

Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des klinisch kontrollierten prolongierten multimodalen
Fastens auf parodontale Entzündungsparameter
bei Patienten mit Metabolischem Syndrom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Laetitia Pappé

aus Erfurt

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung	3
Abstract	4
1 Einleitung	5
1.1 Metabolisches Syndrom	5
1.1.1 Definitionen des metabolischen Syndroms	5
1.1.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms	6
1.1.3 Abdominale Adipositas	6
1.1.4 Ätiopathogenese des metabolischen Syndroms	6
1.1.5 Subklinische Entzündung beim metabolischen Syndrom	7
1.1.6 Lifestyleintervention als Therapie des Metabolischen Syndroms	8
1.2 Parodontitis	9
1.2.1 Definitionen und Diagnostik der Parodontitis	9
1.2.2 Epidemiologie der Parodontitis	10
1.2.3 Anatomie des Parodonts	10
1.2.4 Ätiopathogenese der Parodontitis	11
1.2.5 Subklinische Entzündung bei Parodontitis	13
1.2.6 Therapie der Parodontitis	13
1.2.7 Parodontitis und Metabolisches Syndrom	14
1.3 Prolongiertes Fasten beim Metabolischen Syndrom	16
1.3.1 Definition und Methode nach Buchinger	16
1.3.2 Physiologie des Fastens	16
1.3.3 Studien zum Fasten beim Metabolischen Syndrom	17
1.3.4 Fasten als anti-inflammatorische Intervention	17
1.4 Fragestellungen	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Patientenrekrutierung	20
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.3 Ethik	20
2.4 Vorbehandlung	21

2.5 Fastenprogramm	21
2.6 Studiendesign	22
2.6.1 Dauer und Zeitplan der Studie	22
2.6.2 Studienablauf	23
2.7 Dokumentation	23
2.7.1 Dokumentationsbogen - Teil 1	24
2.7.2 Dokumentationsbogen - Teil 2	24
2.8 Messungen	24
2.8.1 Körpergröße und Taillenumfang	25
2.8.2 Gewichtsanalyse	25
2.8.3 Zahnstatus	25
2.8.4 Parodontaler Screening Index	25
2.8.5 Gingiva-Index	26
2.8.6 Blutung auf Sondieren	26
2.8.7 Sulkusflüssigkeitmessung	27
2.8.8 Plaqueindex	28
2.8.9 Laborparameter	28
2.9 Nachuntersuchung	29
2.9.1 Fragebogen	29
2.10 Auswertung der klinischen Parameter	31
2.11 Darstellung der Ergebnisse	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Drop-Outs	34
3.2 Unerwünschte Ereignisse	35
3.3 Demographische Tabelle	35
3.3.1 Allgemeine Anamnese	35
3.3.2 Metabolische Parameter	37
3.3.3 Entzündungsparameter C-reaktives Protein	37
3.3.4 Allgemein zahnmedizinische Parameter	38
3.3.5 Parodontale Entzündungsparameter	39
3.3.6 Fastenaufenthalt	39
3.3.7 Korrelationen zur Ausgangsuntersuchung	41
3.4 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte vor und nach dem Fasten	42

3.4.1 Metabolische Parameter	42
3.4.2 Entzündungsparameter C-reaktives Protein	44
3.4.3 Allgemeine zahnmedizinische Parameter	44
3.4.4 Parodontale Entzündungsparameter	44
3.4.5 Gruppenkorrelationsanalyse parodontaler Entzündungsparameter	46
3.5 Nachuntersuchung	48
3.5.1 Zeitraum der Nachuntersuchung	48
3.5.2 Allgemeine Anamnese	49
3.5.3 Metabolische Parameter	49
3.5.4 Entzündungsparameter C-reaktives Protein	52
3.5.5 Allgemeine zahnmedizinische Parameter	53
3.5.6 Parodontale Entzündungsparameter	53
3.5.7 Gruppenkorrelationsanalyse parodontaler Entzündungsparameter	57
3.6 Fragebogen	58
3.6.1 Fragen zum Lebensstil	58
3.6.2 Fragen zu zahnärztlicher Intervention und persönlicher Mundhygiene	59
3.6.3 Hauptzielparameter und Fragebogen-Punktwert	60
4 Diskussion	61
4.1 Bewertung der Methoden und Limitationen	62
4.2 Subklinische und parodontale Entzündung beim metabolischen Syndrom	65
4.3 Auswirkungen des prolongierten Fastens auf metabolische Parameter, systemische und parodontale Entzündungsparameter	68
4.4 Fasten und langfristige Lifestyleveränderungen	74
4.5 Ausblick	76
5 Literaturverzeichnis	78
6 Abbildungsverzeichnis	91
7 Tabellenverzeichnis	91
9 Anhang	93
8 Eidesstattliche Versicherung	104
9 Lebenslauf	105

10 Publikationsliste

107

11 Danksagung

108

Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Periodontology
AGEs	glykierte Endprodukte (Advanced glycation end products)
AHA/NHLBI	American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
BOP	Blutung auf Sondieren (Bleeding on probing)
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
Delta	Differenz zwischen T2 und T1 bzw. T3 Werten
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	et alii (lateinisch): und andere
GI	Gingiva-Index, vereinfacht nach Lindhe
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein)
IL-6	Interleukin 6
Kcal/d	Kilokalorie pro Tag
KJ/d	Kilojoule pro Tag
KG	Körpergewicht
MetS	Metabolisches Syndrom
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/l	Milligramm pro Liter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Newton
NGLU	Nüchtern glukose
PE	Periotroneinheiten
PI	Plaqueindex
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PSI	Parodontaler Screening Index
Quot	Quotient aus T1 und T2 bzw. T3
SF	Sulkusflüssigkeit

SFFR	Sulkusflüssigkeitfließrate
ST	Sondierungstiefen
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TRG	Triglyzeride
T1	Erster Untersuchungstermin vor dem Fasten, am sog. Entlastungstag
T2	Zweiter Untersuchungstermin nach dem Fasten, am letzten Fastentag oder am ersten Aufbauatag
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
T3	Dritter Untersuchungstermin zur Nachkontrolle
TU	Taillenumfang
Vit C	Vitamin C

Zusammenfassung

Der systemische anti-inflammatorische Effekt des kontrollierten Fastens konnte bei Patienten mit Metabolischem Syndrom (MetS) gezeigt werden. Ob diese anti-inflammatorische Wirkung ebenfalls einen Einfluss auf orale Gewebe hat, ist bislang nicht geklärt. Ziel dieser klinischen prospektiven Kohortenstudie war es daher, den Effekt des klinisch-kontrollierten Fastens auf parodontale Entzündungsparameter zu untersuchen. Siebenundvierzig Patienten mit MetS wurden zwischen August und November 2016 nach schriftlicher Einwilligung rekrutiert. Alle Patienten wurden zur kontrollierten Durchführung eines multimodalen Fastenprogramms nach Buchinger mit maximal 300 kcal/Tag für 14 Tage stationär betreut. Die Mundhygiene blieb über den Studienzeitraum unbeeinflusst. Folgende parodontale Parameter wurden von zwei kalibrierten Untersuchern erhoben: Blutung auf Sondieren (BOP), Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) und Plaqueindex (PI). Weiterhin wurden C-reaktives Protein (CRP), Blutdruck (BD), Taillenumfang (TU), Nüchtern glukose (NGLU), Triglyzeride (TRG) und High-density Lipoprotein (HDL) vor dem Fastenbeginn (T1) und am letzten Fastentag ± 1 Tag (T2) bestimmt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test, Wilcoxon Test und Korrelationsanalyse nach Spearman.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden Daten von 28 Frauen ausgewertet. Die parodontalen Entzündungsparameter reduzierten sich signifikant nach dem Fasten im Vergleich zur Ausgangssituation (BOP 39 % - 33,1 % ($p < 0,001$), SFFR 73,9 PE - 59,3 PE ($p < 0,05$)). PI und CRP blieben unverändert (PI 69,2 % - 69,3 % ($p = 0,446$), CRP 4,2 mg/l - 4,9 mg/l ($p = 0,178$)). Die metabolischen Parameter verringerten sich signifikant verglichen mit den Ausgangswerten (BD systolisch 135 mmHg - 120 mmHg, diastolisch 80 mmHg - 75 mmHg ($< 0,001$), TU 111 cm - 107 cm ($p < 0,001$), NGLU 99,1 mg/dl - 76,6 mg/dl ($p < 0,001$), TRG 173,7 mg/dl - 135,2 mg/dl ($p < 0,001$), HDL 50,3 mg/dl - 46,4 mg/dl ($p = 0,002$)). Das Ausmaß der Blutungsreduktion korrelierte signifikant mit den Anfangswerten der Nüchtern glukose ($r = 0,37$, $p = 0,049$) und mit der Gewichtsreduktion ($r = 0,4$, $p = 0,04$).

Das klinisch-kontrollierte prolongierte Fasten reduzierte die parodontalen Entzündungsparameter BOP und SFFR trotz unveränderter Mundhygiene und hohem PI. CRP als systemischer Biomarker war kein Prädiktor für die gemessenen parodontalen Entzündungsprozesse. Weiterführende Studien sind erforderlich, um den Einfluss des kontrollierten Fastens im Rahmen der Parodontitistherapie genauer zu untersuchen.

Abstract

Fasting exhibits anti-inflammatory effects in the human body. The impact on the periodontal tissues, however, has yet not been investigated. To examine the effects of prolonged multimodal clinically controlled fasting on periodontal parameters, a non-interventional clinical trial was conducted in patients with metabolic syndrome (MetS).

All 47 in-patients diagnosed with MetS were enrolled between August and November 2016 after signing an informed consent. Each patient participated in a multimodal fasting program according to Buchinger with an energy intake of 1200 KJ/d. Outcomes were accessed at baseline (T1) and after fasting (T2), and the inflammatory status (c-reactive protein – CRP) and periodontal parameters (bleeding on probing – BOP, gingival crevicular fluid rate – SFFR, Plaqueindex – PI) performed by two calibrated examiners, one single-blinded, using a pressure sensitive probe were documented. Furthermore, the metabolic parameters blood pressure (BD), waist circumference (TU), fasting glucose (NGLU), triglyceride (TRG), and HDL-level were assessed.

Summary statistics of baseline characteristics were separately calculated for both men and women using the Mann-Whitney-U test. Correlation analyses were performed using Spearman's rank correlation. Differences between T1 and T2 parameters were evaluated using the Wilcoxon test.

For the statistical analysis, data of 28 women were used. BOP and SFFR significantly decreased, while PI and CRP remained unchanged (BOP 39 % - 33,1 % ($p < 0,001$), SFFR 73,9 PE - 59,3 PE ($p < 0,05$), PI 69,2 % - 69,3 % ($p = 0,446$), CRP 4,2 mg/l - 4,9 mg/l ($p = 0,178$)). All metabolic parameters were significantly reduced after fasting (BD systolic 135 mmHg – 120 mmHg, diastolic 80 mmHg - 75 mmHg ($< 0,001$), TU 111 cm - 107 cm ($p < 0,001$), NGLU 99,1 mg/dl - 76,6 mg/dl ($p < 0,001$), TRG 173,7 mg/dl - 135,2 mg/dl ($p < 0,001$), HDL 50,3 mg/dl - 46,4 mg/dl ($p = 0,002$)). The reduction in bleeding correlated with fasting glucose levels at baseline ($r = 0,37$, $p = 0,049$) as well as weight loss ($r = 0,4$, $p = 0,04$).

Prolonged fasting exhibits beneficial short-term effects on all MetS parameters and may facilitate the reduction of gingival inflammation. CRP seems to be an inadequate marker to predict inflammatory processes in periodontal tissues while fasting. To evaluate the effect of fasting on periodontal disease further studies are required.

1 Einleitung

1.1 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (MetS) beschreibt einen Zustand, dem eine generalisierte Dysregulation des Stoffwechsels zugrunde liegt. Zu den manifesten pathologischen Veränderungen zählt eine Kombination aus abdominaler Adipositas, Bluthochdruck sowie ein gestörter Fett- und Zuckerstoffwechsel (Grundy et al., 2004). Diese Konstitution begünstigt chronische inflammatorische Reaktionen, die subklinisch nachweisbar sind und mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen (Grundy et al., 2005).

1.1.1 Definitionen des metabolischen Syndroms

Eine allgemeingültige Definition zur klinischen Diagnosestellung wurde bis heute nicht formuliert. Es existieren Veröffentlichungen von verschiedenen Fachgesellschaften, die im klinischen Alltag und im Bereich der Forschung Anwendung finden (Alberti et al., 1999, International Diabetes Federation, 2006, National Cholesterol Education Program, 2001). Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Definition der American Heart Association und des National Heart, Lung and Blood Institutes (AHA/NHLBI) aus dem Jahre 2005 (Grundy et al., 2005) (Tab. 1).

Tab. 1: Definition der AHA/NHLBI (Grundy et al., 2005)

Mindestens 3 von 5 Kriterien müssen für die Diagnose MetS vorhanden sein:	
Taillenumfang	≥ 102 cm (Männer) ≥ 88 cm (Frauen)
Arterielle Hypertonie	≥ systolisch 130 mmHg ≥ diastolisch 85 mmHg Einnahme Antihypertensivum
Nüchtern glukose	≥ 100 mg/dl oder 6,1 mmol/l Einnahme Antidiabetikum
HDL-Cholesterin	<40 mg/dl oder 1 mmol/l (Männer) <50 mg/dl oder 1,3 mmol/l (Frauen) Einnahme Antihyperlipidämikum
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl oder 1,7 mmol/l Einnahme Antihyperlipidämikum

HDL – High-density Lipoprotein, MetS – metabolisches Syndrom

1.1.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms

Die Prävalenz des MetS ist abhängig von untersuchter Region, Zusammensetzung der Population in Bezug auf Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Genetik, Ernährungszustand, physischer Aktivität (Cameron et al., 2004) sowie verwendeter Definition (Guize et al., 2008). In der Literatur werden Werte zwischen < 10 % und 84 % angegeben (Kaur, 2014). Unter Berücksichtigung der AHA/NHLBI-Definition lag die Prävalenz des MetS 2007 unter erwachsenen Westeuropäern bei 20 - 30 % (Koehler et al., 2007). Laut Konsensus der International Diabetes Federation (IDF) litten 2006 ein Viertel aller Erwachsenen weltweit an einem MetS (International Diabetes Federation, 2006).

1.1.3 Abdominale Adipositas

Das Fettgewebe wird heute als aktives endokrines Organ angesehen, welches grundlegend an der Körperhomöostase beteiligt ist (Galic et al., 2010). Unterschieden wird es je nach Aufbau und Funktion in braunes und weißes Fettgewebe. Braunes dient der Wärmeproduktion, weißes Fettgewebe ist Energie- und Wasserspeicher und besitzt Stützfunktion. Des Weiteren wird in subkutanes und viszerales Fett unterschieden (Galic et al., 2010). Das viszerale Fett befindet sich um die inneren Organe und ist besonders stoffwechselaktiv. Es werden lipidreiche Substanzen wie freie Fettsäuren, aber auch hormonähnliche Proteine, die Adipokine, sezerniert. Letztere modifizieren unter anderem das Entzündungsgeschehen (Trayhurn and Wood, 2004). Frauen lagern vermehrt peripher Fett ein, während Männer eher abdominale Reserven bilden (Ross et al., 1994). Abdominales Fett korreliert stärker mit einer Insulinresistenz und dem MetS als peripheres (Brochu et al., 2000, Demerath et al., 2008). Obwohl Frauen insgesamt mehr Körperfett besitzen, ist deren Verteilung daher weniger risikobehaftet (Löffler, 1997).

1.1.4 Ätiopathogenese des metabolischen Syndroms

Der Begriff Syndrom beschreibt ein gemeinsames Auftreten verschiedener Krankheitsbilder (Hanefeld et al., 2007). Als MetS definierend gilt eine Kombination aus arterieller Hypertonie, abdominaler Adipositas, atherogener Dyslipidämie und/oder gestörter Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz (Grundy et al., 2004). Übergewicht (Park et al., 2003) und eine Insulinresistenz werden schon lange als zugrundeliegende

ätiologische Risikofaktoren diskutiert (Ferrannini et al., 1991). Dabei gilt Fettleibigkeit als unabhängiger Prädiktor für das MetS (Morrison et al., 2008). Ernährung, die reich an gesättigten Fettsäuren und Cholesterol ist (Fessler et al., 2009), ein sesshafter Lebensstil und Bewegungsmangel (Gustat et al., 2002), sozioökonomische Ursachen (Matthews et al., 2008), genetische Dispositionen und hormonelle Störungen (Apridonidze et al., 2005) begünstigen die genannten Risikofaktoren. Zunehmend spielen auch psychosoziale Faktoren, wie beispielsweise Depressionen und Stress eine Rolle (Park et al., 2016). Im Fokus der Erkrankung steht eine abnorme stammbetonte Fettverteilung und eine Störung des Fettstoffwechsels. Die abdominale Fettakkumulation ist mit einer erhöhten Plasmakonzentration an freien Fettsäuren assoziiert (Abate et al., 2004). Dies führt zu ektopen Lipidansammlungen in anderen Geweben, wie Muskeln und Leber, und zu pathologischen Zellreaktionen, die unter anderem eine Insulinresistenz und einen subklinischen Entzündungszustand provozieren können (Boren et al., 2013, Shoelson et al., 2006).

1.1.5 Subklinische Entzündung beim metabolischen Syndrom

Im gesunden Zustand besteht das viszerale Fettgewebe aus Blutgefäßen, Adipozyten, unreifen Präadipozyten und wenigen Immunzellen. Fettgewebe von adipösen Patienten ist jedoch massiv mit Immunzellen infiltriert, welche sich fast ausschließlich um devitale Adipozyten aggregieren (Cinti et al., 2005). Übermäßiges Wachstum führt zu Hypoxie und Apoptose der Fettzellen. Stimuliert durch Bestandteile der zerfallenden Adipozyten, werden vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe (pro-inflammatorische Zytokine) gebildet (Trayhurn and Wood, 2004). Zytokine sind regulatorische Proteine, die im Rahmen einer Immunantwort typischerweise von immunkompetenten Zellen, aber auch von Adipozyten und nahezu allen Zellen sezerniert werden können. Zu den bedeutendsten Mediatoren gehören Tumornekrosefaktor alpha ($TNF\alpha$) und Interleukin-6 (IL-6) (Galic et al., 2010).

Diese bewirken nicht nur lokal Immunreaktionen, sondern können auch systemisch wirksam werden (Bullo et al., 2003, Diamant et al., 2005). Patienten mit MetS weisen erhöhte Plasmakonzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine und Akute-Phase-Proteine auf (Bullo et al., 2003, Festa et al., 2000, Ridker et al., 2003). Zu letzterem gehört das C-reaktive Protein (CRP), welches durch IL-6 und $TNF\alpha$ vermehrt in der Leber produziert wird. Erhöhte CRP-Level sind direkt assoziiert mit steigendem Taillenumfang

(TU), BMI, Hyperglykämie (Bullo et al., 2003) und der Anzahl der einzelnen Clustererkrankungen des MetS (Gonzalez et al., 2006). Werte > 3 mg/l definieren laut AHA/NHLBI Statement einen pro-inflammatorischen Zustand (Grundy et al., 2005). Viszerales Fett wird direkt assoziiert mit höheren Leveln von freien Fettsäuren, verglichen mit peripherer Fettakkumulation (Jensen et al., 1989). Zirkulierende Fettsäuren unterdrücken den atheroprotektiven, anti-inflammatorischen Effekt von anderen Lipoproteinen und fördern pro-inflammatorische Prozesse (Ghanim et al., 2004, Welty, 2013). Freie Fettsäuren nehmen womöglich Einfluss auf Immunzellrezeptoren, wie den Toll-like Rezeptor-4 und können somit Entzündungsprozesse modulieren (Holland et al., 2011). Das vom viszeralen Fettgewebe produzierte Adipokin Leptin wirkt unter anderem pro-inflammatorisch, Adiponektin dagegen trägt zur Resolution der Entzündung bei (Galic et al., 2010). Übergewichtige weisen erhöhte Leptin- und erniedrigte Adiponektin-Level auf (Hansen et al., 2010).

1.1.6 Lifestyleintervention als Therapie des Metabolischen Syndroms

Die erste Therapieempfehlung zur Behandlung des MetS beinhaltet neben der symptomatischen medikamentösen Therapie Kalorienrestriktion, vermehrte körperliche Aktivität und eine Ernährungsumstellung (Grundy et al., 2005). Solche Strategien können die Prävalenz des MetS und Diabetes mellitus Typ 2 reduzieren (Azadbakht et al., 2005, Dunkley et al., 2014).

Gut dokumentiert ist der Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Senkung pro-inflammatorischer Mediatoren (Forsythe et al., 2008). Einige Studien konnten eine Reduktion des CRPs durch Gewichtsverlust belegen (Forsythe et al., 2008, Selvin et al., 2007, Tchernof et al., 2002). Eine Reduzierung der viszeralen Fettmasse führte zu einer Reduktion des kardio-metabolischen Risikos bei Übergewichtigen (Okauchi et al., 2007).

1.2 Parodontitis

Die Parodontitis ist eine mit dem dentalen Biofilm assoziierte, komplexe chronisch-entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates (Parodont) (Papapanou et al., 2018). Ein komplexes Zusammenspiel aus pathogenen Bakterien und Immunantwort führt zu irreversibler Destruktion aller parodontaler Strukturen. Moderat-schwere Parodontitiden werden mit einem erhöhten Risiko für systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 (Graziani et al., 2018), kardio-vaskuläre Erkrankungen (Friedewald et al., 2009) und Rheumatoide Arthritis (Scher et al., 2014) assoziiert. Verhaltensfaktoren, wie Rauchen oder Ernährungsgewohnheiten können modifizierend auf den Entzündungsprozess einwirken (Papapanou et al., 2018).

1.2.1 Definitionen und Diagnostik der Parodontitis

Die bisherige Klassifikation der American Academy of Periodontology (AAP) aus dem Jahre 1999 wurde von der AAP und der European Federation of Periodontology (EFP) überarbeitet und im Juni 2018 veröffentlicht (Caton et al., 2018). Damit gilt eine neue international standardisierte Definition sowie Richtlinien zur Diagnosestellung. Die bisherige Heterogenität der Messmethoden erschwerte Interpretation und Vergleiche von Studienergebnissen (Savage et al., 2009). Alle Formulierungen beziehen sich jedoch auf das Ausmaß des parodontalen Gewebeabbaus (Attachmentverlust). Klinisch kann dieser durch erhöhte Sondierungstiefen (ST) bzw. röntgenologisch direkt nachgewiesen werden. Um die Aktivität der parodontalen Entzündung zu beurteilen, werden Blutungsindices als Surrogatparameter genutzt (Papapanou et al., 2018).

Mit Hilfe des Parodontalen Screening Index (PSI) kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Der PSI kombiniert Sondierungstiefe und das Auftreten einer Blutung nach dem Sondieren und unterscheidet in Gingivitis und Parodontitis (Meyle and Jepsen, 2000) (siehe 2.8.4). Das kontrollierte Sondieren des Sulkus- bzw. Taschenbodens mit einem Maximaldruck von 0,2 Newton führt zu einer Separation des Taschenepithels und provoziert nur im entzündeten Gewebe eine Blutung (Greenstein, 1984). Mit Hilfe des Blutens auf Sondieren-Index (BOP) kann diese quantifiziert und im Verlauf kontrolliert werden (siehe 2.8.6). Werte > 30 % gelten als generalisierte Entzündung des Parodonts (Trombelli et al., 2018).

1.2.2 Epidemiologie der Parodontitis

Parodontitis gehört zu den häufigsten entzündlichen Erkrankungen weltweit (Kassebaum et al., 2014) und führt unbehandelt zu Zahnverlust (Darveau, 2010). Die Prävalenz ist abhängig von untersuchter Population und Definition (Burt et al., 2005). In Deutschland sind laut Fünfter Deutscher Mundgesundheitsstudie in der Gruppe der 65 bis 74 Jährigen 80 % an einer mild bis moderaten und fast 20 % an einer schweren Parodontitis erkrankt (Jordan et al., 2014). 50 % der weltweiten Bevölkerung leiden laut Kassebaum et al. zwischen 1990 und 2010 an einer milden bis moderaten, 11 % an einer schweren Form der Parodontitis (Kassebaum et al., 2014).

1.2.3 Anatomie des Parodonts

Das Parodont besteht aus Saumepithel, Desmodont (Wurzelhaut), Wurzelzement und Alveolarknochenwand und verankert den Zahn mit den umliegenden knöchernen Strukturen (Nanci and Bosshardt, 2006) (Abb. 1). Das Saumepithel befindet sich am Übergang von freier Gingiva zum Zahn. Über spezielle Oberflächenproteine (Hemidesmosomen) haftet es am Zahn an und stellt eine Barriere gegen orale Bakterien dar. Die Saumepithelzellen bilden keine gänzlich dichte Oberfläche aus. Selbst bei unauffälliger Klinik patrouillieren Immunzellen in Richtung Sulkus (Pollanen et al., 2003). Ein Geflecht aus zahlreichen Kapillaren durchdringt die parodontalen Strukturen (Abb. 1). Ein Teil des Plexus-Serumtranssudats diffundiert durch das Saumepithel und sammelt sich im Sulkus (Nanci and Bosshardt, 2006). Im sog. Sulkusfluid (SF) sind Antikörper, Immunzellen, pro-inflammatorische Mediatoren aber auch Glykoproteine, zelluläre und bakterielle Bestandteile enthalten. Es besitzt somit eine Spül- und Abwehrfunktion, stellt aber auch Nahrungsgrundlage für orale Mikroorganismen dar (Barros et al., 2016). Die Zusammensetzung und das Volumen verändern sich direkt proportional zum Schweregrad der parodontalen Entzündung. Das Sulkusfluid-Volumen pro Zeiteinheit kann mittels der Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) abgebildet werden (Dommisch et al., 2015) (siehe 2.8.7).

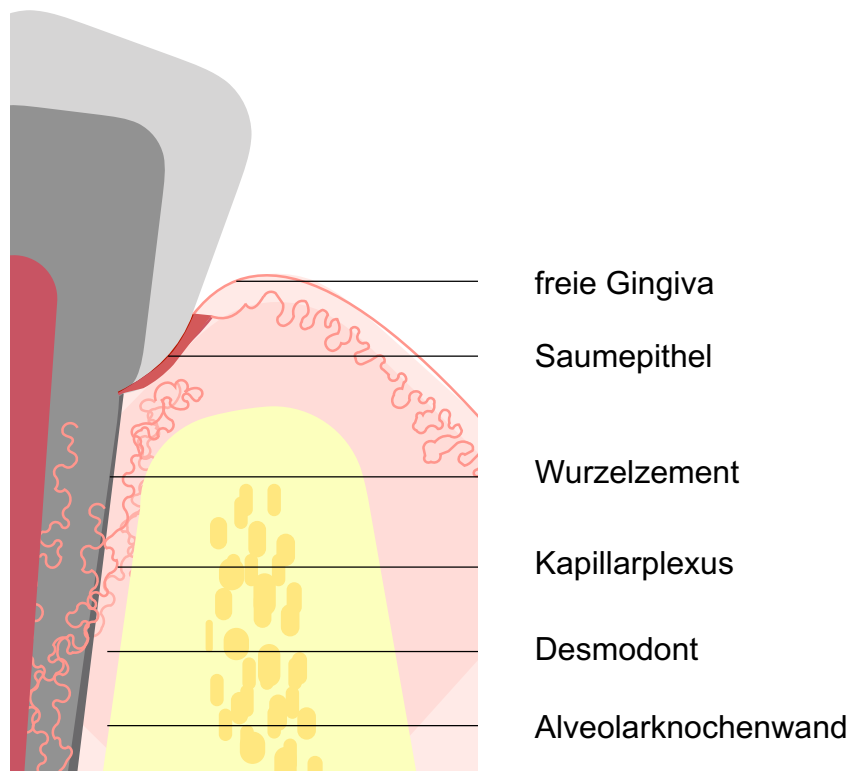


Abb. 1: Schematische Darstellung des Parodonts

1.2.4 Ätiopathogenese der Parodontitis

Bis heute sind die zugrundeliegenden ätiologischen Faktoren nicht vollständig verstanden. Die Genese der Parodontitis ist multifaktoriell (Papapanou et al., 2018). Patientenspezifische Risikofaktoren, wie genetische Dispositionen und epigenetische Veränderungen, Mundhygiene, erworbene Grunderkrankungen, Medikation, Lebensstil und Ernährung sind ebenso von Bedeutung wie anatomische und lokale Faktoren, die die Plaqueakkumulation begünstigen (Chapple et al., 2017, Meyle and Chapple, 2015). Im Fokus der Erkrankung stehen eine Veränderung der bakteriellen Zusammensetzung der Plaque und eine destruktive Immunantwort (Hajishengallis and Korostoff, 2017).

