mean (standard deviation) of 5.61 (6.55) for the group with PKU, 4.43 (5.95) for their healthy siblings and 2.84 (3.27) for the control group (Table 3).

**Table 1** Distribution of patients with PKU, patients' siblings, and control group according to the recruiting center

	Center	Prevalence	Percent
PKU (N = 109)	Berlin <sup>a</sup>	39	35.8
	Cottbus	26	23.9
	Leipzig	21	19.3
	Magdeburg	7	6.4
	Rostock	5	4.6
	Hamburg	4	3.7
	Schwerin	2	1.8
	Neuss	3	2.8
	Hannover	1	0.9
	missing	1	0.9
Control (N = 100)	Berlin <sup>bc</sup>	100	100.0
Siblings (N = 14)	Berlin <sup>a</sup>	2	14.3
	Cottbus	6	42.9
	Leipzig	6	42.9

PKU, phenylketonuria; N, total number of participants in each group; Berlin<sup>a</sup>, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum; Berlin<sup>b</sup>, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for oral health sciences CC 3; Berlin<sup>c</sup>, private dental practice (Charlottenburg, Berlin); Cottbus, Carl – Thiem Hospital of Cottbus; Leipzig, Magdeburg, Rostock, the University Hospitals of Leipzig, Magdeburg, and Rostock

**Table 2** Participants' distribution, mean age, standard deviation, and age range of patients with PKU, their siblings, and the control group

Age	PKU patients (N = 109)		Control (N = 100)		Siblings of PKU patients (N = 14)	
	Child (N = 99)	Adult (N = 10)	Child (N = 50)	Adult (N = 50)	Child (N = 12)	Adult (N = 2)
Mean age	11.41	31.42	11.14	29.30	10.17	41.00
sd	3.40	10.64	3.13	7.52	3.16	0.00
Age range	6–17	18–68	6–17	18–54	6–17	41

PKU, phenylketonuria; N, total number of participants in each group; sd, standard deviation

The scatter diagram (Fig. 1) shows that dmfvDMFT levels increased with age in the PKU group and are more scattered than in the control group. There were two adult outliers with very high DMFT values among the siblings.

The dmfvDMFT increased with age; every additional year, there was a mean increase in dmfvDMFT by 6% in all groups (Table 4). After adjusting for age as a continuous variable, the patients with PKU had 1.64 times higher caries incidence than the healthy control group ( $p = 0.001$ ). The siblings had 1.84 times higher caries incidence than the control group ( $p = 0.052$ ).

Figure 2 shows the predicted number of events per patient group in 10-year increments.

The variables (current phenylalanine tolerance, meals, and sweet meals per day, frequency of tooth brushing per day, fluoride supplementation, mouth rinsing/gels or varnishes, flossing, and the number of annual dental visits) were not significant predictors of caries risk in this study. One hundred percent of the siblings and control group and 97.3 percent of the PKU patients regularly used fluoridated toothpaste.

### Oral hygiene status and periodontal screening

The mean of the highest sextant PSR value per subject was 1.99 (0.95) for the PKU patients, 1.64 (0.84) for their siblings, and 1.52 (0.63) for the control group (Table 3).

The PKU group was more often scored with codes 3 or 4, indicating the severity of the periodontal disease. The control group displayed scores of 1 or 2, whereas a score of 4 was not recorded in any participant (Fig. 3).

After adjusting for age as a continuous variable, the odds of higher PSR values were 4.02 times higher in the PKU compared to the control group ( $p < 0.001$ ) (Table 4). The siblings had 2.6 times higher odds for greater PSR values than the control group ( $p = 0.11$ ). Every year, the odds of belonging to a higher PSR category increased on average by 15% across all groups.

Significant predictors of the PSR index in this study were increased GBI ( $p < 0.001$ ) and PCR ( $p < 0.001$ ). After adjusting for age as a continuous variable, PKU patients showed three times higher GBI ( $p < 0.001$ ) compared to the control group with regard to the PSR (Table 5). Factors such as smoking, medication, blood count changes, dental visits per year, and dental hygiene (flossing, toothbrushing, mouth rinsing solution, etc.) were not significant predictors. The smoking rate was 7% each for PKU and siblings and 14% for the control group.