Im gesunden Zustand reagiert das Immunsystem auf kommensale Bakterien mit einer angemessenen, kontrollierten Immunantwort (Meyle and Chapple, 2015) (Abb. 2). Eine Zunahme der Plaque führt zu einer Veränderung der chemischen Kommunikation und Zusammensetzung der Bakterien (Dysbiose) (Berezow and Darveau, 2011). Die reaktive Immunantwort führt zu einer akuten Resolution der Entzündung und wird sichtbar im klinischen Bild der Gingivitis. Charakteristisch sind eine schnell blutende, gerötet und

geschwollene, dolente Gingiva. Röntgenologisch kann kein Knochenabbau festgestellt werden. Diese Reaktion auf bakterielle Plaque ist angemessen, reversibel, kann jahrelang bestehen und ist Voraussetzung für das Entstehen einer Parodontitis (Murakami et al., 2018) (Abb. 2).

Die histopathologischen Veränderungen im parodontal entzündeten Gewebe beschreiben Page und Schroeder bereits 1976 (Page and Schroeder, 1976). Lokale ortsständige Zellen produzieren pro-inflammatorische Zytokine als Reaktion auf veränderte bakterielle Antigene (Dommisch et al., 2012). Diese wiederum aktivieren polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNs), welche die erste Abwehr des angeborenen Immunsystems darstellen. PMNs sind unter anderem zur Phagozytose und Degradation der Bakterien befähigt und interagieren mit Immun- und ortsständigen Zellen (Mantovani et al., 2011).

Ist deren Funktion oder andere zur Resolution der Entzündung beitragende Mechanismen auf Grund von genetischen und/oder Umwelt- bzw. Verhaltensfaktoren gestört, entwickelt sich eine Dysbalance: Lokal akkumulieren pro-inflammatorische Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies, die zu gesteigertem oxidativen Stress führen (Chapple and Matthews, 2007, Meyle and Chapple, 2015) und gewebeabbauende Matrix-Metallo-Proteinase. Zum anderen sind Mechanismen wie Antioxidativa und antimikrobielle Peptide, die vor dem körpereigenen Immunsystem schützen sollten unterrepräsentiert (Dommisch and Jepsen, 2015). Charakteristisch ist eine ausgeprägte Dysbiose mit einer Zunahme parodontopathogener Bakterien (Hajishengallis, 2014, Roberts and Darveau, 2015). Eine unangemessene, unkontrollierte Immunantwort führt zu irreversiblen Abbau aller parodontaler Strukturen, inklusive des Alveolarknochens und wird sichtbar im klinischen Bild der Parodontitis (Meyle and Chapple, 2015) (Abb. 2).

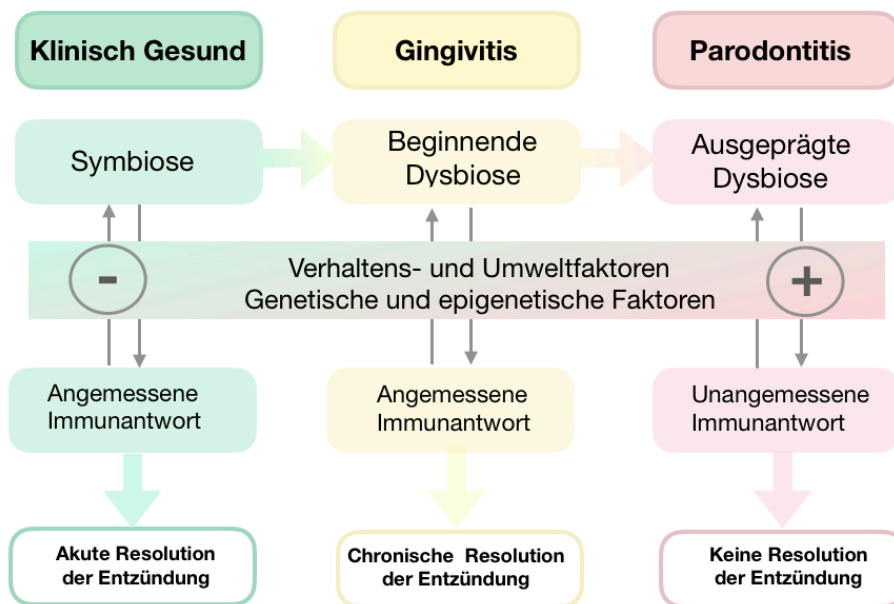


Abb. 2: Modifiziertes Pathogeneseschema der Parodontitis von (Meyle and Chapple, 2015)

1.2.5 Subklinische Entzündung bei Parodontitis

Über die chronisch-entzündete, parodontale Wundoberfläche dringen bakterielle Pathogene in den Organismus ein (Loos, 2005, Nesse et al., 2008). Eine transiente Bakteriämie kann allein durch Mastikation provoziert werden und damit die systemische Inflammation steigern (Geerts et al., 2002). Bei Parodontitispatienten sind proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ erhöht (Loos, 2005, Loos et al., 2000). Die lokal produzierten Mediatoren könnten auch systemisch wirksam werden und induzieren in der Leber die Produktion von CRP (Tonetti et al., 2007). Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und erhöhten CRP-Leveln nachweisen (D' Aiuto et al., 2010, Paraskevas et al., 2008). Dabei korreliert CRP direkt mit dem Schweregrad der Erkrankung (Craig et al., 2003). Eine Parodontitistherapie führte wiederum zu einer Reduktion des Akute-Phase Proteins (D' Aiuto et al., 2006, 2004, Polak and Shapira, 2017).

1.2.6 Therapie der Parodontitis

Die multifaktorielle Genese der Parodontitis erfordert eine lebenslange, komplexe Therapie. Nach Behandlung von systemischen Risikofaktoren in der ersten Phase, soll

in der anschließenden antiinfektiösen Phase die bakteriellen Auflagerungen sowohl supra- als auch subgingival eliminiert werden (Tonetti et al., 2015). Das Biofilm Debridement gilt als elementarer Bestandteil dieser Phase. Hierbei werden subgingivale Auflagerungen (Biofilm und Zahnstein) entfernt (Cobb, 2002). In schwer verlaufenden Fällen kann eine adjuvante Antibiotikagabe direkt nach der Reinigung der Wurzeloberflächen indiziert sein (Harks et al., 2015). Nach Reevaluation des initialen Debridements folgt ggf. eine chirurgische Korrektur residualer Taschen und eine unterstützende Therapie mit regelmäßigem Entfernen des subgingivalen Biofilms (Axelsson and Lindhe, 1981).

Ernährungsinterventionen und Supplementierungen wirkten sich positiv auf das parodontale Entzündungsgeschehen aus (Baumgartner et al., 2009, El-Sharkawy et al., 2010, Holmer et al., 2018, Jockel-Schneider et al., 2016, Miley et al., 2009, Woelber et al., 2016). In Patientengruppen mit normalem BMI, ausreichend Bewegung und gesunder Ernährung scheint Parodontitis weniger prävalent (Al-Zahrani et al., 2005). *In vitro* und Tierstudien weisen darauf hin, dass eine Modulation der Immunantwort eine zusätzliche Strategie darstellen könnte. Versuche, die Immunantwort an verschiedenen Punkten zu hemmen, führten zu einer Verringerung des entzündungsbedingten Knochenverlusts (Andia et al., 2008, Berker et al., 2013, Lin et al., 2011).

1.2.7 Parodontitis und Metabolisches Syndrom

Einige Querschnittstudien konnten einen Zusammenhang zwischen dem MetS und Parodontitis belegen (D'Aiuto et al., 2008, Genco et al., 2005, Keller et al., 2015, Khader et al., 2008, Li et al., 2009, Saito et al., 2005, Watanabe and Cho, 2014). Mit zunehmendem Alter und/oder Anzahl der MetS Kriterien wird dies deutlicher (Morita et al., 2010). Unter den Parodontitis-Patienten scheint das MetS überrepräsentiert (Andriankaja et al., 2010, Bizzarro et al., 2017, Khader et al., 2008). In zahlreichen Studien konnte Parodontitis mit den einzelnen Clustererkrankungen des MetS in Verbindung gebracht werden (Chaffee and Weston, 2010, Dietrich et al., 2008, Genco et al., 2005, Lockhart et al., 2012, Saito et al., 2005, Saito et al., 2001, Sanz et al., 2018). Parodontitis scheint neben Alter, BMI, Rauchen, Diabetes etc. ein unabhängiger Risikofaktor für kardio-vaskuläre Erkrankungen zu sein (Dietrich et al., 2008). Bei MetS Patienten mit gestörtem Glukosestoffwechsel können unter anderem glykierte Proteine (AGEs), Glucose und CRP an PMN-Rezeptoren binden und somit den oxidativen Stress

im Gewebe steigern (Chapple and Matthews, 2007). AGEs vernetzen Kollagene zusätzlich, erschweren den Ab- und Umbau und somit diverse Regenerationsprozesse (Li et al., 2014). Bei unzureichender glykämischer Einstellung nimmt das Risiko für parodontale Destruktion zu. Umgekehrt wirkt sich eine manifeste Parodontitis bei Diabetikern und euglykämischen Patienten negativ auf die Stoffwechselkontrolle aus (Graziani et al., 2018). Einige Meta-Analysen können eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes von bis zu 0,48 % bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach einer Parodontitistherapie belegen (Darre et al., 2008, Sanz et al., 2018, Simpson et al., 2015, 2010, Teeuw et al., 2010).

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass nicht die Hyperglykämie allein, sondern auch eine Dyslipidemie am Entstehungsprozess einer Parodontitis mit beteiligt sein könnte (Iacopino and Cutler, 2000, Noack et al., 2000). Im Serum und in der Sulkusflüssigkeit wurden bei Patienten mit Hyperlipidemie vermehrt Entzündungsfaktoren gefunden (Fentoglu et al., 2009). Sehr deutlich ist der Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. erhöhtem BMI und Parodontitis (Keller et al., 2015). Vor allem das viszerale Fett scheint eine wichtige Rolle zu spielen (Chaffee and Weston, 2010, Munoz-Torres et al., 2014). Auch die vom viszeralen Fett produzierten Adipokine sind vermutlich am Entzündungsprozess beteiligt (Deschner et al., 2014). Leptin wirkt nicht nur direkt pro-inflammatorisch, es kann auch den Knochenstoffwechsel modulieren und wurde im parodontal erkrankten Gewebe nachgewiesen (Deschner et al., 2014). Adiponektin soll direkt an der Erhaltung und Regeneration von parodontalen Gewebe beteiligt sein und induziert anti-inflammatorische Mediatoren (Kraus et al., 2012). Bei parodontalen Erkrankungen scheint diese Wirkung vermindert, da weniger Rezeptoren exprimiert werden (Yamaguchi et al., 2010).

Das metabolische Syndrom und Parodontitis sind chronisch-entzündlicher Genese (Grundy et al., 2004, Papapanou et al., 2018). Charakteristisch für diese sind subklinisch erhöhte Entzündungsmarker (D' Aiuto et al., 2010, Ridker et al., 2003). Es bleibt offen, ob das MetS ein unabhängiger Risikofaktor für Parodontitis ist (Andriankaja et al., 2010) oder die Parodontitis eine erste klinisch sichtbare Ausprägung einer sich manifestierenden Stoffwechselstörung darstellt (Teeuw et al., 2017).

1.3 Prolongiertes Fasten beim Metabolischen Syndrom

Fasten ist der zeitlich begrenzte, freiwillige Verzicht von fester Nahrung und anderen Genussmitteln (Wilhelmi de Toledo et al., 2013). Es ist nicht nur seit Jahrhunderten elementarer Bestandteil diverser religiöser und spiritueller Praktiken, sondern wird seit langem zur Behandlung von metabolischen, psychologischen und rheumatischen Erkrankungen eingesetzt (Michalsen, 2007).

1.3.1 Definition und Methode nach Buchinger

In den Leitlinien zur Fastentherapie der Ärztesgesellschaft für Heilfasten und Ernährung e.V. sind die verschiedenen Formen des Fastens beschrieben worden. Die Fastentherapie wird als fachübergreifende Behandlungsform für multiple organische und psychische Leiden begriffen, wobei die Gewichtsabnahme nicht das primäre Ziel darstellt. Vielmehr stehen langfristige Verhaltens- und Ernährungsveränderungen im Vordergrund (Wilhelmi de Toledo et al., 2013). In Europa etablierte sich das Fasten als medizinisches Therapeutikum vor allem durch die Arbeit des deutschen Arztes Dr. Otto Buchinger (1935) (Wilhelmi de Toledo et al., 2002). Das stationäre *Heilfasten nach Buchinger* umfasst fünf bis 28 Tage (prolongiertes Fasten) mit einer täglichen Zufuhr von 200 - 500 kcal und wird in vielen Einrichtungen als ärztlich betreutes, multidisziplinäres Konzept modifiziert angeboten (Michalsen and Li, 2013). Dies beinhaltet Physio-, Bewegungs-, und anschließend eine Ernährungstherapie, kombiniert mit einem ordnungstherapeutischen Programm (Michalsen, 2007) (siehe 2.5).

1.3.2 Physiologie des Fastens

Das Fasten ist ein starker physiologischer Reiz, der auf das gesamte neuroendokrine System wirkt (Michalsen and Li, 2013). Das Absinken des Blutzuckerspiegels ist der aktivierende Stimulus für die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und führt zur Ausschüttung einer Vielzahl von Hormonen und Faktoren mit stoffwechselregulierender und immunsuppressiver Wirkung (Michalsen and Li, 2013). Liegt die Energiezufuhr unter 500 kcal/Tag werden innerhalb von 24 Stunden die Glykogenspeicher in der Leber mobilisiert. In den darauffolgenden drei Tagen der Adaptationsphase beginnt langsam die Lipolyse im Fettgewebe. In dieser Phase ist der Proteinkatabolismus leicht erhöht, um das Gehirn zur Überbrückung mit Glukose versorgen zu können (Michalsen and Li,

2013). Durch verstärkte beta-Oxidation der Fettsäuren in den Adipozyten entsteht der Energieträger Acetyl-CoA, welcher nun zu hydrophilen Ketonkörpern verknüpft wird. Diese dienen der Skelett- und Herzmuskulatur und dem Gehirn als Energiequelle (Longo and Panda, 2016). Während des Fastens nivellieren sich Nüchtern glukose- und Insulinlevel, diastolische und systolische Blutdruckwerte, Körpergewicht und BMI verringern sich (Papagiannopoulos et al., 2013). Triglyzeride, Cholesterin-reiche Lipoproteine und Leptin sinken, wohingegen Adiponektin ansteigt (Li et al., 2013, van Herpen et al., 2013). Zusätzlich werden zu Beginn vermehrt Katecholamine, Glukokortikoide und Wachstumshormone ausgeschüttet (Fraser et al., 2001, Gohler et al., 2000).

1.3.3 Studien zum Fasten beim Metabolischen Syndrom

Empirisch konnte der Nutzen des prolongierten Fastens bei Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, MetS, Hyperlipidemie und arterieller Hypertonie belegt werden (Goldhamer et al., 2001, Papagiannopoulos et al., 2013, Stange et al., 2013). Einige nicht randomisierte kontrollierte klinische Studien konnten für den Erfolg einer Fastentherapie bei Patienten mit MetS erste Evidenz erbringen (Li et al., 2017, 2013).

1.3.4 Fasten als anti-inflammatorische Intervention

Die genauen Abläufe und Zusammenhänge des Fastens sind noch nicht ausreichend geklärt. Es existieren viele Wirkhypothesen, die den anti-inflammatorischen Effekt des Fastens erklären:

- a) Jede Nahrungsaufnahme führt zu einer postprandialen Inflammation, dabei sollen pro-inflammatorische Mediatoren, CRP, Entzündungszellen und der oxidative Stress in den Geweben ansteigen (Aljada et al., 2004, Van Oostrom et al., 2003). Ein Nahrungsverzicht würde demnach nicht zu einer Aktivierung dieser Signalkaskaden führen.
- b) Fasten führt zu einer Reduktion der Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung (AGEs), da weniger gebildet und über die Nahrung aufgenommen werden (Iwashige et al., 2004). AGEs wirken entzündungsfördernd (Clarke et al., 2016).
- c) Es werden weniger freie Radikale in den Mitochondrien produziert, somit reduziert sich der oxidative Stress im Gewebe (Gredilla et al., 2001).

1.4 Fragestellungen

Patienten mit einem MetS besitzen ein höheres Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken (Shimazaki et al., 2007). Das MetS bedingt einen subklinischen Entzündungszustand (Grundy et al., 2005) und kann zu einer veränderten Immunantwort führen (Ghanim et al., 2004). Eine veränderte Immunantwort als Reaktion auf parodontopathogene Bakterien ist ursächlich für das Krankheitsbild der Parodontitis (Papapanou et al., 2018). Die zugrundeliegenden Wechselbeziehungen zwischen dem MetS und einer Parodontitis sind noch nicht ausreichend geklärt. Sicher ist jedoch, dass die lokale orale Entzündung systemisch wirksam ist (D' Aiuto et al., 2010, Geerts et al., 2002, Loos, 2005, Paraskevas et al., 2008) und ebenso durch eine Veränderung im Metabolismus beeinflusst werden kann, beispielsweise durch Alteration der Ernährungsgewohnheiten (Baumgartner et al., 2009, Chapple et al., 2017, Woelber et al., 2016).

Einige Studien konnten den temporären therapeutischen Nutzen des Fastens auf metabolische Parameter wie BMI, Gewicht, Taillenumfang, Blutdruck, Fettstoffwechsel, Insulinsensitivität und Leptinkonzentration belegen (Goldhamer et al., 2001, Li et al., 2017, 2013, Papagiannopoulos et al., 2013, Schmidt, 2000, Stange et al., 2013, Teng et al., 2013, van Herpen et al., 2013). Des Weiteren konnte der reduzierende Effekt auf pro-inflammatorische Mediatoren durch Fasten nachgewiesen werden (Aksungar et al., 2007, Kjeldsen-Kragh et al., 1991).

Daher ist anzunehmen, dass sich dieser metabolisch-regulierende, anti-entzündliche Fasteneffekt auch durch parodontalen Entzündungsparametern nachweisen lässt.

Ziel dieser klinischen Studie war es, den Effekt des prolongierten klinisch kontrollierten Fastens auf parodontale Entzündungsparameter bei Patienten mit MetS zu untersuchen.

Es handelt sich um eine explorative Studie ohne konfirmatorischen Ansatz. Vor diesem Hintergrund wurden folgende Hypothesen bzw. Annahmen explorativ formuliert:

H₀-Hypothese: Das klinisch kontrollierte prolongierte Fasten führt, unabhängig von den dentalen bakteriellen Belägen, nicht zu einer Reduktion der parodontalen Entzündung.

Folgende Fragen sollten im Rahmen dieser klinischen Studie beantwortet werden:

1. Kann in der untersuchten Population von Patienten mit Metabolischen Syndrom eine Parodontitis diagnostiziert werden?
2. Korrelieren der Hauptzielparameter Blutung auf Sondieren und die Nebenzielparameter Sulkusflüssigkeitfließrate und C-reaktives Protein mit den MetS-definierenden Parametern vor und nach dem Fasten?
3. Zeigt das klinisch kontrollierte prolongierte Fasten einen reduzierenden Einfluss auf Blutung auf Sondieren und Sulkusflüssigkeitfließrate, als Surrogatparameter für parodontale Entzündung?
4. Ist ein Langzeiteffekt nach einmaligem Fasten auf die parodontalen Entzündungsparameter Blutung auf Sondieren und Sulkusflüssigkeitsfließrate zu beobachten und können beeinflussende Faktoren identifiziert werden?

2 Material und Methoden

Die 47 am Immanuel Krankenhaus, Standort Wannsee, (Abteilung für Naturheilkunde, Chefarzt Prof. Dr. med. Andreas Michalsen, Königstraße 63, 14109 Berlin) aufgenommenen Patienten wurden im Zeitraum von August bis November 2016 untersucht. Alle unterzogen sich einem multimodalen Fastenprogramm angelehnt an die Methode Buchinger und/oder der Technik des sog. Schleimfastens (Michalsen, 2007). Metabolische und parodontale Entzündungsparameter wurden vor und nach dem Fasten erhoben. Eine Nachuntersuchung erfolgte nach fünf Monaten Februar bis April 2017 von 20 Patienten am CharitéCentrum3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin, Direktor Prof. Dr. med. dent. Henrik Dommisch, Aßmannshäuser Straße 4-6, 14197 Berlin).

2.1 Patientenrekrutierung

Alle Patienten wurden am Immanuel Krankenhaus rekrutiert. Die Teilnahme war freiwillig und erfolgte nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung. Zur Nachuntersuchung wurden alle Patienten erneut kontaktiert und für die Teilnahme eine kostenlose Zahnreinigung in Aussicht gestellt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war die Manifestation eines metabolischen Syndroms (MetS) bei Erstvorstellung und eine geplante Fastentherapie. Die Patienten sollten zwischen 18 und 80 Jahre alt und seit mindestens zwei Jahren Nichtraucher sein. Ausschlusskriterien waren die Teilnahme an einer anderen Studie, eine notwendige Endokarditisprophylaxe bzw. Antibiotikatherapie, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit und psychische Erkrankungen, wie manifeste Essstörungen, Demenz oder Psychosen sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

2.3 Ethik

Alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine Einverständniserklärung, nachdem sie zuvor schriftlich und mündlich über den Studienablauf gemäß *Good Clinical Practice*

(ICH, 2016) aufgeklärt wurden. Die Amendements zur Studie „Wissenschaftliche Begleitdokumentation der klinischen Ernährungstherapie mit dem Buchinger Wilhelmi Programm (modifiziertes Fasten, kalorische Restriktion und vegetarische Kost)“ vom 11.03.2016 und 14.11. 2016 wurden vom Ethikausschuss geprüft und bewilligt (Ethik-Votum vom 21.3.2016 mit der Antragsnummer EA4/054/15 und Ethik-Votum vom 9.12.2016 mit der Antragsnummer EA4/054/15).

2.4 Vorbehandlung

Es wurden keine Vorbehandlungen oder Mundhygieneinstruktionen durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden gebeten, die Mundhygiene während des Klinikaufenthaltes nicht zu verändern. Am Tag des Einschlussgespräches wurden alle Patienten darauf hingewiesen, ihre Zähne mindestens zwei Stunden vor den Untersuchungen nicht zu putzen. Nach Diagnosestellung einer Parodontitis wurde der Patient über seine Erkrankung aufgeklärt und angehalten, nach dem Klinikaufenthalt seinen Hauszahnarzt aufzusuchen. In dringenden Fällen erfolgte eine Überweisung zu einem örtlichen Zahnarzt.

2.5 Fastenprogramm

Alle Patienten waren bereits stationär am Immanuel Krankenhaus für eine naturheilkundliche Komplextherapie aufgenommen worden. Diese beinhaltete als zentralen Bestandteil ein engmaschig ärztlich kontrolliertes Heilfasten nach Buchinger sowie weitere individuell abgestimmte komplementärmedizinische Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise Physiotherapie, Ernährungsberatung und Psychotherapie (Tabelle mit Anwendungen im Anhang E). Als Fastenvorbereitung diente am ersten Tag nach der Aufnahme der sog. Entlastungstag. Hier bekam jeder Patient nur Reis und Obst oder Gemüse zu den Mahlzeiten. Am folgenden Tag begann das Fasten, welches in zwei Varianten angeboten wurde. Zum einen gab es die Möglichkeit zum Saffasten nach Otto Buchinger, entsprechend welchem die Patienten früh morgens ein Glas mit 150 ml Obstsaft, mittags eine Tasse mit 150 ml Gemüsebrühe und abends ein Glas mit 150 ml Gemüsesaft bekamen. Waren anamnestisch Magen-, Darmerkrankungen auffällig, wurde das sog. Schleimfasten verordnet. Hierbei wurden dreimal täglich 150 ml Hafer- oder Reisschleim zu sich genommen, je nach Geschmack konnte ein Esslöffel Leinöl

oder ein Esslöffel Gemüsesaft hinzugegeben werden. In einigen Fällen wurde auch eine Kombination aus Saft- und Schleimfasten verordnet. Es durfte Tee (hierbei sollte auf Grund des hohen Säuregehaltes auf Früchte- und Hagebuttentee verzichtet werden) und Wasser zu sich genommen werden. Die tägliche Energiezufuhr lag bei allen Patienten bei maximal 300 kcal. Alle Patienten bekamen während der Fastentage morgens und abends je eine Tablette eines Mineral-Supplements (Bullrich Säure-Basen-Balance®) zu den Getränken. Insgesamt betrug die so zusätzlich zugeführte Menge an Mineralien: Zink 1,76 mg, Calcium 112 mg, Magnesium 46,67 mg und Natrium 237,67 mg. Nach dem Fasten waren 3 Aufbau- und 3 Aufbautage mit reduzierter kalorischer Zufuhr von 1000 bis maximal 1300 kcal vorgesehen. Im Anschluss an das Fasten wurde den Patienten eine vegetarische Ernährung empfohlen.

2.6 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Studie mit drei Untersuchungszeitpunkten geplant. Erhoben wurden metabolische und zahnmedizinische Parameter. Die ersten beiden Untersuchungen (T1 und T2) fanden am Immanuel Krankenhaus von August bis November 2016 statt. Die Untersuchungen wurden randomisiert von zwei geschulten Untersuchern durchgeführt. Einer der Untersucher wurde einfach verblindet. Die Nachuntersuchung (T3) in der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin fand zwischen Februar und April 2017 statt. T3 wurde ausschließlich von einem dritten einfach verblindeten Untersucher durchgeführt. Zur Reproduzierbarkeit der Messungen kam eine druckkalibrierte Sonde von Kerr (Hawe Click-Probe® 3/6/9/12, 3/Art. No. 1390, Kerr GmbH, Biberach, Deutschland) mit einem genau definierten Druckmaximum von 0,25 N (25 g) zum Einsatz.

2.6.1 Dauer und Zeitplan der Studie

Insgesamt nahm die Datenerhebung einen Zeitraum von sieben Monaten ein. Es bestand keine Vorgabe für die Anzahl der zu fastenden Tage. Die Gesamtfastenzeit war abhängig vom gesundheitlichen Befinden des Patienten und wurde individuell vom betreuenden Arzt angepasst. Die Mindestanzahl betrug vier, die maximal mögliche Zeit zu Fasten zehn Tage.