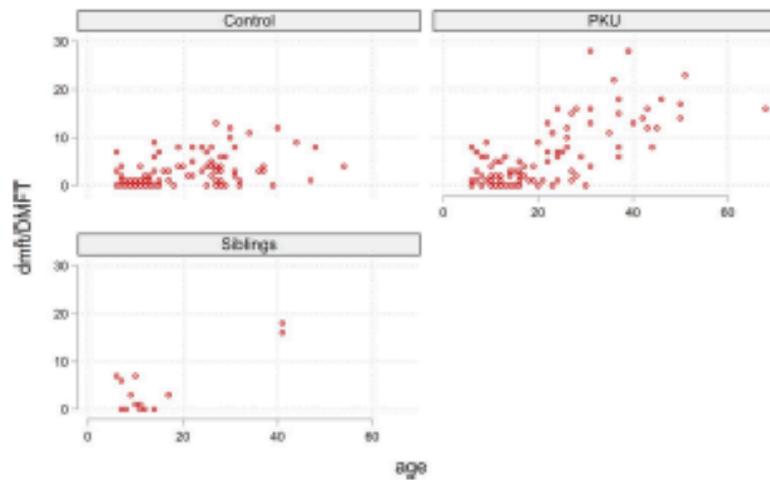
### Enamel defects

Among the participants, the prevalence of DDE detected was 63.9%, 21.4%, and 19% for the PKU, siblings, and

**Table 3** PSR and dmf/DMFT index for PKU patients, control group, and siblings of the PKU patients

	dmf/DMFT				PSR			
	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
PKU (N = 109)	0	28	5.61	6.55	0	4	1.99	0.95
Control (N = 100)	0	13	2.84	3.27	0	3	1.52	0.63
Siblings (N = 14)	0	18	4.43	5.95	1	3	1.64	0.84

dmf/DMFT, decayed/missing/filled teeth; PSR, periodontal screening and recording index; PKU, phenylketonuria; N, total number of participants per group

**Fig. 1** Scatter diagram of dmf/DMFT by age (in years) in the control, PKU, and sibling groups dmf/DMFT, decayed/missing/filled teeth; PKU, phenylketonuria**Table 4** Negative binomial regression model of dmf/DMFT, ordered logistic regression model of highest sextant PSR value per subject, and logistic regression model of DDE of the control group, PKU, and siblings, adjusted for age (years)

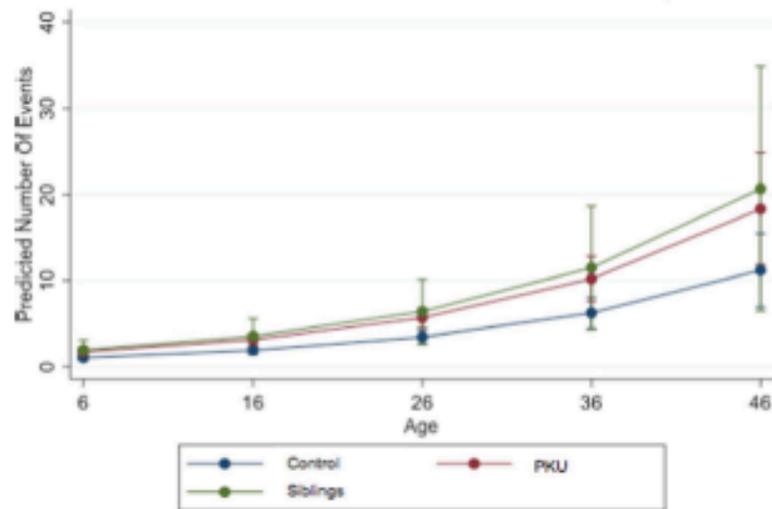
	dmf/DMFT			PSR			DDE		
	IRR	<i>p</i>	[CI]	OR	<i>p</i>	[CI]	OR	<i>p</i>	[CI]
Control	Ref			Ref			Ref		
PKU	1.64	<b>0.001</b>	[1.22, 2.20]	4.02	<b>&lt;0.001</b>	[2.26, 7.15]	7.48	<b>&lt;0.001</b>	[3.94, 14.21]
Siblings	1.84	0.052	[1.00, 3.42]	2.60	0.110	[0.80, 8.41]	0.91	0.896	[0.23, 3.64]
Age	1.06	<b>&lt;0.001</b>	[1.05, 1.07]	1.15	<b>&lt;0.001</b>	[1.12, 1.19]	0.97	<b>0.020</b>	[0.94, 0.99]