2.6.2 Studienablauf

Alle Patienten durchliefen am Aufnahmetag ein ausführliches Anamnesegespräch und eingehende körperliche Untersuchungen durch den betreuenden Klinikarzt. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.2) direkt am Einweisungstag in Absprache mit dem behandelnden Arzt. T1 fand jeweils am Entlastungstag statt. Die Blutabnahme fand nüchtern morgens um acht Uhr durch das Klinikpersonal statt. Der Untersuchungstermin wurde stets individuell mit dem Patienten vereinbart und war abhängig von seinem Anwendungsplan. T2 fand am Ende des Fastens statt: entweder am letzten Tag vor dem ersten Aufbau- oder am ersten Aufbau-Tag. T2 entsprach im Ablauf genau dem T1 Protokoll. Der Tag der Blutentnahme für T2 war abhängig von der Patientensituation und dem Ermessen des behandelnden Arztes. Dieser sollte bestmöglich zusammenfallen mit dem Untersuchungstag von T2, konnte jedoch auch um einen Tag differieren. Für die untersuchten Blutparameter wurde ein Serum Röhren (S-Monovette® 4,9 ml, Z-Gel, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) und ein EDTA-Röhren (S-Monovette® 1.6ml, K3E, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) verwendet und nach zwei Stunden Standzeit von einem Kurier abgeholt und zum MVZ Laborverbund GmbH (Leitung: Dr. Verena Jansen, Neuendorfstraße 16a, 16761 Henningsdorf) überführt.

2.7 Dokumentation

Um ein umfassendes Bild des Patienten zu erstellen, wurde ein spezieller Anamnese- und Dokumentationsbogen mit allgemeinmedizinischen und zahnmedizinischen Parametern entwickelt und mit dem Patienten zusammen ausgefüllt. Die aktuellen Blutdruckwerte wurden aus der Patientenakte entnommen. Alle MetS spezifischen Parameter wurden direkt bestimmt.

2.7.1 Dokumentationsbogen - Teil 1

In Tabelle 2 sind alle abgefragten und erhobenen Parameter aufgeführt (Anhang F).

Tab. 2: Anamnese und metabolische Parameter

Allgemein	<ul style="list-style-type: none">• fortlaufende Nummer für jeden Patienten• Initialien, Geburtsdatum, Geschlecht• Tabelle für Termine T1, T2, T3
Allgemeine Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Herz-Kreislauf-Erkrankungen• Rheumatische Erkrankungen• Infektionserkrankungen• Tumorleiden• Magen-, Darm-, Nierenerkrankungen• Augenerkrankungen• Stoffwechselerkrankungen• Allergien• Drogen-, Alkoholabhängigkeit• Osteoporose• Immunerkrankungen• Sonstige nicht aufgeführte Erkrankungen
zahnmedizinische Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Raucheranamnese• Operationen im Kopf-Hals-Bereich
Medikamentenliste	<ul style="list-style-type: none">• für T1, T2, T3
MetS spezifische Parameter	<ul style="list-style-type: none">• Körpergewicht in kg (T1, T2, T3)• Body-Mass-Index (T1, T2, T3)• Blutdruck in mmHg (T1, T2, T3)• Taillenumfang in cm (T1, T2, T3)

Mets – metabolisches Syndrom, T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, T3 – Nachuntersuchung, kg – Kilogramm, mmHg – Milimeter Quecksilbersäule, cm – Zentimeter

2.7.2 Dokumentationsbogen - Teil 2

Der Zahnstatus, der Parodontale Screening Index (PSI), die Ergebnisse des Blutung auf Sondieren Index (BOP), die Werte der Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) und des Plaqueindex (PI) wurden im zweiten Teil dokumentiert (Dokumentationsbogen Teil - 2 im Anhang G).

2.8 Messungen

Alle anthropometrischen und zahnärztlichen Messungen wurden am selben Tag zu jedem Untersuchungstermin (T1, T2, T3) durchgeführt. Alle Laborparameter wurden aus der Patientenakte entnommen.

2.8.1 Körpergröße und Taillenumfang

Die Körpergröße wurde barfuß mit der Seca (704) M Digitalwaage bestimmt (Seca GmbH & Co. KG., Hamburg, Deutschland). Der Taillenumfang wurde oberkörperfrei in Atemmittellage beim stehenden Patienten zwischen Rippenunterrand und Beckenkamm horizontal mit einem elastischen Maßband gemessen.

2.8.2 Gewichtsanalyse

Das Körpergewicht (KG) und der Body-Mass-Index (BMI) wurden an allen Untersuchungsterminen mit einem Gerät von Omron Medizintechnik (BF508, Omron Medizintechnik, Hoofddorp, Holland) bestimmt. Die BF508 ist zugelassen für Personen zwischen acht und 80 Jahren bis 150 kg. Vor der Messung wurde der Patient gebeten, seine Blase zu entleeren und schwere Kleidungsstücke wie Hose oder Pullover abzulegen. Die Waage wurde durch Eingeben von Patientenalter, Größe und Geschlecht kalibriert.

2.8.3 Zahnstatus

Vorhandene bzw. fehlende Zähne, Teleskopkronen, Prothesen und Implantate, soweit erkennbar oder vom Patienten bekannt wurden im Zahnschema vermerkt.

2.8.4 Parodontaler Screening Index

Zur Erhebung des PSIs (Meyle and Jepsen, 2000) wurde das Gebiss in Sextanten aufgeteilt. Abhängig von Sondierungstiefe und auftretender Blutung wurde ein Code zwischen null und vier vergeben (Tab. 3). Nur der höchste vergebene Code-Wert wurde je Sextant vermerkt. Alle parodontalen Messungen wurden mit einer druckkalibrierten Sonde mit einem genau definierten Druckmaximum von 0,25 N (25 g) durchgeführt. Sondiert wurde an allen vorhandenen Zähnen, jeweils an sechs Stellen: mesio-vestibulär, vestibulär, disto- vestibulär, disto-oral, oral und mesio-oral.

Fehlten in einem Sextanten alle Zähne, so wurde dieser mit einem „X“ versehen. Furkationsbefall, wenn klinisch erkennbar, gingivale Rezessionen ab 3,5 mm, mukogingivale Auffälligkeiten, überstehende Restaurationsränder und Lockerungen wurden in einem separaten Notizfeld kurz dokumentiert. Bei der Vergabe von zweimal Code drei oder einmal Code vier kann die Verdachtsdiagnose Parodontitis gestellt

werden, weitere Diagnostik und eine Parodontitistherapie sind anschließend indiziert (Meyle and Jepsen, 2000).

Tab. 3: PSI Code Einteilung

Code 0	keine Blutung, Plaque kann vorhanden sein, keine defekten Restaurationsränder, Sondierungstiefe kleiner 3,5 mm
Code 1	Blutung, kein Zahnstein, Plaque kann vorhanden sein, keine defekten Restaurationsränder, Sondierungstiefe kleiner 3,5 mm
Code 2	Blutung, supra- oder subgingivaler Zahnstein, keine defekten Restaurationsränder, Sondierungstiefe kleiner 3,5 mm
Code 3	Sondierungstiefe zwischen 3,5 und 5,5 mm, Blutung auf Sondieren möglich, Plaque und Zahnstein möglich, defekte Restaurationsränder möglich
Code 4	Sondierungstiefe 6 mm oder mehr, Blutung auf Sondieren möglich, Plaque und Zahnstein möglich, defekte Restaurationsränder möglich

2.8.5 Gingiva-Index

Der vereinfachte Gingiva-Index (Lindhe, 1986) wurde in einer Pilotuntersuchungsreihe genutzt, um erste Tendenzen des Fasteneffektes zu evaluieren. Der Index wurde vor der PSI Messung durchgeführt. Verwendet wurde die Hawe Click-Probe® mit kalibriertem Druckmaximum von 0,25 N. Eine Trockenlegung erfolgte nach Bedarf mittels Watterollen. Mit der Sonde wurde der Sulkus zirkulär ausgestrichen. Als positiv wurden diejenigen Stellen gewertet, bei denen innerhalb von 30 Sekunden eine Blutung auftrat. Insgesamt wurden vier Flächen je Zahn beurteilt: mesio-vestibulär, vestibulär, disto-vestibulär und palatinal. Alle positiven Blutungspunkte wurden in das dazugehörige Zahnschema eingetragen. Diese multipliziert mit 100 und dividiert durch die Gesamtanzahl der Flächen ergab den Gingiva-Index in Prozent.

2.8.6 Blutung auf Sondieren

Der Blutung auf Sondieren Index (Ainamo and Bay, 1975) wurde simultan mit der PSI Messung erhoben. Verwendet wurde die Hawe Click-Probe® mit kalibriertem Sondierungsdruck von 0,25 N. Eine Trockenlegung erfolgte nach Bedarf mittels Watterollen. Als positiv wurden diejenigen Stellen gewertet, bei denen innerhalb von 30 Sekunden nach der Sondierung eine Blutung auftrat. Insgesamt wurden sechs Flächen je Zahn beurteilt: mesio-vestibulär, vestibulär, disto- vestibulär, disto-oral, oral und mesio-oral. Alle positiven Blutungspunkte wurden in das dazugehörige Zahnschema

eingetragen. Diese multipliziert mit 100 und dividiert durch die Gesamtanzahl der Flächen ergab den BOP Indexwert in Prozent.

2.8.7 Sulkusflüssigkeitmessung

Das über den Sulkus abgegebene Sulkusfluid kann aufgenommen und quantitativ ausgewertet und zu Aussagen über entzündliche Prozesse herangezogen werden (Griffiths, 2003).

Die Messeinrichtung Periotron® 8000 (OraFlow Inc, Long Island, New York, USA) ermöglicht eine genaue Bestimmung der Sulkusflüssigkeitsvolumina (Griffiths, 2003). Dazu wurden vom Hersteller entsprechende sterile Papierstreifen – Periopaper® (OraFlow Inc., Long Island, New York, USA) verwendet. Ein trockener Streifen wurde vor den Messungen zum Kalibrieren zwischen die Sensorplatten gelegt und das Gerät manuell auf "Null" gestellt. Der mit Sulkusflüssigkeit benetzte Papierstreifen wurde zwischen die zwei Kondensatorplatten platziert. Das Gerät misst die elektrische Leitung, die abhängig ist vom aufgenommenen Volumen, und errechnet einen entsprechenden dimensionslosen Periotronwert.

Es wurden insgesamt vier Messwerte jeweils mesio-bukkal und disto-bukkal an den ersten beiden Prämolaren im Oberkiefer bestimmt. Waren diese Zähne nicht vorhanden wurde an den zweiten Oberkiefer Prämolaren, Eckzähnen oder alternativ an den ersten Prämolaren im Unterkiefer gemessen. Die Stellen wurden für genaue Reproduzierbarkeit vermerkt im Dokumentationsbogen. Vor der Messung wurden Watterollen im Vestibulum platziert und die Region anschließend mit einem Gazetuch von Speichel getrocknet. Jeder Streifen befand sich genau 30 Sekunden im Sulkus, wobei dieser ca. 2 mm in die Tiefe geschoben wurde. Nach der Fluidaufnahme wurde der Streifen unmittelbar mit dem Periotron® Gerät ausgelesen und der Wert im Dokumentationsbogen vermerkt. Der Messstreifen wurde direkt in ein 1,5 ml großes Eppendorfgefäß mit entsprechender Beschriftung überführt und verschlossen, um Verdunstung zu vermeiden. Periopaper®, die mit sichtbarem Blut kontaminiert waren, wurden verworfen. Nach jeder Messung wurden die Sensoren des Gerätes mit 96-prozentigem Alkohol gereinigt und mit einem Gazestreifen getrocknet. Alle vier Periopaper® wurden in einem 1,5 ml Eppendorfgefäß gesammelt und sofort bei -196 Grad Celsius in Flüssigstickstoff zwischengelagert. Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Proben bei -80 Grad Celsius eingefroren und sollen in einem weiteren Projekt ausgewertet werden.

2.8.8 Plaqueindex

Alle Zähne wurden visuell und mit Hilfe einer Parodontalsonde auf supragingivale Plaque untersucht, wobei die vier Flächen mesial, distal, vestibulär und oral beurteilt wurden und die Antwort dichotom als „Ja“ oder „Nein“ ausfiel. Der PI (O'Leary et al., 1972) in Prozent berechnete sich aus Anzahl der positiven Stellen geteilt durch die Gesamtzahl der Flächen multipliziert mit 100.

2.8.9 Laborparameter

Alle für die MetS Diagnose relevanten Laborwerte Nüchtern glukose, High-Density-Lipoprotein Cholesterin (HDL), Triglyzeride und das C-reaktive Protein (CRP) wurden aus der Patientenakte entnommen. Zusätzlich wurde der HbA1c-Wert bei der ersten Blutuntersuchung dokumentiert. Der Ablauf, die Materialien und das Labor sind unter Punkt 2.6.2 aufgeführt.

2.9 Nachuntersuchung

Alle Patienten wurden telefonisch erneut kontaktiert. Zu Anfang bekamen die teilnehmenden Patienten eine neue Einwilligungserklärung und einen aktuellen Aufklärungsbogen ausgehändigt, zusätzlich wurde die Anamnese aktualisiert. Erst nach 20 Minuten in sitzender Position wurde der Blutdruck mit einem automatischen Sphygmomanometer (Sanitas SBM21, Hans Dinslage GmbH, Uttenweiler, Deutschland) gemessen. Anschließend erfolgte die Erhebung der zahnmedizinischen Parameter von einem dritten kalibrierten Behandler, welcher einfach verblindet war. Zur Blutentnahme wurde ein Serum Röhrchen (S-Monovette® 4,9 ml, Z-Gel, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) und ein EDTA-Röhrchen (S-Monovette® 1.6ml, K3E, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) verwendet und nach zwei Stunden Standzeit an das Labor 28 (Leiter: Dr. med. Michael Müller, Mecklenburgische Str. 28, 14197 Berlin) übergeben. Zur Analyse des Langzeiteffekts wurden HDL-Cholesterin, Triglyzeride, CRP und der HbA1c-Wert erneut untersucht. Nach der Blutabnahme wurde ein Fragebogen ausgehändigt, der Änderungen im Lebensstil, Ernährung, sportlicher Betätigung, naturheilkundliche Anwendungen und zahnärztliche Interventionen abfragte. Abschließend erhielten die Patienten eine professionelle Zahnreinigung und individuelle Mundhygieneinstruktionen. Bei erneuter Diagnosestellung einer unbehandelten Parodontitis wurde der Patient über die Notwendigkeit einer Therapie aufgeklärt und gebeten seinen Hauszahnarzt aufzusuchen bzw. ein Termin in der Zahnklinik angeboten.

2.9.1 Fragebogen

Der Fragebogen wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit für die Nachuntersuchung entwickelt und bezog sich mit seinen Fragen direkt auf Veränderungen seit dem Klinikaufenthalt. Zum einen lag der Schwerpunkt auf "Lifestyle", in dem das Trink-, Essverhalten, körperliche Aktivität und naturheilkundliche Anwendungen abgefragt wurden. Zum anderen wurden Fragen zur Mundgesundheit gestellt, um alle möglichen zahnärztlichen Interventionen und Änderungen in der Mundhygiene zu dokumentieren. Antworten, die vom Patienten angekreuzt wurden, besaßen einen Punktwert, aus denen am Ende ein Gesamtscore gebildet wurde. Die maximale Punktzahl betrug 20 (Tab. 4).

Tab. 4: Verteilung der Punktwerte

1	Trinkverhalten	1a) Ich achte darauf mehr zu trinken (mind. 1,5 Liter/Tag) 1b) Ich achte darauf weniger zuckerhaltige Getränke zu konsumieren 1c) Ich trinke mehr Obstsäfte 1d) Ich trinke mehr Gemüsesäfte 1e) Keine Veränderung	1 1 1 1 0	max. 4
2	Essverhalten	2a) Ich esse weniger Zwischenmahlzeiten, Snacks (mind. 4 Stunde Pause) 2b) Ich esse abends nicht mehr so spät (spätestens 19 Uhr) 2c) Ich praktiziere eine Art des Fastens, kalorienreduzierten Tag (1x wö.) 2d) Ich esse bewusster, nehme mir Zeit, genieße mehr. 2e) Keine Veränderung	1 1 1 1 0	max. 4
3	Speiseplan	3a) Ich esse mehr Obst und/oder Gemüse 3b) Ich koche selber mehr und esse weniger Fertigprodukte 3c) Ich esse weniger Fleisch 3d) Ich esse weniger Zucker 3e) Keine Veränderung	1 1 1 1 0	max. 4
4	Aktivität	4a) Wie viele Minuten sind sie aktiv am Tag? 15 Minuten 30 Minuten 60 Minuten 180 Minuten Mehr als 180 Minuten	0 1 2 2 3	max. 3
		4b) Wie viele Minuten ist ihr Puls über dem Ruhenniveau wöchentlich? Nie 20 Minuten 45 Minuten 1-2 Stunden 3-4 Stunden 5-6 Stunden 7-8 Stunden (oder mehr)	0 1 1 2 2 3 3	max. 3
5	Naturheilkundliche Anwendungen	5) Wie oft wenden sie naturheilkundliche Verfahren an? täglich 5-6 Mal in der Woche 3-5 Mal in der Woche 1-2 Mal in der Woche 1-2 Mal im Monat Nie	2 2 1 1 0 0	max. 2

Je nach erreichtem Punktwert wurden die Patienten Kategorien zugeordnet:

Kategorie 1	0 - 4	(keine bis geringe Veränderung des Lebensstils)
Kategorie 2	5 -10	(subjektiv mittlere Veränderung des Lebensstils)
Kategorie 3	11-16	(subjektiv deutliche Veränderung des Lebensstils)
Kategorie 4	17-20	(subjektiv erhebliche Veränderung des Lebensstils)

Die Punktsomme der Fragen zum Trink-, Essverhalten und Speiseplan entsprach einer 60-prozentige Gewichtung, wohingegen die Aktivität einen Anteil von 30 % und die naturheilkundlichen Anwendungen 10 % einnahmen. Diese Einteilung wurde frei gewählt.

2.10 Auswertung der klinischen Parameter

Alle erhobenen Daten und die Mittelwerte der Sulkusfluid-Messungen wurden in eine Excel Tabelle (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.12 (180410), Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingegeben. Die Prozentwerte wurden in Excel arcSinus transformiert. Die Antworten des Fragebogens wurden auf der Plattform *soSci-oFb-der onlinefragebogen* (Charité Server (virtuelle Maschine auf der ein Webserver mit folgender Anwendung läuft: naturheilkunde.charite.de/sosci): soSci Survey GmbH, Version 2.4.00, München, Deutschland) digitalisiert und ebenfalls für die Auswertung in Excel tabellarisiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R (R Version 3.4.0 (2017-04-21), RStudio Inc. Version 1.0.143, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) mit den Packages *PerformanceAnalytics*, *psych*, *rio* und *chart.correlation*. Die Graphiken wurden mit dem Programm Prism (Prism 7 for Mac OS X, Version 7.0a (2016-04-02), GraphPad Software, LaJolla, CA, USA) erstellt.

Alle Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test und QQ-Plots auf Normalverteilung untersucht. In der weiteren Analyse wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Für die deskriptive Analyse wurden alle erhobenen Daten ohne Bereinigung genutzt. Der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben wurde verwendet um Anfangsunterschiede in den Geschlechtern zu evaluieren.

Die Poweranalyse wurde mit nQuery (nQuery Advisor®, Version 8.0.0.0, Statistical Solutions Ltd., Farmers Cross, Cork, Ireland) mit den folgenden Parametern Signifikanzniveau alpha 0,05 und einer avisierten Power von 0,8 für einen zweiseitigen abhängigen t-Test durchgeführt. Die Zielgröße BOP ergab eine Fallzahl von 20 Personen, um repräsentativ eine signifikante Reduktion um 10 % bei festgelegter 15 %tiger Varianz belegen zu können.

Die weiterführende Analyse erfolgte nur mit den Daten der MetS Frauen als Hauptzielgruppe. Die Daten der Männer wurden deskriptiv dazu beschrieben. Ihre Stichprobengröße besaß nicht die nötige statistische Power zur Signifikanzaussage. Eine Korrelationsanalyse mit dem zweiseitigen Rangsummentest nach Spearman wurde für die Werte von T1 durchgeführt.

Die Haupthypothese wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben überprüft. Dabei wurden nur die Datenpaare von T1 und T2 sowie T1 und T3 verwendet, die vollständig waren und keine Werte ersetzt. Multiples Testen wurde mittels der

Bonferroni-Korrektur berücksichtigt. Das alpha-Niveau von T3 musste daher auf 2,5 % gesenkt werden.

Es wurde eine prozentuale Reduktion der BOP- und Sulkusfluid-Werte durchgeführt (T1 dividiert durch T2 bzw. T1 dividiert durch T3) und ein dimensionsloser Quotient gebildet mit Hilfe dessen eine Korrelationsanalyse nach Spearman berechnet wurde, um mögliche Zusammenhänge von Fastenzeit, Nüchtern glukosewerten, HBA1c-Wert und des erreichten Punktzahlwertes aus dem Fragebogen zu evaluieren.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Universitätsmedizin Charité (Leiterin: Prof. Dr. Geraldine Rauch, Charitéplatz 1, 10117 Berlin) durchgeführt.

2.11 Darstellung der Ergebnisse

Auf Grund der Analyse mittels nicht parametrischer Tests wurde jeweils der Median als Wert der zentralen Tendenz gewählt und im folgenden Ergebnisteil für alle Parameter angegeben. In Klammern folgt dann der minimale und maximale Wert der Stichprobe. Nur signifikante p-Werte wurden im Text angegeben. Alle erhobenen Daten sind für diese untersuchte Population zutreffend und sollten als Trend und Grundlage zukünftiger Forschung gewertet werden.

3 Ergebnisse

Eine Pilotuntersuchungsreihe evaluierte im Voraus an 15 Patienten, darunter elf Frauen und vier Männer, im Zeitraum von Juni bis Juli 2016 am Immanuel Krankenhaus (IKH) die Auswirkungen des prolongierten Fastens auf Gingiva-Index (GI), Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) und metabolische Parameter. Die Ergebnisse dieses Studienabschnittes werden nicht im folgenden Teil aufgeführt (Flussdiagramm und Datentabellen im Anhang A - D).

In vorliegender Arbeit wurde zur Beantwortung der Nullhypothese der Hauptzielparameter Blutung auf Sondieren (BOP) untersucht. Insgesamt konnten 47 Patienten, 38 Frauen und neun Männer, von August bis November 2016 am IKH rekrutiert werden. Während der Untersuchungsphase kam es zu zwei Drop-Outs. Zur Auswertung stand somit eine Gruppe von 45 Personen, 37 weiblichen und acht männlichen zur Verfügung. Insgesamt wurden die Daten von 28 Frauen und acht Männern ausgewertet, da neun von ihnen nicht den Einschlusskriterien der American Heart Association und des National Heart, Lung and Blood Institutes (AHA/NHLBI) entsprachen.

Werte zu Blutdruck (BD), Körpergewicht (KG), Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang (TU) sowie alle zahnmedizinischen Parameter waren vom ersten Untersuchungstermin (T1) und vom zweiten (T2) vollständig vorhanden. Die Laborparameter lagen nicht von allen Patienten vor. Zum dritten Untersuchungstermin (T3) wurden 20 Patienten, fünf Männer und 15 Frauen erneut einbestellt. Zwei Patientinnen mussten ausgeschlossen werden. Die vollständig vorliegenden Werte von zehn Frauen wurden analysiert (Abb. 3 und 5).

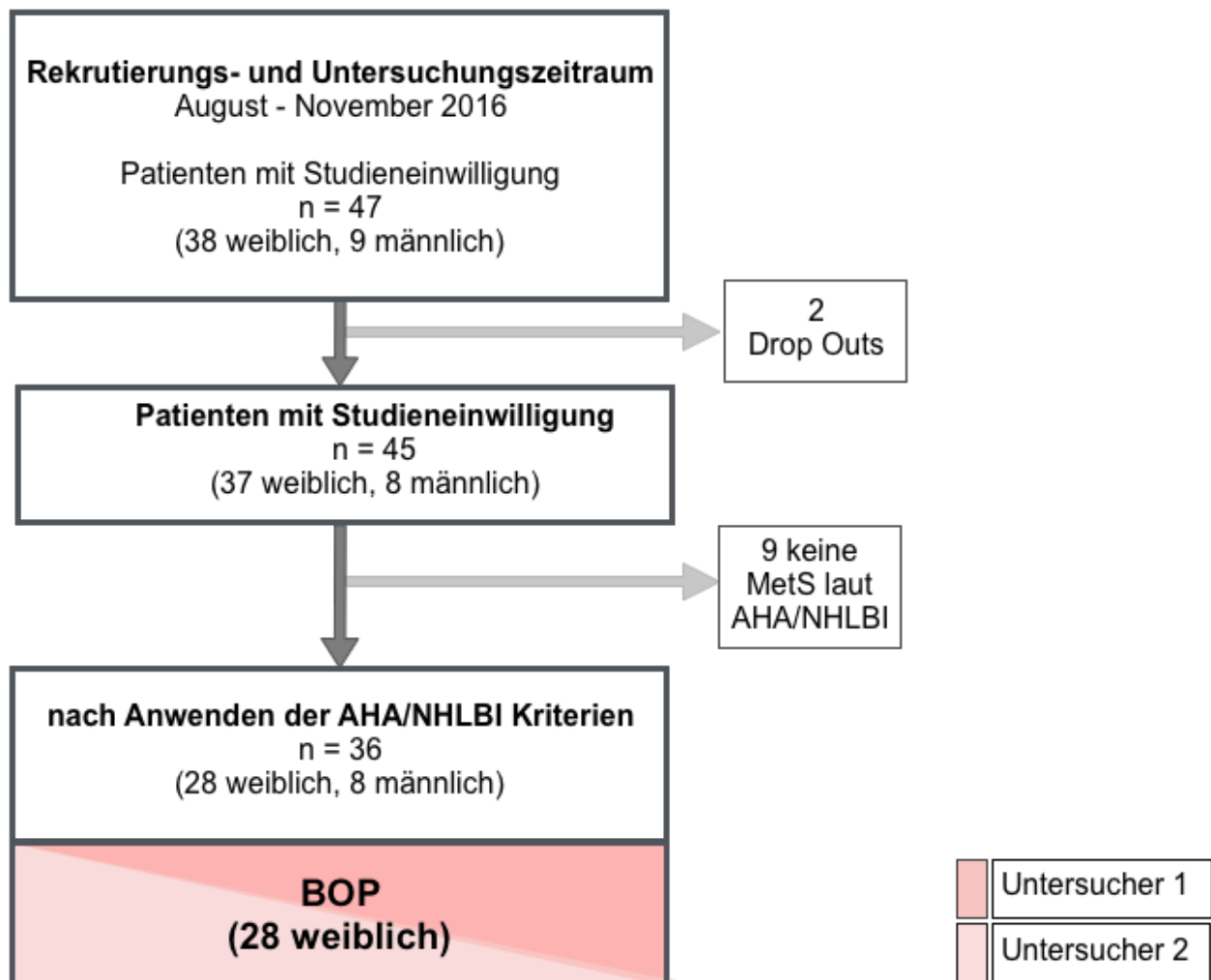


Abb. 3: Flussdiagramm der Zielgröße Blutung auf Sondieren
 IKH – Immanuel Krankenhaus, n – Anzahl, AHA/NHLBI – American Heart Association/
 National Heart, Lung and Blood Institute, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkus-
 flüssigkeitfließrate

3.1 Drop-Outs

Insgesamt unterschrieben 47 Patienten eine Einwilligungserklärung. Nach der ersten Untersuchung brachen eine Patientin und ein Patient die Studie ab, da sie die Messungen als zu unangenehm empfanden.

Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Februar und April 2017 telefonisch kontaktiert und gebeten, erneut in der Zahnklinik für eine Nachuntersuchung vorstellig zu werden. Zwanzig Patienten willigten ein. Fünf Patienten waren nicht mehr erreichbar, sieben Patienten war die Anreise zu weit, da sie nicht aus Berlin stammten, fünf Patienten gaben an, in einem schlechten Allgemeinzustand zu sein und lehnten ein erneutes

Vorstellen daher ab, acht hatten kein Interesse an einer Nachuntersuchung ohne Angabe von Gründen.

3.2 Unerwünschte Ereignisse

Das Fasten wurde von allen gut vertragen. Die möglichen fastenbegleitenden Symptome wie Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Appetit oder Euphorie wurden von den Patienten als nicht relevant eingestuft. Zwei Tage nach der ersten Untersuchung (18.07.2016) wurde eine Patientin auf Grund eines parodontalen Abszesses zu einem Zahnarzt überwiesen und behandelt. Der Abszess stand nicht in Verbindung mit der Untersuchung, sondern war die Folge der schweren Parodontitis (Jepsen et al., 2018). Eine andere Patientin klagte im Verlauf des Fastens (09.10.2016 – 16.10.2016) über Angina Pectoris Beschwerden, wurde überwacht und mit Nitrospray bei Bedarf behandelt. Bei unauffälligem Elektrokardiogramm (EKG), kardialen Enzymen und späterer Abklärung in der Kardiologie konnte kein Hinweis auf eine koronare Herzkrankheit gefunden werden. Anamnestisch war diese Patientin bereits in der Vergangenheit mit ähnlichen Symptomen auffällig gewesen.

3.3 Demographische Tabelle

Alle Daten wurden nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. Die folgenden Prozentangaben beziehen sich auf die Frauen- bzw. Männergesamtgruppengröße mit 28 bzw. acht Personen.

3.3.1 Allgemeine Anamnese

Zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts lag das Alter der Frauen bei 63 Jahren (47 - 76), das der Männer bei 63,5 Jahren (55 - 77). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Zwanzig Frauen gaben an, lebenslang Nichtraucherin zu sein, wohingegen dies nur auf zwei Männer zutraf ($p=0,02$). Acht Frauen und sechs Männer waren ehemalige Raucher und hatten damals mehr als zehn Zigaretten pro Tag konsumiert ($p=0,02$).

Männer und Frauen unterschieden sich weder bezüglich ihrer Anamnese zu Blutdruck, Blutzucker noch Fettstoffwechsel voneinander. Alle Männer und 26 Frauen gaben einen zu hohen Blutdruck an. Zur Behandlung ihres hohen Blutdruckes nahmen 24 Frauen und

sechs Männer ein Medikament ein. Bei Einweisung litten dennoch 26 Frauen und sieben Männer an einer arteriellen Hypertonie laut AHA/NHLBI Kriterien. Von den 24 medikamentös behandelten Frauen waren demnach 23 nicht adäquat eingestellt. Gleiches galt für fünf der sechs behandelten Männer. Bei Einweisung litten 15 Frauen und fünf Männer an einem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Bei fünf Frauen und vier Männern wurde der Blutzucker medikamentös kontrolliert. Laut angelegter Kriterien wiesen 13 Patientinnen und vier Patienten erhöhte Nüchternblutzucker-Spiegel (NGLU) bei Einweisung auf. Bei allen fünf medikamentös behandelten Frauen konnte der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert werden. Gleiches galt für drei der vier mit einem Antidiabetikum therapierten Männer. Siebzehn Frauen und vier Männer wiesen zu hohe Triglyzeride (TRG) auf. Zehn Frauen und drei Männer waren mit zu niedrigen HDL-Cholesterinwerten auffällig. Vier Frauen und drei Männer bekamen eine Medikation mit Lipidsenkern (Tab. 5). Drei von diesen vier Frauen und ein Mann wiesen dennoch zu hohe TRG-Werte auf. Eine ausführliche Liste der eingenommenen Medikamente befindet sich im Anhang H und I.

Tab. 5: Demographische Tabelle - Anamnese

	Frauen		Männer		p
	n (%)	Median (min-max)	n (%)	Median (min-max)	
Alter (Jahre)	28	63 (47-76)	8	63,5 (55-77)	0,689
Nichtraucher lebenslang	20 (71,4)		2 (25)		0,020 *
Nichtraucher >2 Jahre	8 (28,6)		6 (75)		0,020 *
Hypertonie in Anamnese	26 (92,9)		8 (100)		0,472
Antihypertensivum	24 (85,7)		6 (75)		0,498
Hypertonie klinisch	26 (92,9)		7 (87,5)		0,662
Diabetes in Anamnese	15 (53,6)		5 (62,5)		0,675
Antidiabetikum	5 (17,9)		4 (50)		0,072
Nüchternblutzucker >100 mg/dl	13 (46,4)		4 (50)		0,879
Triglyzerid-Level \geq 150 mg/dl	17 (60,7)		4 (50)		0,608
HDL-Level <40/50 mg/dl	10 (35,7)		3 (37,5)		0,945
Lipidsenker	4 (14,3)		3 (37,5)		0,157

n – Anzahl, Mann-Whitney-U Test, * p<0,05

3.3.2 Metabolische Parameter

Das Körpergewicht der Frauen lag bei 89,8 kg (63,1 - 157,3), das der Männer bei 117,2 kg (78,2 - 135,1) ($p=0,04$). Die Frauen hatten einen BMI von 34,95 (27 - 60,3), bei den Männern lag dieser bei 35 (27,4 - 40,3). 17,9 % der Frauen und 25 % der Männer waren bei Aufnahme übergewichtig, 82,1 % der Frauen und 75 % der Männer dagegen adipös. Der Taillenumfang betrug 111 cm (82 - 150) bei den Patientinnen und 122,5 cm (94 - 138) bei den männlichen Patienten.

Der systolische Blutdruck lag bei den Frauen bei 135 mmHg (110 - 175) und bei den Männern bei 140 mmHg (120 - 160). Der diastolische Blutdruck war 80 mmHg (70 - 110) bei den Frauen und 85 mmHg (80 - 100) bei den Männern. Beide Gruppen unterschieden sich nicht voneinander.

Der Nüchtern glukose-Wert lag bei Einweisung der Frauen bei 96,4 mg/dl (66,7 - 309,9) und bei den Männern bei 101,8 mg/dl (84,7 - 200). Auch im HbA1c-Wert zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen mit 5,9 % (2,6 - 8) und den Männern mit 5,6 % (4,5 - 10,8). Die Triglyzeride waren bei den Frauen 163,6 mg/dl (78,8 - 337,8), der Wert der Männer war ähnlich hoch mit 167,6 mg/dl (89,3 - 245).

Bei den Frauen lag der HDL-Wert bei 50,3 mg/dl (38,7 - 77,3) und bei den Männern bei 46,4 mg/dl (30,9 - 58) (Tab. 6).

3.3.3 Entzündungsparameter C-reaktives Protein

Die Frauen wiesen bei Aufnahme einen CRP-Wert von 3,8 mg/l (1 - 14,7) auf. Der Wert der Männer lag bei 2,2 mg/l (1 - 9,2) (Tab. 6). Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tab. 6: Demographische Tabelle - metabolische Parameter und Entzündungsparameter

	Frauen		Männer		p
	n (%)	Median (min-max)	n (%)	Median (min-max)	
KG (kg)	28	89,8 (63,1-157,3)	8	117,2 (78,2-135,1)	0,040 *
BMI	28	34,9 (27-60,3)	8	35,0 (27,4-40,3)	0,481
BMI≥25	5 (18)		2 (25)		0,677
BMI≥30	23 (82)		6 (75)		0,677
TU (cm)	28	111,0 (89-150)	8	122,5 (94-138)	0,469
BD (mmHg)	28	135 (110-175)	8	140 (120-160)	0,404
dia	28	80 (70-110)	8	85 (80-100)	0,183
NGLU (mg/dl)	28	96,4 (66,7-309,9)	8	101,8 (84,7-200)	0,879
HbA1c (%)	28	5,9 (2,6-8)	8	5,6 (4,5-10,8)	0,661
TRG (mg/dl)	27	163,6 (78,8-337,8)	8	167,6 (89,3-245)	0,863
HDL (mg/dl)	25	50,3 (38,7-77,3)	8	46,4 (30,9-58)	0,108
CRP (mg/l)	28	3,8 (1-14,7)	8	2,2 (1-9,2)	0,123

n – Anzahl, KG – Körpergewicht, BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, NGLU – Nüchtern glukose, HbA1c – Hämoglobin A1c, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, Mann-Whitney-U Test, * p<0,05

3.3.4 Allgemein zahnmedizinische Parameter

Die Frauen besaßen 22,5 Zähne (2 - 30), die Männer 26 (11 - 28). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Der Plaqueindex (PI) lag bei den Frauen bei 69,2 % (13,6 - 100) und 75,7 % (42,7 - 94,6) bei den Männern (Tab. 7).

3.3.5 Parodontale Entzündungsparameter

Bei sechs Frauen wurde in mindestens zwei Sextanten ein PSI-Code von drei ermittelt. 22 Frauen und acht Männer wiesen in mindesten einem Quadranten einen PSI-Code von vier auf. Der Blutung auf Sondieren (BOP) Wert der Frauen lag bei 39 % (12,5 - 85,9), der Wert der Männer bei 51,6 % (13,9 - 79,5). Die Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) betrug bei den Frauen 73,9 Periotroneinheiten (PE) (28,3 - 123,8) und bei den Männern 77,8 PE (39 - 119,3). Die beiden Geschlechter unterschieden sich weder hinsichtlich BOP noch SFFR voneinander (Tab. 7).

Tab. 7: Demografische Tabelle - allgemein zahnmedizinische und parodontale Parameter

	Frauen		Männer		<i>p</i>
	n (%)	Median (min-max)	n (%)	Median (min-max)	
Zahnzahl	28	22,5 (2-30)	8	26,0 (11-28)	0,188
PI (%)	28	69,2 (13,6-100)	8	75,7 (42,7-94,6)	0,469
PSI Code 3	6 (21)		0		0,166
PSI Code 4	22 (79)		8 (100)		0,166
BOP (%)	28	39,0 (12,5-85,9)	8	51,6 (13,9-79,5)	0,421
SFFR (PE)	28	73,9 (28,3-123,8)	8	77,8 (39-119,3)	0,634

n – Anzahl, PI – Plaqueindex, PSI – Parodontaler Screening Index, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, Mann-Whitney-U Test

3.3.6 Fastenaufenthalt

Bei allen Patienten lag der Gesamtklinikaufenthalt (inklusive Entlastungstag und Aufbau tage) bei 14 Tagen (Frauen: 12 - 17, Männer 10 - 15). In beiden Gruppen wurde insgesamt acht Tage lang gefastet (Frauen: 4 - 10, Männer: 5 - 10) (Tab. 8).

Tab. 8: Demografische Tabelle - Klinikaufenthalt

	Frauen		Männer		p
	n	Median (min-max)	n	Median (min-max)	
Klinikaufenthalt (Tage)	28	14 (12-17)	8	14 (5-10)	0,187
Fastenzeit (Tage)	28	8 (4-10)	8	8 (5-10)	0,508

n – Anzahl, Mann-Whitney-U Test

Alle Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes eine Ernährungsberatung und Physiotherapie. Fünfundzwanzig Frauen und zwei Männer wurden zusätzlich psychologisch betreut.

Bei vier Frauen und vier Männern wurde das Präparat zur Blutzuckerkontrolle während der ersten Fastentage abgesetzt. Der Blutdruck wurde täglich kontrolliert und die Dosierung des Blutdruckmedikaments individuell angepasst. Bei 13 Patientinnen wurde die Blutdruck-Medikation teilweise oder ganz abgesetzt und/oder der Wirkstoff reduziert. In der Gruppe der Männer wurde bei einem Patienten die Medikation verringert. In absteigender Reihenfolge wurde die Blutdruck-Medikation herabgesetzt: Thiazid-Diuretikum, Schleifendiuretikum, Betablocker. Bei drei Patientinnen wurde die Statin-Medikation abgesetzt bzw. reduziert.

Zwölf Patientinnen und vier Patienten wurden nach Aufnahme zusätzlich Phytotherapeutika verschrieben (Baldurat[®], Rhodiolan[®], Laif[®], Angocin[®], Iberogast[®], Curcufelx[®], Bryophyllum, Litozin[®], Neurium[®], Legalon forte[®], Weihrauchkapseln, Lasea[®], Mukofalk[®]).

Neun Patientinnen und vier Patienten bekamen nach der Bestimmung des Vitamin D Spiegels ein Präparat zur Behandlung. Insgesamt wurden 17 Frauen und sieben Männer mit Vitamin D substituiert. Vier Patientinnen erhielten eine hochdosierte Vitamin C Infusionstherapie (jeweils am Montag, Mittwoch, Freitag durchgeführt: 250 ml Natriumchlorid 0,9 % und Pascorbin[®] mit 7,5 g Ascorbinsäure) (Tab. 9). Eine ausführliche Liste der Therapien und eingenommenen Medikamente befindet sich im Anhang E, H und I.

Tab. 9: Demografische Tabelle - Behandlungen

	Frauen	Männer
	n	n
Physiotherapie	28	8
Ernährungsberatung	28	8
Psycholog. Betreuung	25	2
↓ T2DM Medikation	4	4
↓ BD Medikation	13	1
↓ Lipidmedikation	3	-
+ Phytotherapeutika	12	4
+ Vitamin D	9	4
+ Vitamin C Infusion	4	-

n – Anzahl, ↓ Reduktion/Absetzen der Medikation, + Zusätzliche Gabe der Medikation, T2DM – Diabetes mellitus Typ 2, BD – Blutdruck

3.3.7 Korrelationen zur Ausgangsuntersuchung

Der Hauptzielparameter BOP korrelierte in der Gruppe der Frauen signifikant mit dem Taillenumfang ($p=0,025$) und war assoziiert mit dem Körpergewicht ($p=0,055$) und dem Plaqueindex ($p=0,061$). Das CRP korrelierte signifikant mit dem BMI ($p=0,003$), dem Körpergewicht ($p=0,009$), dem Taillenumfang ($p<0,001$), dem HbA1c ($p=0,009$) und den Triglyzerid-Werten ($p=0,026$). Des Weiteren war CRP mit den Nüchtern glukose-Werten assoziiert ($p=0,064$). Die SFFR zeigte bezüglich des Alters eine signifikante Korrelation ($p=0,023$) (Tab. 10).

Tab. 10: Korrelationen zur Ausgangsuntersuchung

		<i>r</i>	<i>p</i>
BOP	TU	0,42	0,025 *
	KG	0,37	0,055
	BMI	0,35	0,071
	PI	0,36	0,061
SFFR	CRP	0,12	0,545
	TRG	0,33	0,137
	HDL	0,13	0,600
	Alter	0,43	0,023 *
CRP	BMI	0,35	0,067
	KG	0,30	0,126
	TU	0,45	0,015 *
	NGLU	0,42	0,029 *
	HbA1c	0,48	0,009 **
	TRG	0,54	0,008 **

Korrelationen nach Spearman Gruppe der Frauen (n=28) zur Ausgangsuntersuchung, Korrelationskoeffizient *r* entsprechend der Effektstärkeinteilung nach Cohen (1992) *r*=0,1 (schwacher), *r*=0,3 (mittlerer), *r*=0,5 (starker Effekt), ** *p*<0,01, * *p*<0,05, BOP – Blutung auf Sondieren, TU – Taillenumfang, KG – Körpergewicht, BMI – Body-Mass-Index, PI – Plaqueindex, CRP – C-reaktives Protein, HDL – High-density Lipoprotein, HbA1c – Hämoglobin A1c, NGLU – Nüchtern glukose, TRG – Triglyzeride, CRP wurde logarithmiert

3.4 Vergleich der Untersuchungszeitpunkte vor und nach dem Fasten

Im Folgenden wurden ausschließlich die Daten der Frauen für die Analyse verwendet. Die Daten der Männer wurden auf Grund der geringen Fallzahl deskriptiv ausgewertet und können daher mögliche Tendenzen aufzeigen.

3.4.1 Metabolische Parameter

Das Körpergewicht sank in der Gruppe der Frauen von 89,8 kg auf 86,9 kg (59,5 - 149,5) (*p*<0,001), das Gewicht der Männer von 117,2 kg auf 111,3 kg (75,1 - 125,7). Der BMI der Frauen verringerte sich von 34,9 auf 33,6 (25,3 - 57,7) (*p*<0,001), der BMI der Männer von 35 auf 33,4 (26,3 - 37,5). Der Taillenumfang reduzierte sich bei den Frauen von

111 cm auf 107 cm (89 - 144) ($p < 0,001$), bei den Männern von 122,5 cm auf 117,5 cm (91 - 134).

Der systolische Blutdruck fiel bei den Patientinnen von anfänglich 135 mmHg auf 120 mmHg (100 - 140) ($p < 0,001$). Der diastolische Wert verringerte sich ebenfalls von 80 mmHg auf 75 mmHg (60 - 80) ($p < 0,001$). Bei den Männern veränderte sich der systolische Blutdruck-Wert von 140 mmHg auf 125 mmHg (110 - 140) und der diastolische von 85 mmHg auf 70 mmHg (60 - 90) (Tab. 11 und 14).

Tab. 11: Vergleich T1 und T2 - metabolische Parameter der Frauen

	n	T1 Median (min-max)	T2 Median (min-max)	p
KG (kg)	28	89,8 (63,1-157,3)	86,9 (59,5-149,5)	<0,001 ***
BMI	28	34,9 (27-60,3)	33,6 (25,3-57,7)	<0,001 ***
TU (cm)	28	111,0 (89-150)	107,0 (89-144)	<0,001 ***
BD (mmHg)	sys 28	135 (110-175)	120 (100-140)	<0,001 ***
	dia 28	80 (70-110)	75 (60-80)	<0,001 ***

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, KG – Körpergewicht, BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, *** $p < 0,001$, Wilcoxon-Test

Der Nüchtern-glukose-Wert sank bei den Frauen signifikant von 99,1 mg/dl auf 76,6 mg/dl (61,3 - 376,6) ($p < 0,001$). Bei den Männern reduzierte sich dieser von anfänglich 109,9 mg/dl auf 77,5 mg/dl (68,5 - 106,3). Der Triglyzerid-Wert der Frauen lag vor dem Fasten bei 173,7 mg/dl und reduzierte sich signifikant auf 135,2 mg/dl nach dem Fasten (78,8 - 214,4) ($p < 0,001$). Bei den Männern zeigte sich eine Veränderung der Triglyzeride von 186,4 mg/dl zu 108,5 mg/dl (87,5 - 200,4). Das HDL-Cholesterin sank bei den Frauen signifikant von 50,3 mg/dl auf 46,4 mg/dl (30,9 - 61,9) ($p = 0,031$). Bei den Männern verringerte es sich gleichermaßen von 46,6 mg/dl auf 42,5 mg/dl (27,1 - 54,1) (Tab. 12 und 14).

Tab. 12: Vergleich T1 und T2 - Laborparameter der Frauen

	n	T1 Median (min-max)	T2 Media (min-max)	p
NGLU (mg/dl)	26	99,1 (66,7-309,9)	76,6 (61,3-376,6)	<0,001 ***
TRG (mg/dl)	22	173,7 (78,8-337,8)	135,2 (78,8-214,4)	<0,001 ***
HDL (mg/dl)	19	50,3 (38,7-77,3)	46,4 (30,9-61,9)	0,002 **
CRP (mg/l)	26	4,2 (1-14,7)	4,9 (1-22,5)	0,178

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, NGLU – Nüchtern glukose, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, ** p<0,01, *** p<0,001, Wilcoxon-Test, CRP wurde für p-Wert Berechnung logarithmiert

3.4.2 Entzündungsparameter C-reaktives Protein

Der CRP-Wert der Frauen veränderte sich nicht und lag vor dem Fasten bei 4,2 mg/dl und danach bei 4,9 mg/l (1 - 22,5). Bei den Männern wurde ein CRP-Wert von 2,2 mg/l zu T1 und 3,3 mg/l (1 - 8,1) zu T2 gemessen. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (Tab. 12 und 14).

3.4.3 Allgemeine zahnmedizinische Parameter

Bei den Frauen blieb der Plaqueindex unverändert. Vor dem Fasten lag dieser bei 69,2 % und nach dem Fasten bei 69,3 % (10,9 - 100). Ähnliches zeigte sich auch in der Gruppe der Männer mit 75,7 % vor und 73,1 % nach dem Fasten (Tab. 13, 14, Abb. 4).

3.4.4 Parodontale Entzündungsparameter

Alle parodontalen Entzündungsparameter reduzierten sich zwischen T1 und T2 signifikant in der Gruppe der Frauen. Der BOP-Index verringerte sich von 39 % auf 33,1 % (p<0,001). Die SFFR sank von 73,9 PE auf 59,3 PE (p=0,021) (Tab. 13). In der Gruppe der Männer veränderte sich der BOP-Index von T1 51,6 % zu 32,5 % und die SFFR von 77,8 PE zu 40,3 PE (Tab. 14).

Der Delta-BOP-Wert (BOP T2 - BOP T1) der Frauen lag bei -9,5 % (-36,9 - 12,5), der Wert der Männer bei -15,4 % (-38 - 3,1). Delta-SFFR (SFFR T2 - SFFR T1) war bei den Frauen -10,1 PE (-75,5 - 74,8) und bei den Männern -38,3 PE (-87 - 9,3) groß (Tab. 13, 14, Abb. 4).

Tab. 13: Vergleich T1 und T2 - parodontale Parameter der Frauen

	n	T1 Median (min-max)	T2 Median (min-max)	<i>p</i>
BOP (%)	28	39,0 (12,5-85,9)	33,1 (0-76,6)	<0,001 ***
Delta-BOP		-9,5 (-36,9-12,5)		
SFFR (PE)	28	73,9 (28,3-123,8)	59,3 (25-135,3)	0,021 *
Delta-SFFR		-10,1 (-75,5-74,8)		
PI (%)	28	69,2 (13,6-100)	69,3 (10,9-100)	0,446

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, PI – Plaqueindex, *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$, BOP und PI wurden für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, Wilcoxon-Test

Tab. 14: Vergleich T1 und T2 - alle Parameter der Männer

	n	T1 Median (min-max)	T2 Median (min-max)	<i>p</i>
KG (kg)	8	117,2 (78,2-135,1)	111,3 (75,1-125,7)	0,008 **
BMI	8	35,0 (27,4-40,3)	33,4 (26,3-37,5)	0,008 **
TU (cm)	8	122,5 (94-138)	117,5 (91-134)	0,013 *
BD (mmHg) sys	8	140 (120-160)	125 (110-140)	0,021 *
dia	8	85 (80-100)	70 (60-90)	0,021 *
NGLU (mg/dl)	7	109,9 (84,7-200)	77,5 (68,5-106,3)	0,016 *
TRG (mg/dl)	7	186,4 (89,3-245)	108,5 (87,5-200,4)	0,3
HDL (mg/dl)	7	46,6 (30,9-58)	42,5 (27,1-54,1)	0,031 *
CRP (mg/l)	8	2,2 (1-9,2)	3,3 (1-8,1)	0,205
BOP (%)	8	51,6 (13,9-79,5)	32,5 (15,9-48,2)	0,11
Delta-BOP		-15,4 (-38-3,1)		
SFFR (PE)	8	77,8 (39-119,3)	40,3 (20-70,8)	0,016 *
Delta-SFFR		-38,3 (-87-9,3)		
PI (%)	8	75,7 (42,7-94,6)	73,1 (30,6-90,4)	0,742

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, KG – Körpergewicht; BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, NGLU – Nüchtern glukose, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, PI – Plaqueindex, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, BOP und PI wurden für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, CRP logarithmiert, Wilcoxon-Test

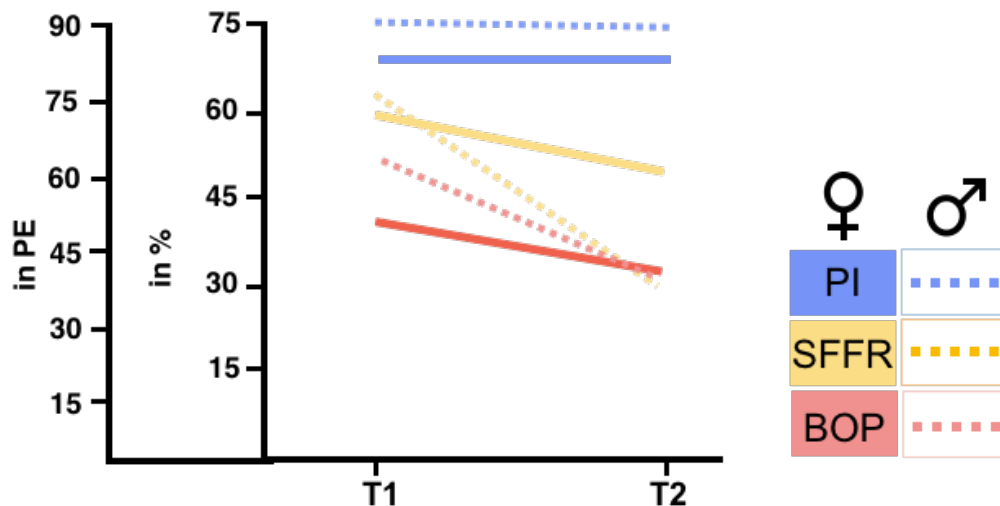


Abb. 4: Vergleich der zu T1 und T2 gemessenen Parameter PI, SFFR und BOP von Frauen (n=28) und Männern (n=8)
T1 – erster Termin, T2 – zweiter Termin, PI – Plaqueindex, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, BOP – Blutung auf Sondieren, Angabe des Median, PE – Periotroneinheiten

3.4.5 Gruppenkorrelationsanalyse parodontaler Entzündungsparameter

Es wurde getestet, welche Größen mit der Reduktion der Blutung korrelieren könnten. Dazu wurde ein dimensionsloser Quotient aus T1 und T2 Daten gebildet (QuotBOP). Die Fastenzeit wies eine mittlere Effektstärke ($r=0,36$) und einen Trend in Richtung Signifikanz auf ($p=0,062$). Je länger gefastet wurde, desto größer war scheinbar die Blutungsreduktion. Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,049$) und eine mittlere Effektstärke ($r=0,37$) bestand zwischen den NGLU-Werten, die vor dem Fasten gemessen wurden und QuotBOP. Kein Zusammenhang zeigte sich zwischen den HbA1c-Ausgangswerten und QuotBOP, jedoch eine mittlere Effektstärke ($r=0,3$). QuotBOP und QuotNGLU (Quotient aus T1 und T2 Nüchtern glukose-Werten) korrelierten mit einem Trend in Richtung Signifikanz ($p=0,054$) und einem mittleren Effekt ($r=0,38$). Vitamin C Infusionen hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Hauptzielparameter (Tab. 15).

Tab. 15: Korrelationen des Hauptzielparameters Bluten auf Sondieren

T1:T2		<i>r</i>	<i>p</i>
QuotBOP	Fastenzeit	0,36	0,062
BOP	HbA1c T1	0,30	0,131
BOP	NGLU T1	0,37	0,049 *
BOP	QuotNGLU	0,38	0,054
BOP	QuotKG	0,40	0,04 *
BOP	QuotTU	-0,24	0,23
BOP	VitC	0,15	0,44

Korrelationsanalyse nach Spearman (n=28), Quot – Quotient aus T1 und T2 Werten, BOP – Blutung auf Sondieren, NGLU – Nüchtern glukose, KG – Körpergewicht, TU – Taillenumfang, VitC – Vitamin C, Korrelationskoeffizient *r* entsprechend der Effektstärkeinteilung nach Cohen (1992): *r* =0,1 (schwacher), *r*=0,3 (mittlerer), *r*=0,5 (starker Effekt), * *p*<0,05

3.5 Nachuntersuchung

Zur Nachuntersuchung konnten insgesamt 20 Patienten, darunter 15 Frauen und fünf Männer erneut einbestellt werden. Von den 15 Patientinnen litten bei Erstaufnahme und Anlegen der AHA/NHLBI Kriterien nur zwölf an einem metabolischen Syndrom. Daher wurden drei Frauen von der Datenanalyse exkludiert. Zwei weitere mussten ausgeschlossen werden, da bei ihnen nach dem Klinikaufenthalt eine Parodontistherapie durchgeführt wurde. Die folgende statistische Auswertung bezieht sich auf die Daten von zehn Frauen (Abb. 5). Alle angegebenen p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Werte zu den Zeitpunkten T1 und T3. Die Daten der Männer werden deskriptiv im folgenden Teil beschrieben.

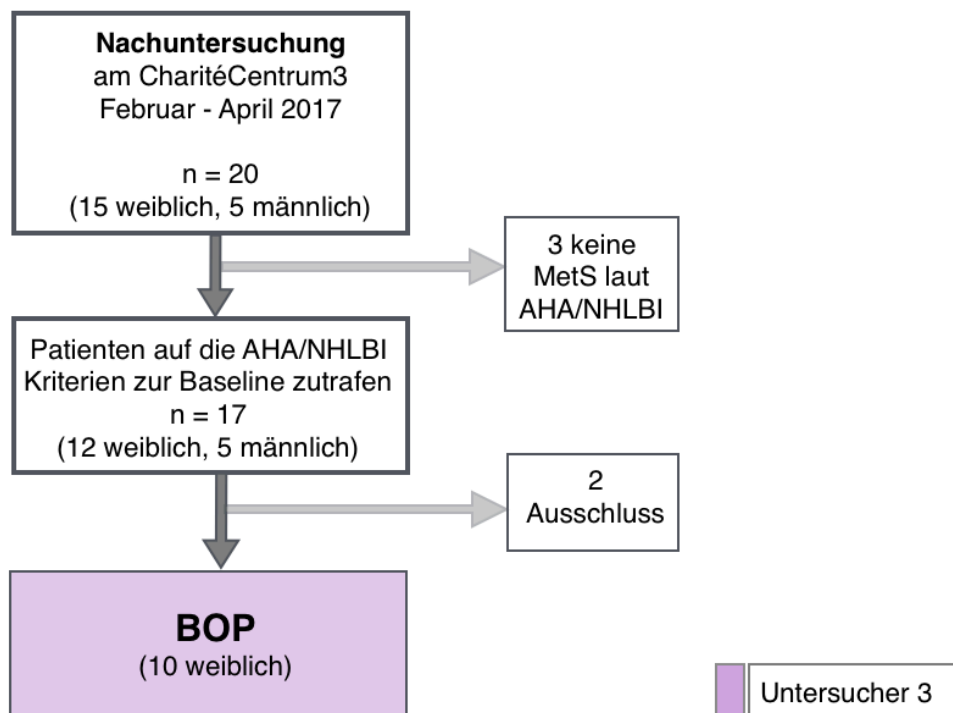


Abb. 5: Flussdiagramm Zielgröße Blutung auf Sondieren zur Nachuntersuchung
n – Anzahl, AHA/NHLBI – American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate

3.5.1 Zeitraum der Nachuntersuchung

Die zehn Frauen wurden nach 141,5 Tagen (104 - 233), die Männer nach 111 Tagen (92 - 244) erneut untersucht (Tab. 16).

Tab. 16: Zeitraum der Nachuntersuchung

	Frauen		Männer		p
	n	Median (min-max)	n	Median (min-max)	
Tage bis zur Nachuntersuchung	10	141,5 (104-233)	5	111 (92-244)	0,254

n – Anzahl, Wilcoxon-Test

3.5.2 Allgemeine Anamnese

Die Raucheranamnese der Patienten blieb unverändert. Acht Frauen und 1 Mann waren lebenslang Nichtraucher. Zwei Frauen und vier Männer zählten zu den ehemaligen Rauchern. Drei Patientinnen wurde nach dem Klinikaufenthalt Antibiotikum verschrieben, dazu zählten Azithromycin, Clarithromycin, Amoxicillin, Ciclosporin und Moxifloxacin. Die Einnahme lag jedoch mindestens sechs Wochen zurück.

Drei Frauen und ein Mann konnten die Medikation zur Blutzuckerkontrolle, die nach dem Fasten neu eingestellt wurde, beibehalten. Zwei Männer nahmen das in der Klinik verschriebene Baldurat weiterhin ein.

Eine Patientin nahm zusätzlich Folsäure, Heilerde und Eisentabletten ein, eine anderer griff nun regelmäßig auf die pflanzlichen Präparate Rhodiolan und Keltican zurück. Eine Patientin gab an, mit Methotrexat-Injektionen behandelt zu werden. Eine weitere konnte den zuvor eingenommenen Protonenpumpenhemmer absetzen, eine andere die Schmerzmedikation mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum beenden. Ein Patient setzte die in der Klinik begonnene Einnahme von Vitamin B12 und Folsäure fort. Eine ausführliche Liste der eingenommenen Medikamente befindet sich im Anhang H und I.

3.5.3 Metabolische Parameter

Die Frauen wogen 89,7 kg vor und 86,3 kg direkt nach dem Fasten. Zur Nachkontrolle waren es 86,7 kg (59,9 - 114,3). Die Gewichtsveränderung war signifikant ($p=0,027$). Die Männer wogen 117,8 kg vor, 112,3 kg nach dem Fasten und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle 117,6 kg (73 - 125,3). Der BMI der Frauen lag zu Anfang bei 33,8 und nach dem Fasten bei 32,6. Zur Nachkontrolle waren es 33 (26,6 - 42,3). Diese Werte

unterschieden sich signifikant voneinander ($p=0,027$). Der BMI der Männer war zu Beginn des Fastens 32,9, danach 31,1 und zur Nachuntersuchung 31,2 (25,6 - 37,4). Der Taillenumfang maß bei den Frauen anfangs 108 cm, nach dem Fasten 104,5 cm und an T3 105 cm (91 - 126). Diese Reduktion wies einen Trend in Richtung Signifikanz auf ($p=0,052$). Der Taillenumfang der Männer veränderte sich während der Fastenzeit von 122 cm auf 117 cm und lag zur Nachkontrolle auf dem Niveau vor dem Klinikaufenthalt bei 122 cm (91 - 131).

Der systolische Blutdruck der Patientinnen lag bei 135 mmHg vor, 120 mmHg nach dem Fasten und bei 146 mmHg (114 - 160) zur Nachuntersuchung. Der diastolische Blutdruck veränderte sich von 80 mmHg (T1), zu 77,5 mmHg (T2), auf 85,5 mmHg (74 - 100) zu T3. Der Blutdruckanstieg sowohl systolisch, als auch diastolisch war nicht signifikant. Der systolische Blutdruck der Männer veränderte sich von 140 mmHg zur Ausgangsmessung, 130 mmHg nach dem Fasten und 150 mmHg (140 - 160) zur Nachkontrolle. Der diastolische BD lag zu Anfang bei 80 mmHg, 70 mmHg zur zweiten Messung und bei 89 mmHg (80 - 110) zur dritten Messung.

Die Nüchtern glukose konnte nicht bestimmt werden, da es für die Patienten nicht möglich war, bereits früh am Morgen, vor ihrer ersten Mahlzeit, zur zahnärztlichen Untersuchung in die Klinik zu kommen. Daher wurde der HbA1c-Wert erneut bestimmt. Der Ausgangswert der Frauen lag bei 5,3 %, an T3 wurde 5,6 % (5 - 6,2) gemessen. Dieser Unterschied zeigt einen Trend in Richtung Signifikanz ($p=0,056$). Bei den Männern lag der Wert zur ersten Untersuchung bei 5,6 % und zur Nachuntersuchung bei 5,9 % (5,1 - 8,5). Die Triglyzerid-Werte der Frauen veränderten sich von 162,8 mg/dl (T1), zu 124,3 mg/dl (T2) und waren zur Nachuntersuchung auf einem Niveau von 227 mg/dl (118 - 399). Auch dieser Unterschied zeigt einen Trend zur Signifikanz ($p=0,055$). In der Gruppe der Männer veränderten sich die TRG von 147 mg/dl (T1), zu 91,9 mg/dl (T2) und lagen bei der Nachkontrolle bei 153 mg/dl (75 - 299). Das HDL-Cholesterin der Frauen veränderte sich während der Fastenzeit von 54,1 mg/dl zu 46,4 mg/dl und lag während der Nachkontrolle bei 59,5 mg/dl (38 - 83). Bei den Männern lag der HDL-Wert bei 46,4 mg/dl vor, 42,5 mg/dl nach dem Fasten und war zum Zeitpunkt von T3 48 mg/dl (26 - 60) hoch (Tab. 17 und 18).

Tab. 17: Vergleich T1 und T3: metabolische und Entzündungsparameter der Frauen

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
	n	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 p
KG (kg)	10	89,7 (63,1-120,3)	86,3 (59,5-115,2)	86,7 (59,9-114,3)	0,027
BMI	10	33,8 (28-44,2)	32,6 (26,4-42,3)	33 (26,6-42,3)	0,027
TU (cm)	10	108 (92-130)	104,5 (92-124)	105 (91-126)	0,052
sys	10	135 (120-150)	120 (110-140)	146 (114-160)	0,646
BD (mmHg) dia	10	80 (70-90)	77,5 (70-80)	85,5 (76-100)	0,082
HbA1c (%)	10	5,3 (2,6-6,3)	- -	5,6 (5-6,2)	0,056
TRG (mg/dl)	9	162,8 (98-216,1)	124,3 (78,8-153,1)	227 (118-399)	0,055
HDL (mg/dl)	8	54,1 (38,7-77,3)	46,4 (30,9-61,9)	59,5 (38-83)	1,000
CRP (mg/l)	10	2,5 (1-11,2)	2,8 (1-8,4)	1,7 (1-1,6)	0,183

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, T3 – Nachuntersuchung, n – Anzahl, KG – Körpergewicht; BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, HbA1c – Hämoglobin 1c, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, CRP wurde für p-Wert Berechnung logarithmiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3

Tab. 18: Vergleich T1 und T3: metabolische und Entzündungsparameter der Männer

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
	n	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 p
KG (kg)	5	117,8 (78,2-123,7)	112,3 (75,1-117,1)	117,6 (73-125,3)	0,813
BMI	5	32,9 (27,4-36,5)	31,1 (26,3-33,9)	31,2 (25,6-37,4)	0,584
TU (cm)	5	122 (94-123)	117 (91-120)	122 (91-131)	1,000
sys	5	140 (130-160)	130 (110-140)	150 (140-160)	0,789
BD (mmHg) dia	5	80 (80-100)	70 (60-90)	89 (80-110)	0,181
HbA1c (%)	5	5,6 (4,5-8,2)	- -	5,9 (5,1-8,5)	0,416
TRG (mg/dl)	5	147 (89,3-196,9)	91,9 (87,5-200,4)	153 (75-299)	0,312
HDL (mg/dl)	5	46,4 (30,9-6)	42,5 (27,1-54,1)	48,0 (26-60)	1,000
CRP (mg/l)	5	1,7 (1-2,5)	2,4 (1-4,8)	1 (1-17,4)	0,855

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, T3 – Nachuntersuchung, n – Anzahl, KG – Körpergewicht; BMI – Body-Mass-Index, TU - Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, HbA1c – Hämoglobin 1c, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, CRP wurde für p-Wert Berechnung logarithmiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3

3.5.4 Entzündungsparameter C-reaktives Protein

Der CRP-Wert der Frauen war bei Aufnahme 2,5 mg/l, nach dem Fastenaufenthalt 2,8 mg/l und lag am Tag der Nachkontrolle bei 1,7 mg/l (1 - 6,4). Gleichmaßen veränderte sich das CRP der Männer. Zu Anfang wurde ein Wert von 1,7 mg/l gemessen, nach dem Fasten waren es 2,4 mg/l und zur Nachkontrolle 1 mg/l (1 - 17,4) (Tab. 17, 18 und Abb. 6 D).

3.5.5 Allgemeine zahnmedizinische Parameter

Die Gruppe der Frauen hatte zu allen Untersuchungsterminen eine Zahnzahl von 25 (9 - 30). Der Plaqueindex blieb unverändert und lag vor dem Fasten bei 78,7 %, danach bei 61,8 % und zur Nachuntersuchung bei 57,9 % (28,9 - 100). Die Zahnzahl der Männer blieb ebenfalls unverändert mit 26 Zähnen (23 - 27). Der Plaqueindex war 65,7 % vor und 73,2 % nach dem Fasten und lag bei 70,7 % (54,2 - 76) zur Nachuntersuchung (Tab. 19, 20, Abb. 6 C und Abb. 7).

Tab. 19: Vergleich T1 mit T3: allgemein zahnmedizinische Parameter der Frauen

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
	n	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 p
Zahnzahl	10	25 (9-30)	25 (9-30)	25 (9-30)	-
PI (%)	10	78,7 (35,6-100)	61,8 (10,9-100)	57,9 (28,9-100)	0,108

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, T3 – Nachuntersuchung, n – Anzahl
PI – Plaqueindex, PI für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3

Tab. 20: Vergleich T1 mit T3: allgemein zahnmedizinische Parameter der Männer

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
	n	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 p
Zahnzahl	5	26 (23-27)	26 (23-27)	26 (23-27)	-
PI (%)	5	65,7 (42,7-94,6)	73,2 (67,7-90,4)	70,7 (54,2-76)	1

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, T3 – Nachuntersuchung, n – Anzahl
PI – Plaqueindex, PI für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3

3.5.6 Parodontale Entzündungsparameter

Neun von zehn Frauen wiesen bei Erstuntersuchung mindestens einen PSI Code von vier in den Sextanten auf. Bei einer Patientin wurde in mehr als zwei Sextanten der Code

drei erhoben. Diese Befunde blieben nach dem Fasten unverändert. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde bei sechs Frauen ein PSI Code von maximal drei und bei vier Frauen der Code vier ermittelt ($p=0,025$). Der BOP-Wert der Frauen reduzierte sich signifikant von 37,2 % vor, auf 30,2 % nach dem Fasten und lag bei der dritten Messung bei 21,9 % (14,5 - 47,2) ($p=0,009$) an. Die SFFR sank signifikant von anfänglich 73,9 PE beim ersten Termin auf 65,4 PE nach dem Fasten, bis auf 43,6 PE (24,8 - 73) ($p=0,009$) zum Zeitpunkt der Nachkontrolle (Tab. 21, Abb. 6 A, B und Abb. 7).

In der Gruppe der Männer blieb die Verteilung des PSI Codes unverändert zur Ausgangsmessung. Bei allen Patienten wurde mindestens einmal einen Code vier erhoben (Tab. 22). Bei den Männern lag der BOP-Wert vor dem Fasten bei 45,7 %, nach dem Fasten bei 45,2 % und zur Nachkontrolle bei 37,3 % (21,3 - 44,2). Die SFFR veränderte sich von anfänglich 94 PE zu 38 PE nach dem Fasten und lag zum Zeitpunkt der Nachkontrolle bei 51 % (35,5 - 74,8) (Tab. 22 und Abb. 7).

Tab. 21: Vergleich T1 mit T3: parodontale Entzündungsparameter der Frauen

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
n		Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 p
BOP (%)	10	37,2 (18,3-79,8)	30,2 (9,6-50)	21,9 (14,5-47,2)	0,009 **
SFFR (PE)	10	73,9 (62-109,5)	65,4 (29-93,5)	43,6 (26,8-73)	0,009 **
PSI Code 3	n	1	1	6	0,025
PSI Code 4	n	9	9	4	

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, PSI – Periodontal Screening Index (Angegeben ist die Anzahl der Personen), BOP für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3, ** $p<0,01$

Tab. 22: Vergleich T1 mit T3: parodontale Entzündungsparameter der Männer

		T1	T2	T3	$\alpha = 2,5 \%$
	n	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	T3-T1 <i>p</i>
BOP (%)	5	45,7 (13,9-62,5)	45,2 (16,7-46,7)	37,3 (21,3-44,2)	0,812
SFFR (PE)	5	94,0 (39-119,3)	38,0 (20-70,8)	51,0 (35,5-74,8)	0,312
PSI Code 3	n	0	0	0	
PSI Code 4	n	5	5	5	-

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, PSI – Periodontal Screening Index (Angegeben ist die Anzahl der Personen), BOP für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3

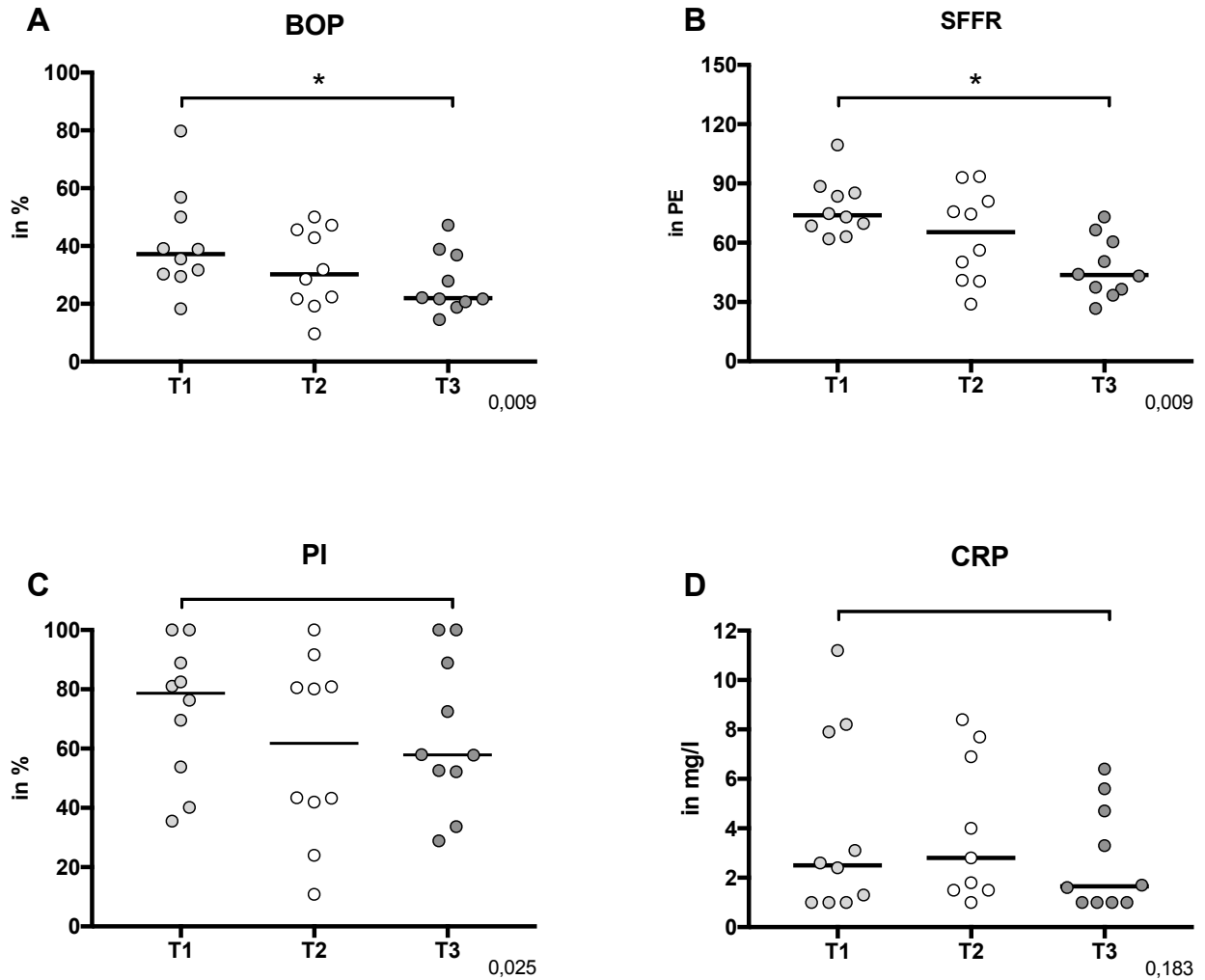


Abb. 6 (A - D): Darstellung der Verteilung der Einzelmessungen von BOP, SFFR, PI, CRP für T1, T2 und T3 in der Gruppe der Frauen (n=10) horizontaler Balken entspricht Angabe des Median, rechts unten ist der p-Wert angegeben, BOP, PI für p-Wert Berechnung arcSinus transformiert, CRP logarithmiert, verwendet wurde Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur für die Daten von T1 und T3, * $p < 0,025$, BOP und SFFR zeigen Signifikanz ($p = 0,009$), PI und CRP zeigen keine Signifikanz, T1 – vor dem Fasten, T2 – nach dem Fasten, T3 – zur Nachuntersuchung, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten, PI – Plaqueindex, , CRP – C-reaktives Protein

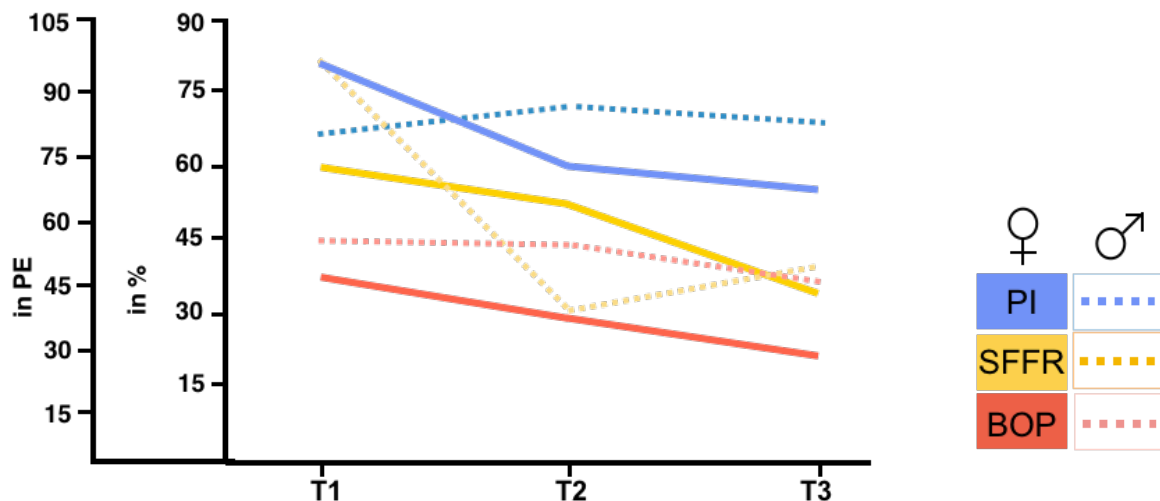


Abb. 7: Vergleich der zu T1, T2 und T3 gemessenen Parameter PI, SFFR und BOP von Frauen (n=10) und Männern (n=5)
 T1 – vor dem Fasten, T2 – nach dem Fasten, T3 – zur Nachuntersuchung, PI – Plaqueindex, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, BOP – Blutung auf Sondieren, Angabe des Median, PE – Periotroneinheiten

3.5.7 Gruppenkorrelationsanalyse parodontaler Entzündungsparameter

Für die Korrelationsanalyse wurden dimensionslose Quotienten aus den T1 und T3 Daten des Hauptzielparameters BOP, den HbA1c-Werten und des Taillenumfangs gebildet. Der HbA1c-Quotient korrelierte nicht mit dem BOP-Quotienten, jedoch zeigte sich eine mittlere Effektstärke ($r=0,3$). Der Quotient des Taillenumfangs zeigte einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,027$) und einen starken Effekt ($r=0,71$) mit dem BOP-Quotienten. Zahnbehandlungen (Zahnreinigungen, Füllungstherapie, Prothesenkorrektur), die nach dem Klinikaufenthalt stattfanden, schienen keinen Effekt auf den BOP-Quotienten zu haben (Tab. 23).

Tab. 23: Korrelationen des Hauptzielparameters QuotBOP (T1:T3)

T1:T3	<i>r</i>	<i>p</i>
QuotBOP QuotHbA1c	0,30	0,403
QuotTU	0,71	0,027 *
Zahnbehandlungen	0,19	0,599

Korrelationen nach Spearman, Quot – Quotient aus T1 und T3 Werten, BOP – Blutung auf Sondieren, HbA1c – Hämoglobin A1c, TU – Taillenumfang, Korrelationskoeffizient *r* entsprechend der Effektstärkeinteilung nach Cohen (1992): $r=0,1$ (schwacher), $r=0,3$ (mittlerer), $r=0,5$ (starker Effekt), * $p<0,05$

3.6 Fragebogen

Im Folgenden wurden die Fragebögen von zehn Patientinnen und fünf Patienten ausgewertet.

3.6.1 Fragen zum Lebensstil

Sieben von zehn Frauen und vier von fünf Männern gaben an, ihr Trinkverhalten seit dem Klinikaufenthalt geändert zu haben. Dazu zählten die Trinkmenge pro Tag, weniger Zuckerzusätze in den Getränken, zusätzlicher Konsum von Gemüse- und/oder Obstsaften. Alle Frauen und vier von fünf Männern gaben an, etwas in ihrem Essverhalten verändert zu haben. Sechs dieser Frauen integrierten einen kalorie-reduzierten Tag, Fastentag oder praktizierten eine andere Form der Essensreduktion in unterschiedlichen zeitlichen Intervallen, wohingegen die Männer nichts dergleichen einführten. Alle Männer gaben an, bewusster zu essen.

Acht von zehn Frauen und drei von fünf Männern gaben an, ihren Speiseplan nach dem Aufenthalt im Immanuel Krankenhaus geändert zu haben. Mögliche Änderungen bestanden in der vermehrten täglichen Aufnahme von Obst und Gemüse, dem Verzehr von weniger Fertigprodukten und häufigerem selbst Zubereiten von Mahlzeiten aus frischen Produkten, dem reduzierten Konsum von Fleisch und dem Vermeiden von Zucker.

Sechs der zehn Frauen und drei Männer gaben an, mehr Bewegung in ihren Alltag integriert zu haben. Sechs Frauen und zwei der Männer hatten naturheilkundliche Anwendungen in ihren Alltag integriert. Dazu zählten kalte Güsse, Leber- und Eukalyptuswickel, Trockenbürsten, Atemübungen und physiotherapeutische Anwendungen, Quigong aber auch Gewürze und pflanzliche Produkte wie Curcuma, Kardamom und Rosenwurz. Vier Frauen wendeten das angegebene Mittel täglich bzw. fünf- bis sechsmal in der Woche an. Hierbei handelte es sich vorrangig um kalte Güsse, Wickel, Trockenbürsten und diverse Gewürze.

Um die Veränderungen im Lebensstil zu quantifizieren, wurde ein Score errechnet und daraus vier Kategorien gebildet. Sieben Frauen und ein Mann wurden der dritten Kategorie zugeordnet, welche für eine deutliche Veränderung im Lebensstil steht. Eine Frau wurde der vierten Kategorie, eine Frau und drei Männer der zweiten und eine Frau und ein Mann wurden der ersten Kategorie zugeordnet (Tab. 24).