dmf/DMFT, decayed/missing/filled teeth; PSR, periodontal screening and recording index; DDE, developmental enamel defects index; IRR, incidence rate ratios for the negative binomial regression model; CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio for the ordered logistic and logistic regression; Ref., reference/base

control group, respectively. The PKU group had significantly higher odds (7.48 times) of DDE than the control group ( $p < 0.001$ ), whereas the siblings had 0.91 times lower odds for DDE compared to the control ( $p = 0.90$ ) (Table 4).

The odds of DDE were significantly ( $p < 0.001$ ) lower for all segments compared to the segment of first molars and incisors in the maxilla (Table 6). Age was not significant, suggesting that PKU status and segments account for the outcome.

**Fig. 2** Predicted dm/DMFT index (number of events) by age and group control, PKU, and siblings; dm/DMFT, decayed missing/filled teeth; predicted number of events, increase of dm/DMFT; age, in years; PKU, phenylketonuria



**Fig. 3** Histograms of the highest PSR value of the PKU patients and the control group PKU, phenylketonuria; highest PSR, highest periodontal screening and recording value per patient

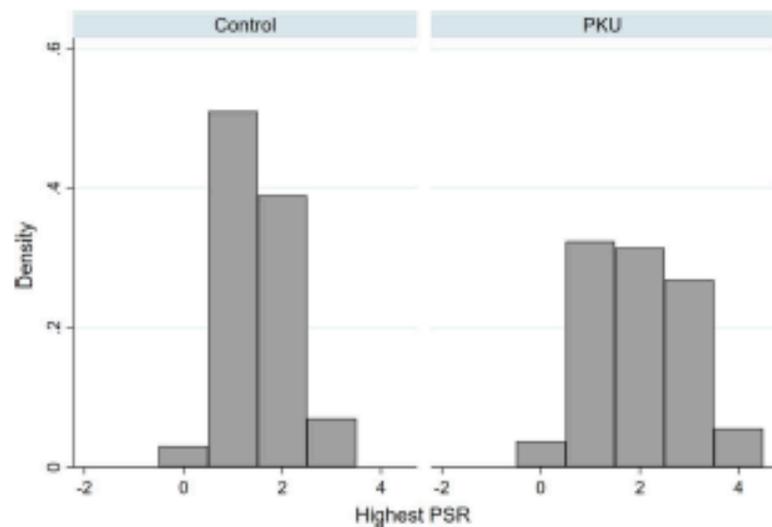


Figure 4 shows the predicted probability of DDE was the highest in PKU patients.

There was no significant association between the questionnaire-based predictors (number of annual dental visits, highest PHE value in newborn screening, start of PKU treatment) and the exposure groups.

## Discussion

In this study, we presented the oral status of PKU patients, a control group of healthy individuals, and a small group of non-affected siblings of the PKU group.

**Table 5** Ordered logistic regression of predictors GBI and PCR of highest sextant PSR value of PKU and control group, adjusted for age (years)

Highest PSR	OR	P	CI
GBI	1.12	< 0.001	[1.06, 1.18]
Control	Reference		
PKU	2.96	< 0.001	[1.62, 5.41]
Age	1.13	< 0.001	[1.10, 1.17]
PCR	1.13	< 0.001	[1.09, 1.17]
Control	Reference		
PKU	1.83	0.065	[0.96, 3.46]
Age	1.16	< 0.001	[1.12, 1.20]

PSR, periodontal screening and recording index; GBI, gingival bleeding index; PKU, phenylketonuria; PCR, plaque control record; OR, odds ratio; CI, 95% confidence interval

**Table 6** Adjusted estimates, 95% confidence intervals, and *p*-values from the generalized estimating equation (GEE) model for the effect of segments on DDE after adjusting for PKU group, control, siblings, and age (in years)