3.6.2 Fragen zu zahnärztlicher Intervention und persönlicher Mundhygiene

Sieben von zehn Frauen und vier der fünf Männer waren in zahnärztlicher Behandlung. Es wurden sechs Zahnreinigungen bei der Hauptzielgruppe durchgeführt, die alle mindestens zwei Monate zurücklagen. Zwei Patientinnen bekamen eine neue Zahnfüllung, bei zwei anderen musste die Zahnprothese korrigiert werden. Drei Patientinnen gaben an, etwas in ihrer Mundhygiene verändert zu haben (häufiger, gründlicher, neue Hilfsmittel) und vier sprachen von einer subjektiven Verbesserung, keine von einer Verschlechterung der oralen Situation. Bei den Männern wurden drei Zahnreinigungen und eine Füllungstherapie nach dem Klinikaufenthalt durchgeführt. Drei Männer gaben an etwas in ihrer Mundhygiene verändert zu haben (häufiger, gründlicher, neue Hilfsmittel). Keiner der Männer gaben eine subjektive Verbesserung bzw. Verschlechterung der oralen Situation an (Tab. 24).

Obwohl alle Patienten über ihre Erkrankung aufgeklärt und gebeten wurden, sich nach dem Klinikaufenthalt in zahnärztliche Behandlung zu begeben, wurde nur bei zwei Patientinnen eine Parodontitistherapie durchgeführt. Diese beiden wurden von der statistischen Auswertung exkludiert.

Tab. 24: Auswertung Fragebogen

	Frauen n	Männer n
Veränderung in:		
Trinkverhalten	7	4
Essverhalten	10	4
Einführung Fasten	6	-
Speiseplan	8	3
Bewegung	6	3
naturheilkundliche Anwendungen	6	2
4. Kategorie (17-20)	1	-
3. Kategorie (11-16)	7	1
2. Kategorie (5-10)	1	3
1. Kategorie (0-4)	1	1
Zahnärztliche Behandlungen	7	4
Veränderte Mundhygiene	3	3
subjektiv verbesserte orale Situation	4	-

n – Anzahl

3.6.3 Hauptzielparameter und Fragebogen-Punktwert

Es wurde ein dimensionsloser Quotient aus den T1 und den T3 BOP-Werten gebildet und dieser in Verbindung mit der erreichten Punktzahl aus dem Fragebogen gebracht. Die Blutungsreduktion BOP (T1:T3) korrelierte signifikant mit den erreichten Punktzahlwerten ($p=0,036$). Dieser Zusammenhang wies zudem einen starken Effekt auf ($r=0,66$) (Abb. 8). Mit steigender Punktzahl wurde die Reduktion der Blutung umfassender – die Blutung nahm demnach in Abhängigkeit der Lifestyleveränderung ab.

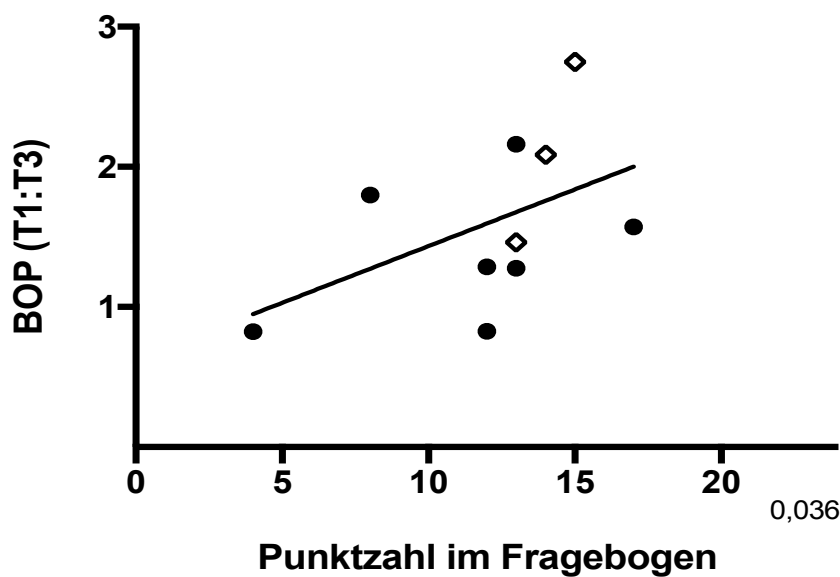


Abb. 8: Graphische Darstellung Korrelationsanalyse nach Spearman aus Punktzahlwerten des Fragebogens und BOP-Quotienten (T1:T3), mit $n=10$ und einfacher linearer Regressionsgeraden rechts unten ist der p -Wert angegeben, weiße Rauten stellen Patienten dar, die nicht mehr an einem metabolischen Syndrom leiden laut mod. AHA/NHLBI Kriterien, signifikanter Zusammenhang mit $p=0,036$ und Effektstärke $r=0,66$

Zusammen mit den klinischen Befunden von T3 und den Laborwerten konnten die MetS Kriterien erneut überprüft werden. Da die NGLU-Werte nicht verfügbar waren, wurde stattdessen der HbA1c-Wert verwendet. Auf drei Patientinnen trafen die Kriterien nun nicht mehr zu, die Anzahl der aktuellen MetS Diagnosen verringerte sich somit auf sieben (Abb. 8). Bei den Männern dagegen blieben alle MetS Diagnosen bestehen.

4 Diskussion

Parodontitis zählt zu den chronisch nicht übertragbaren Erkrankungen und ist weltweit die 6. häufigste entzündliche Erkrankung des Menschen (Kassebaum et al., 2014). Die Genese ist multifaktoriell und entsteht auf der Grundlage einer Dysbalance zwischen Immunantwort und pathogenen oralen Biofilm (Papapanou et al., 2018).

Bekannt ist, dass Parodontitis in Beziehung mit anderen systemischen Erkrankungen wie kardio-vaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) steht. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit metabolischen Syndrom (MetS) häufiger an einer Parodontitis leiden (D'Aiuto et al., 2008, Li et al., 2009, Morita et al., 2010, Watanabe and Cho, 2014). In der Summe führen die einzelnen Clustererkrankungen des MetS zu einem subklinischen Entzündungszustand (Grundy et al., 2005). Auch bei der Parodontitis ist eine systemische Entzündung nachweisbar (Loos, 2005, Nesse et al., 2008). Inwiefern beide Erkrankungen sich jedoch beeinflussen, ist noch nicht ausreichend geklärt und die therapeutischen Mittel daher limitiert.

Fasten wird in der Medizin wegen des anti-inflammatorischen und stoffwechselregulierenden Effekts als therapeutische Intervention angewandt (Michalsen and Li, 2013). Empirische und Beobachtungsstudien konnten einen positiven Effekt des modifizierten prolongierten Fastens für das MetS belegen (Li et al., 2013).

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, den Effekt des prolongierten multimodalen Fastens auf parodontale Entzündungsparameter bei Patienten mit MetS zu untersuchen. Alle 47 Patienten waren eingebunden in ein 8-tägiges stationäres Fastenprogramm nach Buchinger mit maximal 300 kcal/Tag. Vor und nach dem Fasten wurden die MetS-definierenden Parameter Taillenumfang (TU), Blutdruck (BD), Nüchternblutglukose (NGLU), HDL-Cholesterin und Triglyzeride (TRG) bestimmt. Zusätzlich wurde das C-reaktive Protein (CRP) und die parodontalen Surrogatparameter für Entzündung Blutung auf Sondieren (BOP) und Sulkusflüssigkeitfließrate (SFFR) untersucht.

Bei allen Patienten wurde bei der Ausgangsuntersuchung die Verdachtsdiagnose Parodontitis mit Hilfe des Parodontalen Screening Indexes (PSI) gestellt. Nach dem Fasten waren alle parodontalen Entzündungsparameter bei den untersuchten 28 Frauen mit MetS signifikant reduziert. Der Plaqueindex, als Indikator für die Mundhygiene, veränderte sich nicht signifikant. Es kann daher angenommen werden, dass der bakterielle Biofilm, der als wesentlicher Bestandteil der Ätiopathogenese gilt (Hajishengallis, 2015), unbeeinflusst blieb. Es könnte daher angenommen werden, dass

das Fasten Einfluss auf die orale immunologische Abwehr genommen hat. Dieser Effekt war auch noch nach ca. fünf Monaten bei zehn nachuntersuchten Patientinnen nachweisbar, jedoch in Abhängigkeit eines veränderten Lebensstils.

Die zugrundeliegenden Wechselbeziehungen zwischen dem MetS und einer Parodontitis sind noch nicht ausreichend geklärt. Sicher ist jedoch, dass die lokale orale Entzündung systemisch wirksam ist (Paraskevas et al., 2008) und ebenso durch eine Veränderung im Metabolismus beeinflusst werden kann (Baumgartner et al., 2009). Es ist anzunehmen, dass die Ernährung bei beiden Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Chapple et al., 2017, Steckhan et al., 2016).

4.1 Bewertung der Methoden und Limitationen

Einschlusskriterium bei Erstvorstellung war die klinische Manifestation eines metabolischen Syndroms. Patienten mit MetS stellen auf Grund der unterschiedlich kombinierbaren Clustererkrankungen und in Abhängigkeit von verwendeter Definition eine stark inhomogene Kohorte dar (Hanefeld et al., 2007). Interindividuelle Vergleiche sind somit erschwert (Guize et al., 2008). Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden daher die Kriterien der American Heart Association und des National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) für die statistische Auswertung herangezogen.

Das Anwenden der AHA/NHLBI Kriterien führte zum Ausschluss von neun Patientinnen, welches die Teilnehmeranzahl erheblich reduzierte. Die vorliegende Arbeit könnte einen Hinweis geben, dass MetS Diagnosestellungen im Klinikalltag auf Verdacht getroffen werden, da es schwierig zu sein scheint, die vorliegenden Kriterien direkt anwenden zu können. Patienten, die laut der AHA/NHLBI Kriterien an einem MetS erkrankt waren, konnten klinisch laut Einschätzung des Arztes nicht adäquat erfasst werden.

Für die vorliegende Arbeit wurde ein prospektives, einarmiges Studiendesign gewählt und auf eine Kontrollgruppe verzichtet. Die Patienten stellten in diesem Fall ihre eigene Kontrolle dar. Es ist davon auszugehen, dass ohne Veränderung der Mundhygiene bzw. professionelle Beeinflussung des subgingivalen Biofilms (Parodontitistherapie) der BOP konstant bleibt (Morrison et al., 1980, Tonetti et al., 2015). In Zukunft wäre ein anderes Design mit einem zweiarmigen prospektiven klinisch kontrollierten Ansatz eine Möglichkeit, den Fasteneffekt noch deutlicher darzustellen.

Die beiden Studienabbrüche sind auf die Messung des Hauptzielparameters BOP zurückzuführen. Hierbei zeigten sich starke interindividuelle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung, obwohl bei allen Patienten mit dem gleichen Druck sondiert wurde. Zum einen ist entzündetes Gewebe sehr empfindlich und die Untersuchung wurde schnell als unangenehm bis schmerzhaft von einigen Patienten empfunden. Obwohl die Patienten darüber aufgeklärt wurden, entschieden sich zwei nach der ersten Untersuchung, die Studie abzubrechen.

Bei einer Patientin bildete sich nach der ersten Messung ein parodontaler Abszess. Alleiniges Sondieren führt in der Regel nicht zum Entstehen eines Abszesses, vielmehr treten diese typischerweise bei unbehandelten Parodontitispatienten gehäuft auf (Jepsen et al., 2018). Da alle untersuchten Patienten an Parodontitis erkrankt waren, sich jedoch keiner in regelmäßiger parodontologischer Behandlung befand, ist ein solcher Befund als unabhängig von den durchgeführten Messungen zu bewerten. Die genauen Auswirkungen des Fastens auf orale entzündliche Prozesse sind zudem noch unklar und könnten ebenfalls Einfluss genommen haben.

Herzrhythmusstörungen können bei Fastenden mit kardio-vaskulärer Vorerkrankung auftreten. Daher sollten diese anamnestisch auffälligen Patienten unter ärztlicher Aufsicht fasten. Zudem kann ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Erkrankungen des kardio-vaskulären Systems belegt werden (Bizzarro et al., 2017, Lockhart et al., 2012, Tonetti et al., 2007). Eine unbehandelte Parodontitis stellte in jedem Fall ein erhöhtes Risiko für die untersuchte Patientengruppe dar.

Im Vorfeld wurde keine zahnärztliche Befundung durchgeführt, sodass der parodontale Zustand nur mittels des PSIs und des BOPs dokumentiert werden konnte. In zukünftigen Studien könnte daher eine ausführlichere Anfangsdiagnostik von Nutzen sein.

Während der Studie wurde der Einfluss des Zuckerstoffwechsels, der systemische und lokale AGE-Reduktionseffekt, die Überprüfung einer möglichen Hypercortisolämie, der antidepressive Effekt, die Wirkung der Ketonkörper und der Einfluss von intestinalen Veränderungen auf das Immunsystem nicht genauer untersucht. Um den Fasteneffekt besser verstehen zu können, sollten diese jedoch berücksichtigt werden. Die unterschiedlichen Anwendungen und zusätzlichen Phytotherapeutika und das Reduzieren bzw. Absetzen bestimmter Medikamente wurde nur für die Vitamin C Verabreichung näher untersucht. Da alle Patienten ein vergleichbares Programm am Immanuel-Krankenhaus durchliefen und naturheilkundliche Anwendungen einen unbekanntem Einfluss auf die Zielgröße haben, wurde dieser Punkt vernachlässigt. In

nachfolgenden Studien sollte eine Patientenstichprobe gewählt werden, die bestmöglich keine zusätzlichen Therapien erhält, und die alle die gleiche Fastenzeit einhalten, um den Fasteneffekt noch besser evaluieren zu können.

Die statistische Analyse vorliegender Arbeit bezieht sich nur auf die Stichprobe der Frauen. Es gibt Hinweise, dass sowohl Normalgewichtige Männer und Frauen als auch adipöse Patienten beider Geschlechter unterschiedlich auf das Fasten reagieren (Göschke et al., 1976). Ob es jedoch einen geschlechterspezifischen Unterschied im Fasten gibt, ist noch nicht ausreichend geklärt. Dies könnte aber in Bezug auf Entzündung eine Rolle spielen, da auch Unterschiede im Immunsystem, bei kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes angenommen werden (Donahue et al., 2007, Giefing-Kröll et al., 2015, Ventura-Clapier et al., 2017) und das Fettverteilungsmuster bei Männern ein anderes ist (Ross et al., 1994). Eine geschlechterdifferenzierte Betrachtung war auch bezüglich der Raucheranamnese notwendig, da der Anteil der lebenslangen Nichtraucher bei untersuchter Frauengruppe signifikant höher war. Rauchen gilt als Risikofaktor für Parodontitis und andere chronische Erkrankungen. Auch ehemalige Raucher scheinen nicht wie Nichtraucher zu reagieren (Nociti et al., 2015). Um genauere Aussagen treffen zu können, braucht es eine größere männliche Stichprobe. Eine geschlechtergetrennte Untersuchung ist auch für weitere Studien sinnvoll.

Die geringere Anzahl an männlichen Patienten entspricht dem Patientenaufkommen auf Station des Immanuel Krankenhauses. Es war nicht möglich, im angegebenen Zeitraum eine der Power-Kalkulation entsprechend große Patientenstichprobe zu rekrutieren. Zugleich spiegelt dies die ungleiche Geschlechterverteilung wider, komplementärmedizinische Praktiken in Anspruch zu nehmen. Frauen scheinen naturheilkundlichen Behandlungsmethoden aufgeschlossener gegenüber zu stehen, in Verbindung mit einem anderen Gesundheitsbewusstsein (Barnes et al., 2008). Dies stützen unter anderem vorliegende Daten zur Raucheranamnese. Nahezu dreiviertel der Frauengruppe gaben, an lebenslang Nichtraucherin zu sein, wohingegen dreiviertel der Männer intensiver geraucht hatten. Auch die Ergebnisse der Nachuntersuchung scheinen auf ein unterschiedliches Gesundheitsbewusstsein hinzuweisen. Bei den Frauen konnten nahezu alle metabolischen Parameter auf dem Niveau nach dem Fasten gehalten werden, wohingegen die Werte der Männer sich der Ausgangsmessung wieder angenähert hatten. Mehr Frauen zeigten die Bereitschaft zur Lebensstiländerung, verglichen mit den Männern. Die untersuchte Patientenstichprobe könnte daher in Bezug auf ihre Einstellung zur Komplementärmedizin und ihrem Gesundheitsbewusstsein

vorselektiert sein. Dies könnte auch bedeuten, dass insgesamt eine größere Motivation vorlag. Ob diese Einstellung entscheidend ist, für einen langfristigen Fasteneffekt bzw. Lebensstiländerung bleibt offen.

Die Durchführung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte war nur für T1 und T2 für die metabolischen Parameter vergleichbar. Zur Nachuntersuchung wurde der Blutdruck mit einem elektrischen Sphygmomanometer gemessen und die Blutproben nicht nüchtern abgenommen (Grundy et al., 2005) und von unterschiedlichen Laboren untersucht. In nachfolgenden Studien sollten bestmöglich alle Untersuchungen mit den gleichen Geräten und von den gleichen Laboren durchgeführt werden. Der Hauptzielparameter blieb davon unbeeinflusst.

Zur besseren Interpretation der Ergebnisse nach fünf Monaten wurde ein eigener Fragebogen erstellt. Dieser diente ausschließlich dazu, mögliche Interventionen und das subjektive Empfinden der Patienten abzubilden. Die Formulierung der Fragen zielte auf Veränderungen seit des Klinikaufenthaltes in Bezug auf Ernährung, andere Verhaltensfaktoren und zahnmedizinische Interventionen ab. Es war notwendig, die Patienten zu identifizieren, bei denen im angegebenen Zeitraum eine Parodontitistherapie durchgeführt wurde, da sie von der statistischen Analyse exkludiert werden mussten. Für diese spezifischen Fragestellungen stand kein validierter Fragebogen zur Verfügung. In nachfolgenden Studien, die den Schwerpunkt auf Veränderungen der Lebensumstände nach dem Fasten setzen, sollte ein validierter Bogen genutzt werden, der zu Anfang und zur Nachuntersuchung ausgehändigt wird.

4.2 Subklinische und parodontale Entzündung beim metabolischen Syndrom

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass das MetS einen Zustand subklinischer Inflammation darstellt, charakterisiert durch erhöhte CRP-Werte (Grundy et al., 2005, Ridker et al., 2003). In zahlreichen Studien konnte ein enger Zusammenhang zwischen CRP-Wert und viszeralen Fettanteil, Taillenumfang und Body-Mass-Index (BMI) gezeigt werden (Gonzalez et al., 2006, Unno et al., 2012). In vorliegender Korrelationsanalyse der Ausgangswerte ergab sich ebenfalls eine starke Assoziation zwischen CRP und dem Taillenumfang. Der Taillenumfang korreliert wiederum mit dem viszeralen Fettanteil (Chan et al., 2003). Dies deutet auf die zentrale Rolle des Fettgewebes im Entzündungsgeschehen des MetS hin.

In einer Reihe von Studien konnte Parodontitis mit den einzelnen Clustererkrankungen des MetS in Verbindung gebracht werden (Graziani et al., 2018, Lockhart et al., 2012, Saito et al., 2005). Sehr deutlich zeigte sich der Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und Parodontitis. Wood et al. nutzten Daten des 3. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, USA) und fanden signifikante Korrelationen zwischen BMI, Taille-Hüft-Verhältnis (THV) und Attachmentverlust, Sondierungstiefen (ST) und gingivaler Blutung (Wood et al., 2003). Haffajee und Socransky et al. dokumentierten in der Gruppe mit einem BMI > 25 eine Prävalenz der Parodontitis von 67 %, bei den Normalgewichtigen nur 33 % (Haffajee and Socransky, 2009). Eine Metaanalyse von Chaffee und Weston konnte ebenfalls höheren Attachmentverlust bei Übergewichtigen und eine Zunahme des Parodontitisrisikos mit steigendem BMI feststellen (Chaffee and Weston, 2010).

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Annahme, dass für Patienten mit MetS ein erhöhter Entzündungsgrad der Gingiva charakteristisch ist, da die SFFR-, BOP-Werte und die Sondierungstiefen außerhalb des Normbereiches lagen. Dursun et al. konnten Vergleichbares auch bei seinen weiblichen MetS Patienten dokumentieren (Dursun et al., 2016). Bei Akman et al. unterschied sich der BOP jedoch nicht zwischen Über- und Normalgewichtigen, dennoch nahm die ST in Abhängigkeit vom Gewicht zu (Akman et al., 2012).

Vor allem das viszerale Fett scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Es gilt als Produzent von zahlreichen pro-inflammatorischen Zytokinen und Adipokinen, die unter anderem die CRP Produktion in der Leber steigern und somit Einfluss auf zahlreiche Entzündungsprozesse im Körper bzw. in der Mundhöhle nehmen können (Bullo et al., 2003, D'Aiuto et al., 2008). Mit Hilfe des Taillenumfangs kann der Anteil des viszeralen Fettes gut abgeschätzt werden (Chan et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich BOP und Taillenumfang signifikant assoziiert. Damit stimmen diese Ergebnisse mit denen von D'Aiuto et al. überein (D'Aiuto et al., 2008). Torres et al. konnten ebenfalls einen direkten Zusammenhang zwischen Taillenumfang und dem Schweregrad einer Parodontitis belegen (Munoz-Torres et al., 2014). Saito et al. zeigten, dass mit steigendem Taille-Hüft-Verhältnis das Parodontitisrisiko zunimmt und fanden ein 9-fach erhöhtes Risiko, bei einem hohem Verhältnis (Saito et al., 2001). Auch bei Dursun et al. korrelierten die gingivalen

Entzündungsparameter mit dem Taille-Hüft-Verhältnis und dem BMI signifikant (Dursun et al., 2016).

In der untersuchten Stichprobe korrelierten BMI und BOP nicht signifikant. Dies könnte mit dem Alter dieser Patientenstichprobe zusammenhängen. Mit steigendem Alter verliert der BMI an Aussagekraft (Kiefer et al., 2006). Bei Al-Zahrani et al. zeigte sich nur in der Gruppe der jüngeren Patienten (18 bis 34 Jahre) eine Korrelation zwischen BMI bzw. dem Gewicht und parodontaler Erkrankung (Al-Zahrani et al., 2003). Ylöstalo et al. fanden nach Adjustierung eine schwache Korrelation zwischen BMI und Parodontitis in ihrer jüngeren Patientengruppe (Ylöstalo et al., 2008), wohingegen Linden et al. einen starken Zusammenhang auch in der Gruppe der 60 bis 70 Jährigen feststellen konnten (Linden et al., 2007). Im Gegensatz zum BMI gilt der Taillenumfang als ein besserer Surrogatparameter für das viszerale Fett (Chan et al., 2003). Vorliegende Daten können dies bestätigen. Der Taillenumfang und somit der Anteil von viszeralem Fett waren in der Gruppe der Frauen geringer als in der Gruppe der Männer. Dies spricht für ein gluteo-femorales Fettverteilungsmuster bei den Patientinnen und eine vermehrte viszerale Fettanlagerung bei den Männern. Der BMI war in beiden Gruppen vergleichbar hoch, konnte jedoch keine Aussage über die Fettverteilung treffen.

Obwohl eine Parodontitis nicht zu den Einschlusskriterien zählte, wiesen in vorliegender Studie alle Frauen mit MetS pathologische Sondierungstiefen auf. Damit stimmen diese Ergebnisse mit einigen anderen Querschnittsstudien überein (Al-Zahrani et al., 2003, Khader et al., 2008, Shimazaki et al., 2007). Die Prävalenz der Parodontitis in dieser Gruppe liegt jedoch deutlich höher, verglichen mit anderen Studien. Dies lässt sich unter anderem mit unterschiedlichen Methoden begründen. Da die vorliegenden Daten auf einer *full-mouth* Erhebung mit einer Sechspunktmessung je Zahn beruhen, ist diese verwendete Methode sensitiver, als die *partial-mouth* Zwei-Punktmessung, die bei großen epidemiologischen Studien häufig Verwendung findet (Jordan et al., 2014). Zudem ist die Prävalenz abhängig vom verwendeten Indexsystem (Savage et al., 2009). Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Alter und Zunahme der MetS Kriterien, auch unabhängig voneinander, die Prävalenz der Parodontitis zunimmt (Morita et al., 2010, Watanabe and Cho, 2014). Da die untersuchte Stichprobe aus multimorbiden Patienten höheren Alters (Median 63 Jahre) bestand, müsste mit einer höheren Prävalenz zu rechnen sein als beispielsweise in der fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie, die auch gesunde Patienten mit einbezog. Hier lag die Prävalenz unter den jüngeren

Senioren (65 bis 74 Jahre) bei 64,6 % (Jordan et al., 2014). Das vorliegende Ergebnis könnte somit auf eine Unterschätzung des Krankheitsbildes in großen epidemiologischen Studien hinweisen.

34 Patienten wiesen laut verwendeter Kriterien einen zu hohen Blutdruck auf. Eine Parodontitis scheint unabhängig etablierter Faktoren wie Alter, BMI, Rauchen, Alkohol das Risiko für kardio-vaskuläre Pathologien zu erhöhen (Dietrich et al., 2008, Lockhart et al., 2012). Bei allen 36 eingeschlossenen Patienten wurde die Verdachtsdiagnose Parodontitis gestellt, jedoch befand sich keiner in regelmäßiger adäquater parodontologischer Behandlung. Dieser Zustand könnte daher das klinische Bild mit beeinflusst haben. Umgekehrt scheint eine Verbesserung von parodontalen und oralen mikrobiologischen Parametern die Progression der pathologischen Intima-Media Dickenzunahme zu verlangsamen (Desvarieux et al., 2013). Einen direkten Einfluss auf die durchflussvermittelte arterielle Dilatation konnten auch Tonetti et al. direkt und 6 Monate nach einem subgingivalen Scaling dokumentieren (Tonetti et al., 2007). Direkt nach der Instrumentierung waren die Entzündungsparameter CRP, IL-6 kurzzeitig erhöht und die endotheliale Funktion reduziert. Nach sechs Monaten zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der arteriellen Dilatationskapazität im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tonetti et al., 2007). Ob eine Parodontitisbehandlung direkt Einfluss auf die klinische Prognose nehmen kann, konnte noch nicht eindeutig belegt.

4.3 Auswirkungen des prolongierten Fastens auf metabolische Parameter, systemische und parodontale Entzündungsparameter

Vorliegende Analyse ergab signifikante Reduktionen in allen parodontalen Entzündungsparametern und ein Delta-BOP von -9.51 % nach acht Tagen Fasten. Eine Verringerung der Blutung ist nach einer parodontalen Behandlung, veränderter Mundhygiene, Antibiotikagabe oder Zahnreinigung zu erwarten (Botero et al., 2013, Cercek et al., 1983, Morrison et al., 1980). Beispielsweise reduzierte sich der BOP-Wert bei Botero et al. durch Entfernen der subgingivalen Konkremete nach drei Monaten um 11 %, durch alleinige Antibiotikagabe und Zahnreinigung um 14 % und durch eine Kombination von beiden um 23 % (Botero et al., 2013). Bei den untersuchten Patientinnen veränderte sich der Plaqueindex und somit die Mundhygiene jedoch nicht. Daher ist anzunehmen, dass das bakterielle Milieu in den Taschen unbeeinflusst blieb, dennoch reduzierte sich die Blutung. Dies könnte auf einen anti-entzündlichen Effekt des

Fastens bzw. eine veränderte Wirtsabwehr hinweisen. Die H_0 -Hypothese kann daher abgelehnt werden.

D'Aiuto et al. konnten zeigen, dass 10 % BOP Zunahme mit einem Risikoanstieg für das MetS assoziiert war (D'Aiuto et al., 2008). Eine Abnahme der Blutung durch eine Verbesserung der metabolischen Parameter könnte daher für eine bidirektionale Wechselbeziehung der beiden entzündlichen Erkrankungen sprechen. Bis zu diesem Zeitpunkt (Februar 2019) sind keine vergleichbaren Untersuchungen bekannt, die die Auswirkungen des Fastens auf parodontale Entzündung untersucht haben. Im Folgenden wird daher auf Studien Bezug genommen, die sowohl Kalorienrestriktion, als auch Gewichtsverlust und systemische und parodontale Entzündung untersucht haben.

Wie eingangs beschrieben, trägt das viszerale Fett zur systemischen Entzündung bei (Diamant et al., 2005, Fontana et al., 2007). Der CRP-Spiegel korreliert direkt mit dem Gewicht, dem BMI und der Anzahl der Clustererkrankungen (Gonzalez et al., 2006) und gilt als systemischer entzündlicher Stimulus (Grundy et al., 2005). Zahlreiche Studien konnten eine Gewichtsabnahme über einen längeren Zeitraum mit einer CRP Reduktion und Verbesserung der metabolischen Parameter in Verbindung bringen (Selvin et al., 2007, Steckhan et al., 2016, Tchernof et al., 2002).

Das Fasten führte zu einer signifikanten Reduzierung des Körpergewichts, des BMIs und des Taillenumfangs bei den Patientinnen. Da der TU stark mit dem abdominalen Fettanteil korreliert (Chan et al., 2003), ist anzunehmen, dass sich auch dieser Anteil reduziert hat. Fazeli et al. konnten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) eine signifikante Reduktion des viszeralen Fettanteils nach zehn Tagen Fasten nachweisen (Fazeli et al., 2015). Auch bei Li et al, Papagiannopoulos et al. und Stange et al. reduzierten sich die anthropometrischen Parameter nach mindestens fünf Tagen Fasten signifikant (Li et al., 2017, 2013, Papagiannopoulos et al., 2013, Stange et al., 2013). Ebenso veränderten sich die Adipokinkonzentrationen. So fanden van Herpen et al. eine signifikante Leptinreduktion bereits nach 36 Stunden in gesunden Patienten vor (van Herpen et al., 2013). Li et al. diagnostizierten nach acht Tagen Fasten eine Leptinreduktion und einen Adipokinanstieg bei MetS Patienten und bei Gesunden (Li et al., 2013). Ähnliches wiesen Fazeli et. al nach (Fazeli et al., 2015). Es ist daher anzunehmen, dass es zu einer starken Beeinflussung des Fettstoffwechsels und des viszeralen Fettes bei den untersuchten Patienten kam. Eine Beeinflussung des viszeralen

Fettes während des Fastens könnte daher auch zu einer Veränderung des BOPs geführt haben.

Wenige Studien existieren, die den Zusammenhang zwischen parodontaler Entzündung und Gewichtsreduktion untersuchen. Lakkis et al. verglichen zwei Gruppen übergewichtiger Parodontitispatienten. Eine Gruppe hatte bereits durch eine bariatrische Operation 40 % ihres früheren Körpergewichts verloren. Die Kontrollgruppe ohne chirurgische Intervention zeigte einen BOP von 28 %. Die Gruppe mit Operation unterschied sich signifikant mit 17 %. Auch Sondierungstiefe, Attachmentverlust und gingivale Blutung waren signifikant geringer in der Gruppe mit Operation (Lakkis et al., 2012). Pataro et al. untersuchten parodontale Parameter ebenfalls vor und nach einem bariatrischen Eingriff. Die Prävalenz von Übergewicht, Dyslipidemie, T2DM und Hypertonie war am höchsten vor der Operation. Der BOP-Wert lag nach sechs Monaten post-operationem um 2,7 % höher, trotz Verbesserung der metabolischen Parameter (Pataro et al., 2012). Auch de Carvalho Sales-Peres et al. dokumentierten bei 110 Patienten nach bariatrischer Operation einen Anstieg des BOPs von 24 % auf 32 % nach 6 Monaten (Sales-Peres et al., 2017). Diese Studien beziehen sich auf einen längeren Zeitraum, in dem Kalorienreduktion zu Gewichtsverlust führte und womöglich emotionaler Stress und Malnutrition eine Rolle spielten, und zeichnen daher ein sehr inhomogenes Bild.

Branch-Mays et al. untersuchten an 55 gesunden Rhesusaffen eine Kalorienreduktion über drei Monate nach induzierter Parodontitis und fanden signifikant bessere Werte in gingivalem Blutungsindex, BOP, Attachmentverlust und Sondierungstiefen im Vergleich zur Kontrolle (Branch-Mays et al., 2008). Die parodontale Destruktion verlief unter Kalorienrestriktion im Tiermodell verlangsamt.

In einer Reihe von Studien wird ein Link zwischen CRP und dem parodontalen Entzündungszustand und eine Verbesserung des CRPs durch eine Therapie aufgezeigt (Lim et al., 2007, Loos, 2005, Lopez et al., 2012). Widersprüchlich scheint demnach die Beobachtung aus Rückgang parodontaler Entzündung und Anstieg des CRP, auch wenn dieser nicht signifikant war. Einige Studien an Tiermodellen und am Menschen können jedoch den anti-inflammatorischen Effekt von Kalorienreduktion bzw. Fasten belegen (Branch-Mays et al., 2008, Fontana et al., 2007, Iwashige et al., 2004, Kjeldsen-Kragh et al., 1991, Longo and Panda, 2016, Mirzaei et al., 2016, van Herpen et al., 2013).

Eindrücklich konnten Kjeldsen-Kragh et al. in ihrer randomisiert kontrollierten Studie zeigen, dass ein prolongiertes Fastenregime (sieben bis zehn Tage) mit anschließender ovolakto-vegetarischer Ernährung die klinischen und systemischen Marker der rheumatoiden Arthritis signifikant verbesserte. Das CRP reduzierte sich signifikant nach einem Monat. Diese Studie konnte den anti-entzündlichen Effekt des Fastens auf höchstem Evidenzniveau belegen (Kjeldsen-Kragh et al., 1991).

Auch Li et al. konnten einen Anstieg des CRPs nach acht Tagen Fasten bei MetS Patienten und gesunden Teilnehmern dokumentieren, welcher sogar signifikant war (Li et al., 2013). Eine Studie an zehn gesunden männlichen Patienten von van Herpen et al. konnte nach drei Tagen Fasten dagegen keine Veränderung der gemessenen pro-inflammatorischen Zytokine dokumentieren (van Herpen et al., 2013). Die Studien zu den Entzündungsfaktoren während des prolongierten Fastens zeichnen ein sehr heterogenes Bild. Der Fastenzeitraum dieser Studie scheint zu kurz, um die nivellierenden Effekte auf das CRP beobachten zu können. Diese Annahme unterstützen die gewonnenen Erkenntnisse zu Delta-BOP. Es scheint einen Zusammenhang zu geben zwischen Umfang der Reduktion des BOPs und dem Fastenzeitraum.

Das Paradoxon aus anti-entzündlichem Effekt und gleichzeitigem Anstieg von Entzündungsparametern ist in der Anfangsphase des prolongierten Fastens schon lange bekannt (Schmidt, 2000).

Viele Untersuchungen zum Fasten konnten im Tiermodell und beim Menschen einen initialen Anstieg der freien Fettsäuren feststellen, der abhängig ist von Alter, Gewicht und Geschlecht (Higashino-Matsui et al., 2012, Schmidt, 2000, van Herpen et al., 2013). Freie Fettsäuren induzieren Entzündung und könnten laut Kosteli et al. zu einem transienten Entzündungszustand zu Beginn des Fastens führen (Kosteli et al., 2010). Asterholm et al. untersuchten das pro-inflammatorische Lipoprotein Serum Amyloid A und fanden ebenfalls einen initialen Anstieg, eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und vermehrte Makrophageninfiltration im Fettgewebe vor (Asterholm et al., 2012). In der Korrelationsanalyse dieser Untersuchung ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen TRG und CRP-Werten. Der beim Fasten beobachtete kurzzeitige deutliche Anstieg der freien Fettsäuren in den ersten Tagen könnte daher zu einer initialen Entzündungsinduktion geführt haben.

Dieser Effekt scheint jedoch alle anderen fasten-induzierenden und anti-entzündlichen Mechanismen nicht zu beeinflussen, da der regulierende Fasteneffekt überwiegt. Die

Hypothese der *Hormesis* wird als Erklärung für diesen Effekt aufgeführt (Michalsen and Li, 2013). Demnach führt milder Stress (Kalorienreduktion) zu einer adaptiven Reaktion des Organismus und zytoprotektiven Effekten, die vor stärkerem Stress schützen. Dabei werden zelluläre Signalkaskaden, die die Stressresistenz steigern, hochreguliert und führen zu positiven Effekten wie Stoffwechselregulation und Verlängerung der Lebensspanne (Longo and Panda, 2016, Michalsen and Li, 2013).

Um genauere Aussagen zu den Schwankungen und Wechselwirkungsbeziehungen von CRP treffen zu können, müsste ein viel engmaschigeres Monitoring während der Fastenzeit in Kombination mit einer hs-CRP (high sensitive) Messung durchgeführt werden.

Es bleibt offen, ob der CRP Wert die anti-inflammatorischen Prozesse während des Fastens gut abbilden kann, oder ob ein anderer Marker geeigneter wäre. Da Entzündung ein komplexes Zusammenspiel darstellt, in dem nicht nur ein Faktor entscheidend ist, müssen zukünftig mehr Parameter in Untersuchungen miteinbezogen werden. Vorliegende Ergebnisse hinterfragen den direkten Zusammenhang zwischen CRP und parodontaler Entzündungsaktivität. Diese Studie legte erstmals den Schluss nahe, dass sich eine drastische fasten-induzierte Gewichtsreduktion positiv auf die parodontale Blutung auswirken kann, unabhängig vom CRP.

Gut dokumentiert ist die bidirektionale Beziehung zwischen Diabetes und Parodontitis (Graziani et al., 2018, Polak and Shapira, 2017, Sanz et al., 2018). Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker leiden häufiger an einer Parodontitis. Schlecht eingestellte Diabetiker weisen erhöhte pro-inflammatorische Zytokinlevel, eine gesteigerte Expression von Immunzellrezeptoren, pro-inflammatorische Reaktionen ortsständiger Zellen, erhöhten oxidativen Stress durch glykierte Proteine (Chapple and Matthews, 2007) und einen veränderten Knochenstoffwechsel (Wu et al., 2015) auf. Eine unkontrollierte Hyperglykämie führt somit zu einem gesteigerten inflammatorischen Zustand im bereits entzündeten parodontalen Gewebe (Polak and Shapira, 2017).

In vorliegender Studie wurde eine Reduktion der NGLU-Werte von 99,1 mg/dl auf 76,6 mg/dl innerhalb eines Zeitraumes von bis zu acht Tagen beobachtet. Dass sich die Einstellung des Glukosespiegels positiv auf orale entzündliche Prozesse auswirkt, konnten bereits Karjalainen und Knuuttila 1996 zeigen (Karjalainen and Knuuttila, 1996). Die untersuchte Patientengruppe mit nicht eingestellten Blutzuckerwerten wies kurz nach

Erstdiagnosestellung eines Typ 1 Diabetes einen anfänglichen BOP-Wert von 37,8 % auf. Im Verlauf der Insulintherapie sank der Wert nach zwei Wochen auf 19 %.

In vorliegender Stichprobe waren 15 diagnostizierte Diabetiker anamnestisch auffällig. Sie wurden jeweils entweder diätätisch oder medikamentös behandelt. Dennoch wiesen nahezu die Hälfte der Patientinnen, eingeschlossen der medikamentös behandelten Diabetiker, erhöhte NGLU-Werte vor dem Fasten auf. Dies könnte im Zusammenhang mit der unbehandelten Parodontitis stehen, die bei allen Patientinnen ebenfalls vorlag. Diabetiker und euglykämische Patienten mit unbehandelter Parodontitis scheinen eine schlechtere Blutzuckerkontrolle aufzuweisen, verglichen mit parodontal gesunden Patienten (Graziani et al., 2018). Der HbA1c-Wert lag dagegen bei 5,9 %, was für eine gute Langzeiteinstellung des Blutzuckerspiegels spricht (World Health Organization, 2011). Ein Diabetiker mit guter metabolischer Kontrolle hat in der Regel ein geringeres Parodontitisrisiko, verglichen mit einem schlecht eingestellten Diabetiker (Polak and Shapira, 2017). In vorliegender Korrelationsanalyse der Ausgangswerte zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen parodontalen Entzündungsparametern und denen des Glukosestoffwechsels. Dies könnte auf die gute Langzeiteinstellung des Blutzuckers zurückgeführt werden. Dennoch korrelierten die Ausgangswerte der Nüchtern glukose mit dem Ausmaß der Blutungsreduktion (QuotBOP) signifikant. Des Weiteren war QuotBOP mit dem Ausmaß der Nüchtern glukosereduktion (QuotNGLU) assoziiert. Patientinnen mit höheren NGLU-Leveln zeigten demnach eine deutlichere Blutungsreduktion im Parodont. Dies könnte auf einen linearen Einfluss des gestörten Glukosestoffwechsels bei parodontaler Entzündung hinweisen. Dass eine Parodontitistherapie den HbA1c-Wert senken kann, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden (Darre et al., 2008, Sanz et al., 2018, Simpson et al., 2010, Teeuw et al., 2010). Umgekehrt gibt es keine Daten darüber, wie sich eine Senkung des Blutzuckerspiegels auf parodontale Entzündungsparameter bei unbehandelten Parodontitispatienten auswirkt. Eine Senkung des BOPs ohne professionelle Beeinflussung des Biofilms konnten Baumgartner et al. in ihrer metabolisch und parodontal gesunden Patientenkohorte dokumentieren (Baumgartner et al., 2009). In dieser Studie verzichteten alle Teilnehmer auf raffinierte Zucker und ernährten sich ähnlich einer Steinzeit-Diät. Dass hierbei der Blutzuckerspiegel ebenfalls beeinflusst wurde, ist anzunehmen. Ebenso konnten Holmer et al. eine Reduktion des BOPs und Blutzuckers bereits nach zwei Wochen Ernährungsumstellung angelehnt an traditionelle japanische Ernährungsgewohnheiten belegen (Holmer et al., 2018). Auch in dieser untersuchten metabolisch erkrankten

Patientengruppe fand keine Beeinflussung des subgingivalen Biofilms statt. Jene Patienten waren jedoch nicht an einer Parodontitis erkrankt.

In einer Reihe von Studien konnte der Glukosestoffwechsel mit dem Entzündungsmarker CRP in Verbindung gebracht werden (Festa et al., 2000, Gonzalez et al., 2006, Hansen et al., 2010). Die vorliegenden Ergebnisse der Ausgangs - Korrelationsanalyse bestätigen dies. Der Entzündungsmarker CRP war signifikant mit den HbA1c- und NGLU-Werten assoziiert. Im Fastenverlauf zeigten sich diese Werte nicht mehr assoziiert, da der Blutzuckerspiegel signifikant sank, wohingegen das CRP unverändert blieb.

Vermutlich ist der Effekt des Fastens auf das BOP nicht allein auf die Veränderung der NGLU-Werte zurückzuführen. Das Absinken des Blutzuckerspiegels wird dennoch dazu beigetragen haben.

4.4 Fasten und langfristige Lifestyleveränderungen

Ziel des multimodalen Behandlungskonzeptes ist nicht die kurzfristige Gewichtsreduktion, vielmehr soll eine langfristige Veränderung der Lebensumstände bewirkt werden (Wilhelmi de Toledo et al., 2013). Aus ethischen Gründen fehlen große randomisierte Studien sowie größere Kohortenstudien, die den langfristigen Nutzen und Risiken evaluieren. Nach fünf Monaten konnte kein direkter Zusammenhang mit dem Fastenaufenthalt untersucht werden. Das Ziel der Nachuntersuchung war daher, Veränderungen im Lebensstil zu identifizieren und ggf. diese mit dem Ergebnis zu korrelieren. Im Folgenden wird vor allem Bezug auf Ernährungsinterventionsstudien genommen.

Verglichen mit den Ausgangswerten der weiblichen T3 Subgruppe, hatten sich die BOP-Werte nochmals verbessert und reduzierten sich von anfänglich 37,23 %, über 30,23 % direkt nach dem Fasten, auf 21,92 % zur Nachuntersuchung. Diese weitere Reduktion könnte mit der stetigen Verbesserung der anderen metabolischen Parameter im Zusammenhang stehen. Körpergewicht, BMI und Taillenumfang konnten auf dem Niveau von T2 gehalten oder noch weiter reduziert werden. Ähnliches konnte auch in einer umfassenden Dokumentation von über 700 fastenden Patienten nach sechs und zwölf Monaten am Krankenhaus für Naturheilwesen in München dokumentiert werden (Schmidt, 2000).

Holmer et al. untersuchten eine vergleichbare Patientengruppe und konnten nach zwei Wochen Ernährungsumstellung eine ähnliche Reduktion in Körpergewicht, BMI und

Taillenumfang dokumentieren. Das BOP sank von anfänglich 28,5 % auf 13,3 %. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie lag bei 4 Wochen und kann somit keine Aussage über einen Langzeiteffekt treffen (Holmer et al., 2018).

Einzig die Triglyzerid-Werte waren in vorliegender Studie höher als die Anfangswerte. Dies lag daran, dass an T3 keine nüchtern TRG-Werte gemessen werden konnten. Sie sind daher höher als an T1 und T2 und können nicht zum Vergleich herangezogen werden. Auch der systolische und der diastolische Blutdruck sind höher als die Anfangswerte. Dies könnte ebenfalls an der anderen Messmethode liegen, da der Blutdruck zur Nachkontrolle mit einem elektrischen Sphygmomanometer bestimmt wurde und nicht mit einem manuellen Gerät.

Da die TRG-Werte nicht direkt vergleichbar sind mit denen von T1 und T2 und für die Bewertung des Glukosestoffwechsels nur der HbA1c-Wert zur Verfügung stand, konnte ein erneutes Überprüfen der MetS Kriterien nur Tendenzen aufzeigen. Trotz höherer TRG-Werte traf die Diagnose MetS laut der Kriterien der American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institut (AHA/NHLBI) auf drei Frauen nicht mehr zu. Dies spricht für einen längerfristigen Effekt und eine Veränderung der Lebensumstände. Nahezu zwei Drittel der nachuntersuchten Patientinnen gaben eine deutliche Änderung ihres Lebensstils an. Zu beachten ist hierbei eine Vorselektierung dieser Stichprobe. Nur Patienten mit verhältnismäßig gutem Gesundheitszustand waren zu einem erneuten Termin bereit. Der Fragebogen beinhaltete sowohl Fragen zur physischen Aktivität, als auch zu Ernährungsumstellung und zahnärztliche Interventionen. Obwohl alle Patienten über ihre Erkrankung aufgeklärt wurden und empfohlen wurde, sich in zahnärztliche Behandlung zu begeben, wurde nur bei zwei Frauen eine Parodontitistherapie durchgeführt. Es ist nicht bekannt, warum in so wenigen Fällen eine zahnärztliche Intervention stattfand, da keine Gründe angegeben wurden. Der PSI veränderte sich in der Gruppe der Frauen, obwohl kein subgingivales Debridement erfolgte. Vor und direkt nach dem Fasten lag bei neun Frauen mindestens einmal ein Code vier vor, was einer Sondierungstiefe größer als 5,5 mm entspricht. Zur Nachkontrolle wiesen nur noch vier Frauen einen solchen Code auf. Dies bedeutet, dass sich die Sondierungstiefe reduziert haben muss. Dies könnte auf die unterschiedlichen Behandler zurück zu führen sein, die die Messung durchführten, jedoch wurde zu allen Untersuchungen eine druckkalibrierte Sonde verwendet. Erhöhte Sondierungstiefen können auch in Form von Pseudotaschen vorliegen. Hierbei ist das Zahnfleisch geschwollen, knochenresorptive Prozesse können jedoch noch nicht beobachtet werden. In der vorliegenden Studie gab es keine

Möglichkeit, mit Hilfe von Röntgenbildern den Knochenverlust bzw. Attachmentverlust bestätigen zu können. Daher wurden die Surrogatparameter für Entzündung SFFR und BOP in die Beurteilung mit einbezogen. Bei sechs von zehn Frauen wurde eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt und drei der zehn Frauen gaben an, ihre Mundhygiene verbessert zu haben. Veränderte Mundhygienegewohnheiten oder professionelle Zahnreinigungen spielen bei gingivaler Entzündung eine Rolle und könnten zu einer Reduktion der Pseudotaschen geführt haben (Tonetti et al., 2015). Es liegen keine Daten vor, ob eine Veränderung der Lebensumstände ohne zahnärztliche Intervention zu einer Taschenreduktion bei Patienten mit Parodontitis führen kann. Ein direktes Überprüfen ist im klinischen Kontext ethisch nicht vertretbar. Baumgartner et al. konnten in ihrer gesunden Patientenstichprobe jedoch eine Reduktion der Sondierungstiefen nach vier Wochen Steinzeit-Diät dokumentieren (Baumgartner et al., 2009).

Der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Blutungsreduktion (BOP-Quotient T1:T3) und Punktzahlwert des Fragebogens scheint einen Hinweis geben zu können, dass eine Veränderung der Lebensumstände eine Verbesserung der parodontalen Gesundheit begünstigen kann. Eine Reihe von Ernährungsinterventions- und Beobachtungsstudien konnten ähnliches belegen (Baumgartner et al., 2009, Holmer et al., 2018, Jockel-Schneider et al., 2016, Staufenbiel et al., 2013, Woelber et al., 2016). Weitere Studien mit standardisierten Methoden sind nötig, um dies weiter belegen zu können.

4.5 Ausblick

Prolongiertes klinisch kontrolliertes Fasten führte bei Frauen mit MetS zu einer signifikanten Reduktion der parodontalen Entzündungsparameter BOP und SFFR. Analog dazu verbesserten sich die metabolischen Parameter Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Blutdruck, Triglyzerid- und Nüchtern glukose-Werte. Die beobachtete Entzündungsreduktion könnte eine Folge der fasten-induzierten regulatorischen Effekte auf das Fettgewebe sein. Ebenso scheint das Absinken des Blutzuckerspiegels und die Fastendauer eine Rolle zu spielen.

Unabhängig vom Entzündungsrückgang zeigte sich bei der untersuchten Patientengruppe eine nicht signifikante CRP Zunahme. Damit zeigte sich CRP in dieser Studie, im Gegensatz zu anderen Studien (Lim et al., 2007, Loos, 2005, Lopez et al.,

2012), als weniger aussagekräftiger Wert, die entzündlichen Reaktionen im parodontalen Gewebe abbilden zu können.

Nach fünf Monaten konnte eine Nachuntersuchung bei einer kleinen Stichprobe der Patienten durchgeführt werden. Der parodontale und metabolische Fasteneffekt konnte in Abhängigkeit einer Lebensstilveränderung gehalten werden. Ob eine Ernährungsumstellung, ein Verzicht von Nahrungsmitteln oder gar eine zeitweise Nahrungsdeprivation zu einer Alteration der parodontalen Immunantwort führt und inwieweit dies zur Therapie der Parodontitis adjunktiv Verwendung finden kann, sollten zukünftige Studien klären.

Diese Studie weist auf den bedeutenden Zusammenhang zwischen Ernährung, metabolischer und parodontaler Gesundheit hin und zeigt die Notwendigkeit einer intensiveren interdisziplinären Zusammenarbeit auf. Bei allen 36 eingeschlossenen Patienten wurde die Verdachtsdiagnose Parodontitis gestellt, jedoch befand sich keiner in regelmäßiger adäquater parodontologischer Behandlung. 34 Patienten wiesen laut verwendeter Kriterien einen zu hohen Blutdruck und 17 erhöhte Nüchtern glukose-Werte auf. Eine Parodontitis erhöht das Risiko für kardio-vaskuläre Pathologien, Diabetes und beeinflusst die Blutzuckerkontrolle (Graziani et al., 2018, Lockhart et al., 2012). Studien konnten den positiven Einfluss einer Parodontitisbehandlung auf den HbA1c-Wert und die arterielle Durchfluss-Dilatation belegen (Graziani et al., 2018, Tonetti et al., 2007). Die Behandlung metabolischer Parameter sollte daher auch die Behandlung parodontaler Parameter beinhalten. Eine veränderte und intensivere Kooperation zwischen den Fachdisziplinen ist notwendig, um dem aktuellen Verständnis von komplexen entzündlichen Erkrankungen adäquat in der Praxis begegnen zu können.

5 Literaturverzeichnis

- Abate, N, Chandalia, M, Snell, PG & Grundy, SM 2004. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2750-55.
- Ainamo, J & Bay, I 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 25, 229-35.
- Akman, PT, Fentoglu, O, Yilmaz, G & Arpak, N 2012. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor-alpha levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol*, 83, 1057-62.
- Aksungar, FB, Topkaya, AE & Akyildiz, M 2007. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*, 51, 88-95.
- Al-Zahrani, MS, Bissada, NF & Borawskit, EA 2003. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*, 74, 610-15.
- Al-Zahrani, MS, Borawski, EA & Bissada, NF 2005. Periodontitis and three health-enhancing behaviors: maintaining normal weight, engaging in recommended level of exercise, and consuming a high-quality diet. *J Periodontol*, 76, 1362-66.
- Alberti, K, Aschner, P, Assal, J-P, Bennet, P, Groop, L, Jervell, J, Kanazawa, Y, Keen, H & Klein, R 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications - Report of a WHO Consultation - Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. 1-59.
- Aljada, A, Mohanty, P, Ghanim, H, Abdo, T, Tripathy, D & Chaudhuri, A 2004. Increase in intracellular nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr.*, 79, 682-90.
- Andia, DC, Nassar, CA, Nassar, PO, Guimarães, MR, Cerri, PS & Spolidorio, LC 2008. Treatment with tacrolimus enhances alveolar bone formation and decreases osteoclast number in the maxillae: A histomorphometric and ultrastructural study in rats. *Histol Histopathol*, 23, 1177-84.
- Andriankaja, OM, Sreenivasa, S, Dunford, R & Denardin, E 2010. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J*, 55, 252-59.
- Apridonidze, T, Essah, PA, Iuorno, MJ & Nestler, JE 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1929-35.
- Asterholm, IW, McDonald, J, Blanchard, PG, Sinha, M, Xiao, Q, Mistry, J, Rutkowski, JM, Deshaies, Y, Brekken, RA & Scherer, PE 2012. Lack of "immunological fitness" during fasting in metabolically challenged animals. *J Lipid Res*, 53, 1254-67.
- Axelsson, P & Lindhe, J 1981. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 8, 281-94.
- Azadbakht, L, Mirmiran, P, Esmailzadeh, A, Azizi, T & Azizi, F 2005. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 28, 2823-31.
- Barnes, PM, Bloom, B & Nahin, RL 2008. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *National health statistics reports*, 12, 1-24.
- Barros, SP, Williams, R, Offenbacher, S & Morelli, T 2016. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*, 70, 53-64.