Tooth segments	OR	P	CI
max6_2_2	Reference		
max3_4_5	0.36	< 0.001	[0.28, 0.47]
mand6_2_2	0.28	< 0.001	[0.22, 0.35]
mand3_4_5	0.19	< 0.001	[0.14, 0.24]
all7s	0.16	< 0.001	[0.12, 0.22]
Control	Reference		
PKU	4.19	< 0.001	[2.19, 8.02]
Siblings	1.11	0.891	[0.24, 5.22]
Age	0.98	0.183	[0.96, 1.01]

OR, odds ratio; CI, 95% confidence interval; PKU, phenylketonuria; max6\_2\_2, segment of the teeth 16, 12, 11, 21, 22, 26; max3\_4\_5, segment of the teeth 15, 14, 13, 23, 24, 25; mand6\_2\_2, segment of the teeth 36, 32, 31, 41, 42, 46; mand3\_4\_5, Segment of the teeth 35, 34, 33, 43, 44, 45; all7s, Segment of the teeth 17, 27, 37, 47; The FDI World Dental Federation notation system for tooth numbering was used

Patients with PKU have a significantly higher risk of developing caries, periodontal disease, and enamel defects than unaffected controls.

PKU is a rare disorder [1], and thus patient recruitment is difficult. We recruited 109 patients with PKU, including children, adolescents, and adults, from a German health-care network (Table 1).

Previous studies presented oral health and disease data in patients with PKU ranging between 24 and 41 subjects. Moreover, only children and adolescents were encompassed in those studies [23–26].

To our knowledge, this study has the most PKU participants, and it is the first study to present the oral health

status of children/adolescents and adults with PKU filling knowledge gaps on age-related parameters.

In an ideal research setting, the control group would come from the exact location as the experimental group. Organizational restrictions made this criterion challenging to implement. Hence, the control group was from the university clinic and a dental practice in Berlin.

## Dental caries

Our study shows that patients with PKU had significantly more caries than healthy individuals at any age (Fig. 1 and 2). Contrarily, other studies found no significant difference in caries prevalence between PKU patients and the control group [23, 25], while others described a lower [27] or higher [26, 28] caries prevalence in children with PKU.

In one of the studies with no difference in caries prevalence, 18 of 41 children with PKU received fluoride regularly, while only two of 41 healthy control children received fluoride [23]. The unequal fluoride intake of the experimental and control group make these results inconclusive [36, 37]. Therefore, it is crucial to filter the risk factors associated with caries and correlate them with the results.

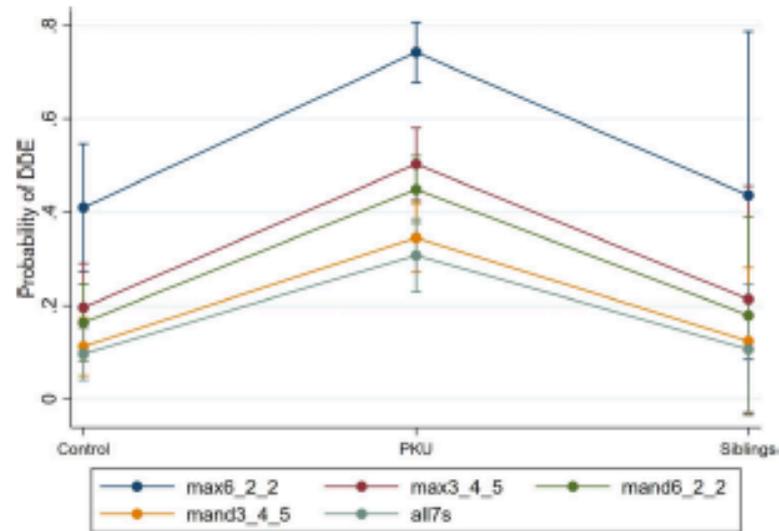
Other researchers reported that children with PKU have significantly more caries in the primary dentition but not in the permanent [26]. In the previously reported study [26] and our study, all subjects had a relatively equal fluoride intake. Some inconsistencies in the published data may be attributed to the included groups' age-related differences. It is hard to compare PKU patients of 8.5 years of average age and a control group of 10.5 years because the permanent teeth newly erupted. Therefore, these teeth have a lower caries risk at a younger age [26]. We included adults in the sample for a more suitable assessment of caries risk in permanent teeth.

Only 14 siblings could be recruited in this study. The siblings had a similar caries index as the PKU patients and a much higher one than the control group. Two of the siblings and one of the PKU patients had a motoric impairment and used a wheelchair. These patients had very high DMFT levels (Fig. 1). Due to the small number of siblings and the two outliers, the results may be skewed. On the other hand, parents of PKU patients carry a high burden and responsibility regarding their children's diet and medical attention, which could lead to somewhat neglect of the oral health of the siblings.

## Oral hygiene status and periodontal screening

This is the first study to screen patients with PKU using the PSR index, a comprehensive periodontal evaluation tool for the clinical detection and documentation of the presence and

**Fig. 4** Plot shows the probabilities of DDE by tooth segment and patients with PKU, control group, and siblings. DDE, developmental enamel defects index; PKU, phenylketonuria; max6\_2\_2, segment of the teeth 16, 12, 11, 21, 22, 26; max3\_4\_5, segment of the teeth 15, 14, 13, 23, 24, 25; mand6\_2\_2, segment of the teeth 36, 32, 31, 41, 42, 46; mand3\_4\_5, segment of the teeth 35, 34, 33, 43, 44, 45; all7s, segment of the teeth 17, 27, 37, 47. The FDI World Dental Federation notation system for teeth numbering was used



extent of periodontal diseases endorsed by the American Academy of Periodontology [34, 38]. The study demonstrates that patients with PKU have significantly higher PSR levels and, thus, an increased risk of periodontitis compared to healthy individuals. Predictors of increased PSR in this study are increased PCR (bacterial plaque accumulation) and GBI (gingival inflammation), which have commonly been shown to play a major role in the development of periodontal disease [39–41]. PSR codes 1 and 2 indicate plaque-associated gingivitis, code 3 moderate periodontitis, and code 4 severe chronic periodontitis and warrants further periodontal evaluation [42]. Patients with PKU were found more often to have code 3 or 4. The control group displayed code 1 or 2, whereas code 4 did not appear in this study (Fig. 3).

In conclusion, patients with PKU need further periodontal treatment more often. Control of the periodontal biofilm with professionally administered oral hygiene can slow down or treat periodontitis and prevent tooth loss for many years [39].

Smoking increases the chance of developing periodontitis and is associated with higher levels of periodontal destruction [43] but at the same time reduces the inflammatory response to dental plaque in the gingiva [44]. Although patients with PKU showed a higher PSR and GBI, they smoked less than the control group.

### Enamel defects

The results of this study prove that patients with PKU (63.9%) had significantly more enamel defects compared to their siblings (21.4%) and healthy individuals (19.0%).

In line with our study, de Marco Salvadori et al. analyzed two groups with 24 subjects each, with and without PKU, and found that patients with PKU had significantly more DDE (36%) than the healthy control group (15%). The upper incisors and first molars were also most frequently affected (Fig. 4) [24]. In another study, a significantly greater number of developmental defects were found only in the permanent teeth in the PKU group ( $n=41$ ) [23].

Most enamel defects in patients with PKU, in our study, can be classified as “Molar Incisor Hypomineralization” (MIH) (Fig. 5). The definition of MIH has been implemented to characterize demarcated, qualitative enamel defects with an occasional post-eruptive breakdown of the soft and porous enamel. One or more first permanent molars with or without permanent incisor involvement are affected [20, 45].

This study and the 5<sup>th</sup> German Oral Health Study (GOHS) clustered findings with MIH occurred. In the 5<sup>th</sup> GOHS, 28.7% of 12-year-old children (random sample) had at least one first permanent molar with MIH signs [46]. In our study, no upper age limit was settled. Our DDE value for the siblings (21.4%) and the control group (19.0%) was slightly lower than the one of the GOHS group (28.7%). In contrast, patients with PKU have an enormously higher DDE involvement of 69%. Since the etiology of MIH/DDE with the underlying causative mechanism is inconclusive [17, 18], this increased DDE value in patients with PKU is of particular interest and may help in causal research.

DDE can have a substantial effect on oral health because it can be associated with tooth sensitivity [45], increased caries susceptibility [47], altered occlusal function, and esthetic appearance [17].



**Fig. 5** Intraoral pictures of a 9-year-old girl with PKU. MIH (molar incisor mineralization) is diagnosed. Teeth 36 and 46 were restored with partial crowns

Therefore, exploring the etiology and pathogenesis of MIH/DDE is crucial. Subsequently, future studies should investigate other exposure factors of newborns with PKU during the amelogenesis of the first molars and incisors.

The increased caries prevalence in patients with PKU can be associated with high carbohydrate intake. Moreover, elevated DDE levels lead to more susceptible teeth [48]. The higher incidence of caries and periodontal disease in patients with PKU could also be attributed to the focus of parental and later own attitudes on maintaining normal general health, thus neglecting oral hygiene [26].

To disseminate this knowledge, the complete European guidelines of PKU [10] should also include the dental team under the item “Metabolic Team and Transition,” implementing prevention and standardized dental care.

Caregivers and medical practitioners involved in treating patients with PKU should be aware of these patients’ increased dental risk, refer them early for the first dental appointment, and encourage dental education.

The protein substitutes of the PHE-restricted diet of the PKU patients should be mixed with low-sugar drinks.

Nutritional counseling, fluoridation, oral hygiene instructions, and regular professional dental cleaning should be implemented in the caries prevention program. The dentist should adjust the recall intervals throughout life according to the patient’s caries risk.

We recommend these measures even though there is no clear evidence in our study that diet is the cause of dental disease.

## Conclusion

In this study, patients showed a higher risk of developing caries, periodontitis, and DDE than healthy individuals. The siblings had significantly fewer enamel defects but no significant differences in caries and periodontal parameters compared to the PKU patients.

The increased PCR (plaque accumulation) and GBI (gingival inflammation) were significant predictors of higher periodontitis risk. No questionnaire-based predictors were substantial for the increased risk of caries and DDE.

The diet of patients with PKU differs significantly from healthy individuals regarding the quantity and frequency of sweet food intake. Additionally, the PHE-free protein substitutes several times a day and often mixed with sweet drinks can promote a higher caries risk. However, a causal statement is complex to be provided, given the methodology used.

Therefore, better prevention instruments and implementations are needed to optimize dental care and improve long-term outcomes.

Further research on the etiologic factors that lead to the increased risk of DDE/MIH in PKU patients would elucidate the genetic and environmental factors contributing to enamel demineralization.

**Acknowledgments** The authors would like to acknowledge all the patients who participated in the study.

**Author contribution** ACB, MB, SS, EM, and TB conceived and designed the study. ACB, MB, SS, SB, EM, and TB contributed to patients recruitment. ACB and MB carried out the clinical examinations and collected the data. ACB, MB, and TB performed the calibration of the clinical parameters. NP performed statistical analyses. NP, ACB, and TB analyzed and interpreted the data. ACB and TB drafted the manuscript. PJ critically revised the questionnaire and the manuscript. The final version of the manuscript was checked and approved by all authors.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was financially supported by “Vet in ffr angebotene Stoffwechselerkrankungen (VIASS)e.V” and “Nutricia Milupa GmbH.”

**Data availability** The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author.

## Declarations

**Competing interests** The authors declare no competing interests.

**Ethical approval** The present study has obtained ethical approval from the ethics committees of the Charité – Universitätsmedizin Ber-

lin (EA/2036/18), where the study was initiated, and the University of Leipzig (369/18–lk). The principles of the Declaration of Helsinki concerning research involving human participants were followed.

**Consent to participate** All participants gave written consent.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Disclaimer** The funding body had no role in the study design, collection, and analysis of the data.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Loeber JG (2007) Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 30(4):430–438. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0644-5>
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *Lancet* 376(9750):1417–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0)
- de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ (2010) Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 99:586–589. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.016>
- Vockley J et al (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 16(2):188–200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Thomson MJ et al (1998) A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 20(3):331–343. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.pubmed.a024777>
- van Spronsen FJ et al (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(9):743–756. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
- Guthrie R, Susi A (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32:338–343
- van Spronsen FJ (2010) Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nat Rev Endocrinol* 6(9):509–514. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.125>
- Bickle H, Gerard J, Hickmans EM (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 265(6790):812–813. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)90473-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90473-5)
- van Wegberg AMJ et al (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12(1):162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Singh RH et al (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 16(2):121–131. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>
- Robertson L et al (2022) Diabetic management of adults with phenylketonuria (PKU) in the UK: a care consensus document. *Nutrients* 14(3):576. <https://doi.org/10.3390/nu14030576>
- Singh RH et al (2016) Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* 118(2):72–83. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.008>
- Giovannini M et al (2012) Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab (Lond)* 9(1):7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-7>
- MacDonald A et al (2003) Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inher Metab Dis* 26(4):319–326. <https://doi.org/10.1023/A:1025186217369>
- Cleary MA, Francis DE, Kilpatrick NM (1997) Oral health implications in children with inborn errors of intermediary metabolism: a review. *Int J Paediatr Dent* 7(3):133–141. <https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.1997.00229.x>
- Suckling GW (1989) Developmental defects of enamel: historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res* 3(2):87–94. <https://doi.org/10.1177/08959374890030022901>
- Hubbard MJ (2018) Molar hypomineralization: what is the US experience? *J Am Dent Assoc* 149(5):329–330. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.03.013>
- Silva MJ et al (2016) Etiology of molar incisor hypomineralization - a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 44(4):342–353. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12229>
- Lygidakis NA, Dimou G, Marinou D (2008) Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent* 9(4):207–217
- Taylor GD (2017) Molar incisor hypomineralisation. *Evid Based Dent* 18(1):15–16. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401219>
- Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA (2022) An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent* 23:23–38. <https://doi.org/10.1007/s40368-021-00646-x>
- Lucas VS, Contreras A, Loukissa M, Roberts GJ (2001) Dental disease indices and caries related oral microflora in children with phenylketonuria. *ASDC J Dent Child* 68(4):263–267
- de Marco SC, Pereira RM, Raichert C, de Moraes FF, de Menezes JV (2014) Developmental defects of enamel in phenylketonuria patients. *J Dent Child (Chic)* 81(3):147–150
- Kilpatrick NM, Awang H, Wilken B, Christodoulou J (1999) The implication of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent* 21(7):433–437
- Singh-Hüsken P, Meissner T, Bizhang M, Henrich B, Raab WH (2016) Investigation of the oral status and microorganisms in children with phenylketonuria and type 1 diabetes. *Clin Oral Investig* 20(4):841–847. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1564-7>
- Moursi AM, Fernandez JB, Daroch M, Zee L, Jones CL (2010) Nutrition and oral health considerations in children with special health care needs: implications for oral health care providers. *Pediatr Dent* 32(4):333–342
- Ballickaya E et al (2020) Oral health status of children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33(3):361–365. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0439>
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al (2007) Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 16 4(10):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>

30. Larmas M (2010) Has dental caries prevalence some connection with caries index values in adults? *Caries Res* 44(1):81–84. <https://doi.org/10.1159/000279327>
31. World Health Organization (2013) Oral health surveys: basic methods, 5th edn. World Health Organization, pp 42–47
32. Carter HG, Barnes GP (1974) The gingival bleeding index. *J Periodontol* 45(11):801–805
33. O'Leary TJ (1972) The plaque control record. *J Periodontol* 43:38
34. Landry RG, Jean M (2002) Periodontal screening and recording (PSR) index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. *Int Dent J* 52(1):35–40. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2002.tb00595.x>
35. Clarkson J, O'Mullane D (1989) A modified DDE Index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res* 68(3):445–450. <https://doi.org/10.1177/00220345890680030201>
36. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V (2007) Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res* 86(5):410–415. <https://doi.org/10.1177/154405910708600504>
37. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ (2019) Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J Dent Res* 98(8):837–846. <https://doi.org/10.1177/0022034519843495>
38. American Academy of Periodontology (2000) Parameter on comprehensive periodontal examination American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 71(5 Suppl):847–848. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.5-S.847>
39. Axelsson P, Nyström B, Lindhe B (2004) The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 31(9):749–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x>
40. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC (2018) Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol* 89(Suppl 1):S17–S27. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0095>
41. Lang NP, Schülze MA, Lüscher H (2009) Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 36(Suppl 10):3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01415.x>
42. Primal K, Esther S, Boehm T (2014) Periodontal screening and recording (PSR) index scores predict periodontal diagnosis. *J Dent App* 1(1):8–12
43. Nociti FH, Casali MZ (2000) Duarte PM (2015) Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol* 67(1):187–210. <https://doi.org/10.1111/prd.12063>
44. Buduneli N, Scott DA (2018) Tobacco-induced suppression of the vascular response to dental plaque. *Mol Oral Microbiol* 33(4):271–282. <https://doi.org/10.1111/omi.12228>
45. Weerheijm KL, Jillevik B, Alaluusua S (2001) Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res* 35(5):390–391. <https://doi.org/10.1159/000047479>
46. Jordan RA et al (2014) The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health* 14:161. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-161>
47. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B (2009) Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. *Caries Res* 43(5):345–353. <https://doi.org/10.1159/000231571>
48. Schwitz RH, Ismail AI, Pitts NB (2007) Dental caries. *Lancet* 369(9555):51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2)

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Komplette Publikationsliste

### Originalpublikationen:

1. Bingöl AC, Bingöl M, Pandis N, Stolz S, Beblo S, Jost-Brinkmann PG, Mönch E, Bartzela T. Dietary and metabolic effects on the oral status of patients with phenylketonuria: a nation-based cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*. 2023; 27:1981–1991
2. Bingöl M, Bingöl AC, Richter GM, Cardilli A, Forslund S, Stolz S, Jost-Brinkmann PG, Dommisch H, Mönch E, Bartzela T, Schäfer A, Oral microbiota of PKU patients: a nation-based cross-sectional study. Eingereicht beim Journal of Clinical Periodontology

### Kongressvorträge:

3. Bingöl M, Bingöl AC, Richter GM, Cardilli A, Forslund S, Stolz S, Jost-Brinkmann PG, Dommisch H, Mönch E, Bartzela T, Schäfer A. Charakteristika des oralen Mikrobioms von Patienten mit Phenylketonurie. 54. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung (AfG) der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), 2022; Vortrag von Promovendin (ACB) und Memduh Bingöl  
Ausgezeichnet mit dem AfG-Elmex-Vortragspreis für den besten Vortrag von Nachwuchswissenschaftler\*innen
4. Bingöl AC, Bingöl M, Pandis N, Richter GM, Stolz S, Jost-Brinkmann PG, Mönch E, Schäfer A, Bartzela T. Der Zahnstatus und das orale Mikrobiom von Patienten mit Phenylketonurie. Eine nationale Kohortenstudie. Jahrestagung 2021 der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiz); Vortrag von Promovendin (ACB) und Memduh Bingöl  
Ausgezeichnet mit dem Preis der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde für den besten Kurzvortrag von Nachwuchswissenschaftler\*innen

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in dieser Zeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Theodosia Bartzela für ihre hervorragende Betreuung, ihre wissenschaftliche Förderung und ihre stetige Motivation. Sie stand mir bei Problemen und Herausforderungen stets mit Rat und Tat zur Seite.

Dieses PKU-Projekt wäre ohne unsere Arbeitsgruppe mit ihren engagierten Mitgliedern nicht möglich gewesen. Gesondert bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Simone Stolz und Herrn Prof. Dr. Eberhard Mönch, ohne die dieses Projekt nicht zustande gekommen wäre. Vielen Dank für die großartige Organisation, die Rekrutierung der PKU-Patient\*innen, die bedingungslose Hilfsbereitschaft und den Einblick in die "PKU-Welt" inklusive diverser Freizeitveranstaltungen und Güby-Fahrten.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Nikolaos Pandis für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die stetige und schnelle Rückmeldung bei statistischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. Paul-Georg Jost-Brinkmann danke ich für seinen fachlichen Rat und seine zielfördernde Unterstützung in allen Phasen der Promotion.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meinem Mann, meiner kleinen Tochter und dem Rest meiner Familie. Ohne ihre stete Geduld, ihr Verständnis, ihre Fürsorge, ihre großartige Unterstützung, ihre Motivation und ihre Liebe hätte ich diese Dissertation nicht so erfolgreich abschließen können. Euch widme ich diese Arbeit von ganzem Herzen.