- Baumgartner, S, Imfeld, T, Schicht, O, Rath, C, Persson, RE & Persson, GR 2009. The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene. *J Periodontol*, 80, 759-68.
- Berezow, AB & Darveau, RP 2011. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000*, 55, 36-47.
- Berker, E, Kantarci, A, Hasturk, H & Van Dyke, TE 2013. Blocking proinflammatory cytokine release modulates peripheral blood mononuclear cell response to *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 84, 1337-45.
- Bizzarro, S, Van Der Velden, U, Teeuw, WJ, Gerdes, VEA & Loos, BG 2017. Effect of periodontal therapy with systemic antimicrobials on parameters of metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 44, 833-41.
- Boren, J, Taskinen, MR, Olofsson, SO & Levin, M 2013. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J Intern Med*, 274, 25-40.
- Botero, JE, Yepes, FL, Ochoa, SP, Hincapie, JP, Roldan, N, Ospina, CA, Castrillon, CA & Becerra, MA 2013. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res*, 48, 706-12.
- Branch-Mays, GL, Dawson, DR, Gunsolley, JC, Reynolds, MA, Ebersole, JL, Novak, KF, Mattison, JA, Ingram, DK & Novak, MJ 2008. The effects of a calorie-reduced diet on periodontal inflammation and disease in a non-human primate model. *J Periodontol*, 79, 1184-91.
- Brochu, M, Starling, RD, Tchernof, A, Matthews, DE, Garcia-Rubi, E & Poehlman, ET 2000. Visceral Adipose Tissue Is an Independent Correlate of Glucose Disposal in Older Obese Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2378-84.
- Bullo, M, Garcia-Lorda, P, Megias, I & Salas-Salvado, J 2003. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*, 11, 525-31.
- Burt, B, Research & Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology 2005. Position Paper - Epidemiology of Periodontal Diseases. *J Periodontol*, 76, 1406-19.
- Cameron, AJ, Shaw, JE & Zimmet, PZ 2004. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33, 351-75.
- Caton, JG, Armitage, G, Berglundh, T, Chapple, ILC, Jepsen, S, Kornman, KS, Mealey, BL, Papapanou, PN, Sanz, M & Tonetti, MS 2018. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45, 1-8.
- Cercek, JF, Kiger, RD, Garrett, S & Egelberg, J 1983. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 10, 46-56.
- Chaffee, BW & Weston, SJ 2010. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 81, 1708-24.
- Chan, DC, Watts, GF, Barrett, PH & Burke, V 2003. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men *QJM*, 96, 441-47.
- Chapple, IL, Bouchard, P, Cagetti, MG, Campus, G, Carra, MC, Cocco, F, Nibali, L, Hujuel, P, Laine, ML, Lingstrom, P, Manton, DJ, Montero, E, Pitts, N, Range, H, Schlueter, N, Teughels, W, Twetman, S, Van Loveren, C, Van Der Weijden, F, Vieira, AR & Schulte, AG 2017. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group

- 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 44 Suppl 18, 39-51.
- Chapple, IL & Matthews, JB 2007. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, 43, 160-232.
- Cinti, S, Mitchell, G, Barbatelli, G, Murano, I, Ceresi, E, Faloia, E, Wang, S, Fortier, M, Greenberg, AS & Obin, MS 2005. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*, 46, 2347-55.
- Clarke, RE, Dordevic, AL, Tan, SM, Ryan, L & Coughlan, MT 2016. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 8, 125.
- Cobb, CM 2002. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 29, 6-16.
- Craig, RG, Yip, JK, So, MK, Boylan, RJ, Socransky, SS & Haffajee, AD 2003. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol*, 74, 1007-16.
- D' Aiuto, F, Nibali, L, Parkar, M, Patel, K, Suvan, J & Donos, N 2010. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*, 89, 1241-46.
- D' Aiuto, F, Parkar, M, Andreou, G, Suvan, J, Brett, PM, Ready, D & Tonetti, MS 2004. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*, 83, 156-60.
- D' Aiuto, F, Parkar, M, Nibali, L, Suvan, J, Lessem, J & Tonetti, MS 2006. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*, 151, 977-84.
- D' aiuto, F, Sabbah, W, Netuveli, G, Donos, N, Hingorani, AD, Deanfield, J & Tsakos, G 2008. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 3989-94.
- Darre, L, Vergnes, JN, Gourdy, P & Sixou, M 2008. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab*, 34, 497-506.
- Darveau, RP 2010. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*, 8, 481-90.
- Demerath, EW, Reed, D, Rogers, N, Sun, SS, Lee, M, Choh, AC, Couch, W, Czerwinski, SA, Siervogel, RM & Towne, B 2008. Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr.*, 88, 1263-71.
- Deschner, J, Eick, S, Damanaki, A & Nokhbehshaim, M 2014. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol Oral Microbiol*, 29, 258-69.
- Desvarieux, M, Demmer, RT, Jacobs, DR, Papapanou, PN, Sacco, RL & Rundek, T 2013. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc*, 2, e000254.
- Diamant, M, Lamb, HJ, Van De Ree, MA, Endert, EL, Groeneveld, Y, Bots, ML, Kostense, PJ & Radder, JK 2005. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 1495-501.
- Dietrich, T, Jimenez, M, Krall Kaye, EA, Vokonas, PS & Garcia, RI 2008. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 117, 1668-74.

- Domisch, H & Jepsen, S 2015. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol* 2000, 69, 96-110.
- Domisch, H, Reinartz, M, Backhaus, T, Deschner, J, Chung, W & Jepsen, S 2012. Antimicrobial responses of primary gingival cells to *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol*, 39, 913-22.
- Domisch, H, Staufienbiel, I, Schulze, K, Stiesch, M, Winkel, A, Fimmers, R, Domisch, J, Jepsen, S, Miosge, N, Adam, K & Eberhard, J 2015. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J Periodontol Res*, 50, 836 - 45.
- Donahue, RP, Rejman, K, Rafalson, LB, Dmochowski, J, Stranges, S & Trevisan, M 2007. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*, 30, 354-59.
- Dunkley, AJ, Bodicoat, DH, Greaves, CJ, Russell, C, Yates, T, Davies, MJ & Khunti, K 2014. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 37, 922-33.
- Dursun, E, Akalin, FA, Genc, T, Cinar, N, Erel, O & Yildiz, BO 2016. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine (Baltimore)*, 95, e3136.
- El-Sharkawy, H, Aboelsaad, N, Eliwa, M, Darweesh, M, Alshahat, M, Kantarci, A, Hasturk, H & Van Dyke, TE 2010. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol*, 81, 1635-43.
- Fazeli, PK, Lun, M, Kim, SM, Bredella, MA, Wright, S, Zhang, Y, Lee, H, Catana, C, Klibanski, A, Patwari, P & Steinhauser, ML 2015. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest*, 125, 4601-11.
- Fentoglu, O, Oz, G, Tasdelen, P, Uskun, E, Aykac, Y & Bozkurt, FY 2009. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol*, 80, 267-73.
- Ferrannini, E, Haffner, SM, Mitchell, BD & Stern, MP 1991. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 34, 416-22.
- Fessler, MB, Rudel, LL & Brown, JM 2009. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*, 20, 379-85.
- Festa, A, D'agostino, R, Howard, G, Mykkänen, L, Tracy, RP & Haffner, SM 2000. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102, 42-47.
- Fontana, L, Eagon, JC, Trujillo, ME, Scherer, PE & Klein, S 2007. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, 56, 1010-13.
- Forsythe, LK, Wallace, JM & Livingstone, MB 2008. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev*, 21, 117-33.
- Fraser, DA, Thoen, J, Selvaag, AM, Djøseland, O, Førre, O & Kjeldsen-Kragh, J 2001. A preliminary study of circadian serum cortisol concentrations in response to a 72-hour fast in rheumatoid arthritis patients not previously treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.*, 20, 85-87.
- Friedewald, VE, Kornman, KS, Beck, JD, Genco, R, Goldfine, A, Libby, P, Offenbacher, S, Ridker, PM, Van Dyke, TE, Roberts, WC, American Journal Of, C & Journal Of, P 2009. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 104, 59-68.

- Galic, S, Oakhill, JS & Steinberg, GR 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 316, 129-39.
- Geerts, SO, Nys, M, De, MP, Charpentier, J, Albert, A, Legrand, V & Rompen, EH 2002. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol*, 73, 73-78.
- Genco, RJ, Grossi, SG, Ho, A, Nishimura, F & Murayama, Y 2005. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, 76, 2075-84.
- Ghanim, H, Aljada, A, Hofmeyer, D, Syed, T, Mohanty, P & Dandona, P 2004. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*, 110, 1564-71.
- Giefing-Kröll, C, Berger, P, Lepperdinger, G & Grubeck-Loebenstein, B 2015. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*, 14, 309-21.
- Gohler, L, Hahnemann, T, Michael, N, Oehme, P, Steglich, HD, Conradi, E, Grune, T & Siems, WG 2000. Reduction of plasma catecholamines in humans during clinically controlled severe underfeeding. *Prev Med*, 30, 95-102.
- Goldhamer, A, Lisle, D, Parpia, B, Anderson, SV & Campbell, TC 2001. Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *J Manipulative Physiol Ther*, 24, 335-39.
- Gonzalez, AS, Guerrero, DB, Soto, MB, Diaz, SP, Martinez-Olmos, M & Vidal, O 2006. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*, 60, 802-9.
- Göschke, H, Girard, J & Stahl, M 1976. Der Stoffwechsel bei vollständigem Fasten. Unterschiedliches Verhalten bei Männern und Frauen sowie bei Normalpersonen und Adipösen. *Klinische Wochenschrift*, 54, 527-33.
- Graziani, F, Gennai, S, Solini, A & Petrini, M 2018. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*, 45, 167-87.
- Gredilla, R, Sanz, A, Lopez-Torres, M & Barja, G 2001. Caloric restriction decreases mitochondrial free radical generation at complex I and lowers oxidative damage to mitochondrial DNA in the rat heart. *The FASEB Journal*, 15, 1589-91.
- Greenstein, G 1984. The Role of Bleeding Upon Probing in the Diagnosis of Periodontal-Disease. *J Periodontol*, 55, 684-88.
- Griffiths, GS 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31, 32-42.
- Grundy, SM, Brewer, HB, Jr., Cleeman, JI, Smith, SC, Jr., Lenfant, C, American Heart, A, National Heart, L & Blood, I 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-38.
- Grundy, SM, Cleeman, JI, Daniels, SR, Donato, KA, Eckel, RH, Franklin, BA, Gordon, DJ, Krauss, RM, Savage, PJ, Smith, SC, Jr., Spertus, JA, Costa, F, American Heart, A, National Heart, L & Blood, I 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112, 2735-52.
- Guize, L, Pannier, B, Thomas, F, Bean, K, Jégo, B & Benetos, A 2008. Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 101, 577-83.

- Gustat, J, Srinivasan, SR, Elkasabany, A & Berenson, GS 2002. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol*, 55, 997-1006.
- ICH 2016. ICH Harmonised Guideline - Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 4, 1-58, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf, (letzter Zugriff: 19.03.2018, 11:55 Uhr).
- Haffajee, AD & Socransky, SS 2009. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol*, 36, 89-99.
- Hajishengallis, G 2014. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*, 29, 248-57.
- Hajishengallis, G 2015. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15, 30-44.
- Hajishengallis, G & Korostoff, JM 2017. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*, 75, 116-51.
- Hanefeld, M, Schaper, F & Ceriello, A 2007. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist*, 48, 117-25.
- Hansen, D, Dendale, P, Beelen, M, Jonkers, RA, Mullens, A, Corluy, L, Meeusen, R & Van Loon, LJ 2010. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*, 109, 397-404.
- Harks, I, Koch, R, Eickholz, P, Hoffmann, T, Kim, TS, Kocher, T, Meyle, J, Kaner, D, Schlagenhaut, U, Doering, S, Holtfreter, B, Gravemeier, M, Harmsen, D & Ehmke, B 2015. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *J Clin Periodontol*, 42, 832-42.
- Higashino-Matsui, Y, Shirato, K, Suzuki, Y, Kawashima, Y, Someya, Y, Sato, S, Shiraishi, A, Jinde, M, Matsumoto, A, Ideno, H, Tachiyashiki, K & Imaizumi, K 2012. Age-related effects of fasting on ketone body production during lipolysis in rats. *Environ Health Prev Med*, 17, 157-63.
- Holland, WL, Bikman, BT, Wang, LP, Yuguang, G, Sargent, KM, Bulchand, S, Knotts, TA, Shui, G, Clegg, DJ, Wenk, MR, Pagliassotti, MJ, Scherer, PE & Summers, SA 2011. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest*, 121, 1858-70.
- Holmer, H, Widen, C, Wallin Bengtsson, V, Coleman, M, Wohlfart, B, Steen, S, Persson, R & Sjöberg, K 2018. Improved General and Oral Health in Diabetic Patients by an Okinawan-Based Nordic Diet: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*, 19.
- Iacopino, AM & Cutler, CW 2000. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*, 71, 1375-84.
- International Diabetes Federation. 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 1-24, <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>, (letzter Zugriff: 19.03.2019, 13:34 Uhr).
- Iwashige, K, Kouda, K, Kouda, M, Horiuchi, K, Takahashi, M, Nagano, A, Tanaka, T & Takeuchi, H 2004. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 23, 19-24.
- Jensen, MD, Haymond, MW, Rizza, RA, Cryer, PE & Miles, JM 1989. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.*, 83, 1168-73.

- Jepsen, S, Caton, JG, Albandar, JM, Bissada, NF, Bouchard, P, Cortellini, P, Demirel, K, De Sanctis, M, Ercoli, C, Fan, J, Geurs, NC, Hughes, FJ, Jin, L, Kantarci, A, Lalla, E, Madianos, PN, Matthews, D, McGuire, MK, Mills, MP, Preshaw, PM, Reynolds, MA, Sculean, A, Susin, C, West, NX & Yamazaki, K 2018. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S219-S29.
- Jockel-Schneider, Y, Gossner, SK, Petersen, N, Stolzel, P, Hagele, F, Schweiggert, RM, Haubitz, I, Eigenthaler, M, Carle, R & Schlagenhaut, U 2016. Stimulation of the nitrate-nitrite-NO-metabolism by repeated lettuce juice consumption decreases gingival inflammation in periodontal recall patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 43, 603-8.
- Jordan, RA, Bodechtel, C, Hertrampf, K, Hoffmann, T, Kocher, T, Nitschke, I, Schiffner, U, Stark, H, Zimmer, S, Micheelis, W & Group, DVSI 2014. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) - rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*, 14, 161.
- Karjalainen, KM & Knuutila, ML 1996. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 23, 1060-67.
- Kassebaum, NJ, Bernabe, E, Dahiya, M, Bhandari, B, Murray, CJ & Marcenes, W 2014. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*, 93, 1045-53.
- Kaur, J 2014. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*, 2014, 943162.
- Keller, A, Rohde, JF, Raymond, K & Heitmann, BL 2015. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol*, 86, 766-76.
- Khader, Y, Khassawneh, B, Obeidat, B, Hammad, M, El-Salem, K, Bawadi, H & Al-Akour, N 2008. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol*, 79, 2048-53.
- Kiefer, I, Rieder, A, Rathmanner, T, Meidlinger, B, Baritsch, C, Lawrence, K, Dorner, T & Kunze, M 2006. Erster Österreichischer Adipositasbericht 2006 *Altern mit Zukunft*, 36-53.
- Kjeldsen-Kragh, J, Haugen, M, Borchgrevink, CF, Laerum, E, Eek, M, Mowinkel, P, Hovi, K & Forre, O 1991. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 338, 899-902.
- Koehler, C, Ott, P, Benke, I, Hanefeld, M & Group, DIGS 2007. Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF definitions in a German population with type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) Study. *Horm Metab Res*, 39, 632-35.
- Kosteli, A, Sgaru, E, Haemmerle, G, Martin, JF, Lei, J, Zechner, R & Ferrante, AW, Jr. 2010. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest*, 120, 3466-79.
- Kraus, D, Winter, J, Jepsen, S, Jager, A, Meyer, R & Deschner, J 2012. Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PLoS One*, 7, 30716.
- Lakkis, D, Bissada, NF, Saber, A, Khaitan, L, Palomo, L, Narendran, S & Al-Zahrani, MS 2012. Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. *J Periodontol*, 83, 684-89.

- Li, C, Ostermann, T, Hardt, M, Ludtke, R, Broecker-Preuss, M, Dobos, G & Michalsen, A 2013. Metabolic and psychological response to 7-day fasting in obese patients with and without metabolic syndrome. *Forsch Komplementmed*, 20, 413-20.
- Li, C, Sadraie, B, Steckhan, N, Kessler, C, Stange, R, Jeitler, M & Michalsen, A 2017. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125, 618-24.
- Li, DX, Deng, TZ, Lv, J & Ke, J 2014. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47, 1036-43.
- Li, P, He, L, Sha, YQ & Luan, QX 2009. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80, 541-49.
- Lim, LP, Tay, FB, Sum, CF & Thai, AC 2007. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 34, 118-23.
- Lin, X, Han, X, Kawai, T & Taubman, MA 2011. Antibody to receptor activator of NF-kappaB ligand ameliorates T cell-mediated periodontal bone resorption. *Infect Immun*, 79, 911-17.
- Linden, G, Patterson, C, Evans, A & Kee, F 2007. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol*, 34, 461-66.
- Lockhart, PB, Bolger, AF, Papapanou, PN, Osinbowale, O, Trevisan, M, Levison, ME, Taubert, KA, Newburger, JW, Gornik, HL, Gewitz, MH, Wilson, WR, Smith, SC, Jr., Baddour, LM, American Heart Association Rheumatic Fever, E, Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, COE, Prevention, COPVD & Council on Clinical, C 2012. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125, 2520-44.
- Löffler, G 1997. Pathophysiologie des Fettgewebes. *Deutsches Ärzteblatt*, 30, 2003-6.
- Longo, VD & Panda, S 2016. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*, 23, 1048-59.
- Loos, BG 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 76, 2106-15.
- Loos, BG, Craandijk, J, Hoek, FJ, Wertheim-Van Dillen, PM & Van Der Velden, U 2000. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 71, 1528-34.
- Lopez, NJ, Quintero, A, Casanova, PA, Ibieta, CI, Baelum, V & Lopez, R 2012. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*, 83, 267-78.
- Mantovani, A, Cassatella, MA, Costantini, C & Jaillon, S 2011. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 11, 519-31.
- Matthews, KA, Raikkonen, K, Gallo, L & Kuller, LH 2008. Association between socioeconomic status and metabolic syndrome in women: testing the reserve capacity model. *Health Psychol*, 27, 576-83.
- Meyle, J & Chapple, I 2015. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 69, 7-17.
- Meyle, J & Jepsen, S 2000. Der parodontale Screening-Index (PSI). *Parodontologie*, 11, 17-21.

- Michalsen, A 2007. Ernährungstherapie und therapeutisches fasten in der naturheilkunde. *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*, 19, 260-68.
- Michalsen, A & Li, C 2013. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed*, 20, 444-53.
- Miley, DD, Garcia, MN, Hildebolt, CF, Shannon, WD, Couture, RA, Anderson Spearie, CL, Dixon, DA, Langenwalter, EM, Mueller, C & Civitelli, R 2009. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80, 1433-39.
- Mirzaei, H, Di Biase, S & Longo, VD 2016. Dietary Interventions, Cardiovascular Aging, and Disease: Animal Models and Human Studies. *Circ Res*, 118, 1612-25.
- Morita, T, Yamazaki, Y, Mita, A, Takada, K, Seto, M, Nishinoue, N, Sasaki, Y, Motohashi, M & Maeno, M 2010. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*, 81, 512-19.
- Morrison, EC, Ramfjord, SP & Hill, RW 1980. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7, 199-211.
- Morrison, JA, Friedmann, LA, Wang, P & Glueck, CJ 2008. Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus 25 to 30 Years Later. *J Pediatr*, 152, 201-6.
- Munoz-Torres, FJ, Jimenez, MC, Rivas-Tumanyan, S & Joshipura, KJ 2014. Associations between measures of central adiposity and periodontitis among older adults. *Community Dent Oral Epidemiol*, 42, 170-77.
- Murakami, S, Mealey, BL, Mariotti, A & Chapple, ILC 2018. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*, 89, 17-27.
- Nanci, A & Bosshardt, DD 2006. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40, 11-28.
- National Cholesterol Education Program 2001. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary. 1-40.
- Nesse, W, Abbas, F, Van Der Ploeg, I, Spijkervet, FK, Dijkstra, PU & Vissink, A 2008. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*, 35, 668-73.
- Noack, B, Jachmann, I, Roscher, S, Sieber, L, Kopprasch, S, Luck, C, Hanefeld, M & Hoffmann, T 2000. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol*, 71, 898-903.
- Nociti, FH, Jr., Casati, MZ & Duarte, PM 2015. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*, 67, 187-210.
- O'leary, TJ, Drake, RB & Naylor, JE 1972. The plaque control record. *J Periodontol*, 43, 38.
- Okauchi, Y, Nishizawa, H, Funahashi, T, Ogawa, T, Noguchi, M, Ryo, M, Kihara, S, Iwahashi, H, Yamagata, K, Nakamura, T, Shimomura, I & Matsuzawa, Y 2007. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*, 30, 2392-94.
- Page, RC & Schroeder, HE 1976. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34, 235-49.
- Papagiannopoulos, IA, Sideris, VI, Boschmann, M, Koutsoni, OS & Dotsika, EN 2013. Anthropometric, hemodynamic, metabolic, and renal responses during 5 days of food and water deprivation. *Forsch Komplementmed*, 20, 427-33.

- Papapanou, PN, Sanz, M, Buduneli, N, Dietrich, T, Feres, M, Fine, DH, Flemmig, TF, Garcia, R, Giannobile, WV, Graziani, F, Greenwell, H, Herrera, D, Kao, RT, Kebschull, M, Kinane, DF, Kirkwood, KL, Kocher, T, Kornman, KS, Kumar, PS, Loos, BG, Machtei, E, Meng, H, Mombelli, A, Needleman, I, Offenbacher, S, Seymour, GJ, Teles, R & Tonetti, MS 2018. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89, 173-82.
- Paraskevas, S, Huizinga, JD & Loos, BG 2008. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35, 277-90.
- Park, SJ, Roh, S, Hwang, J, Kim, HA, Kim, S, Lee, TK, Kang, SH, Ha, YJ, Jang, JW & Park, S 2016. Association between depression and metabolic syndrome in Korean women: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2013). *J Affect Disord*, 205, 393-99.
- Park, Y-W, Zhu, S, Palaniappan, L, Heshka, S, Carnethon, MR & Heymsfield, S 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 163, 427-36.
- Pataro, AL, Costa, FO, Cortelli, SC, Cortelli, JR, Dupim Souza, AC, Nogueira Guimaraes Abreu, MH, Girundi, MG & Costa, JE 2012. Influence of obesity and bariatric surgery on the periodontal condition. *J Periodontol*, 83, 257-66.
- Polak, D & Shapira, L 2017. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 45, 150-66.
- Pollanen, MT, Salonen, JI & Uitto, VJ 2003. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000*, 31, 12-31.
- Ridker, PM, Buring, JE, Cook, NR & Rifai, N 2003. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 107, 391-97.
- Roberts, FA & Darveau, RP 2015. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*, 69, 18-27.
- Ross, R, Shaw, KD, Rissanen, J, Martel, Y, De Guise, J & Avruch, L 1994. Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr*, 59, 1277-85.
- Saito, T, Shimazaki, Y, Kiyohara, Y, Kato, I, Kubo, M, Iida, M & Yamashita, Y 2005. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontol Res*, 40, 346-53.
- Saito, T, Shimazaki, Y, Koga, T, Tsuzuki, M & Ohshima, A 2001. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res*, 80, 1631-36.
- Sales-Peres, SHC, Sales-Peres, MC, Ceneviva, R & Bernabe, E 2017. Weight loss after bariatric surgery and periodontal changes: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis*, 13, 637-42.
- Sanz, M, Ceriello, A, Buysschaert, M, Chapple, I, Demmer, RT, Graziani, F, Herrera, D, Jepsen, S, Lione, L, Madianos, P, Mathur, M, Montanya, E, Shapira, L, Tonetti, M & Vegh, D 2018. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*, 45, 138-49.
- Savage, A, Eaton, KA, Moles, DR & Needleman, I 2009. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*, 36, 458-67.

- Scher, JU, Bretz, WA & Abramson, SB 2014. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol*, 26, 424-29.
- Schmidt, J 2000. Die Heilfasten-Basisdokumentation am Krankenhaus für Naturheilwesen (1995-1999): prospektive Dokumentation von 2000 klinischen und subjektiven Parametern von 3400 Heilfasten-Patienten, mit Nachbefragungen nach 1, 4 und 12 Monaten., 1-278.
- Selvin, E, Paynter, NP & Erlinger, TP 2007. The effect of weight loss on C-reactive protein - A systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 167, 31-39.
- Shimazaki, Y, Saito, T, Yonemoto, K, Kiyohara, Y, Iida, M & Yamashita, Y 2007. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*, 86, 271-75.
- Shoelson, SE, Lee, J & Goldfine, AB 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 116, 1793-801.
- Simpson, TC, Needleman, I, Wild, SH, Moles, DR & Mills, EJ 2010. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 1-65.
- Simpson, TC, Weldon, JC, Worthington, HV, Needleman, I, Wild, SH, Moles, DR, Stevenson, B, Furness, S & Iheozor-Ejiofor, Z 2015. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 1-153.
- Stange, R, Pflugbeil, C, Michalsen, A & Uehleke, B 2013. Therapeutic fasting in patients with metabolic syndrome and impaired insulin resistance. *Forsch Komplementmed*, 20, 421-26.
- Staufenbiel, I, Weinspach, K, Forster, G, Geurtsen, W & Gunay, H 2013. Periodontal conditions in vegetarians: a clinical study. *Eur J Clin Nutr*, 67, 836-40.
- Steckhan, N, Hohmann, CD, Kessler, C, Dobos, G, Michalsen, A & Cramer, H 2016. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 32, 338-48.
- Tchernof, A, Nolan, A, Sites, CK, Ades, PA & Poehlman, ET 2002. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*, 105, 564-69.
- Teeuw, WJ, Gerdes, VE & Loos, BG 2010. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33, 421-27.
- Teeuw, WJ, Kosho, MX, Poland, DC, Gerdes, VE & Loos, BG 2017. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 5, 000326.
- Teng, NI, Shahar, S, Rajab, NF, Manaf, ZA, Johari, MH & Ngah, WZ 2013. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *Aging Male*, 16, 177-83.
- Tonetti, MS, D'aiuto, F, Nibali, L, Donald, A, Storry, C, Parkar, M, Suvan, J, Hingorani, AD, Vallance, P & Deanfield, J 2007. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 356, 911-20.
- Tonetti, MS, Eickholz, P, Loos, BG, Papapanou, P, Van Der Velden, U, Armitage, G, Bouchard, P, Deinzer, R, Dietrich, T, Hughes, F, Kocher, T, Lang, NP, Lopez, R, Needleman, I, Newton, T, Nibali, L, Pretzl, B, Ramseier, C, Sanz-Sanchez, I, Schlegelhauf, U & Suvan, JE 2015. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on

- Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*, 42, 5-11.
- Trayhurn, P & Wood, IS 2004. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 92, 347-55.
- Trombelli, L, Farina, R, Silva, CO & Tatakis, DN 2018. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45, S44-S67.
- Unno, M, Furusyo, N, Mukae, H, Koga, T, Eiraku, K & Hayashi, J 2012. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome - the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb*, 19, 462-70.
- Van Herpen, NA, Sell, H, Eckel, J, Schrauwen, P & Mensink, RP 2013. Prolonged fasting and the effects on biomarkers of inflammation and on adipokines in healthy lean men. *Horm Metab Res*, 45, 378-82.
- Van Oostrom, AJ, Sijmonsma, TP, Rabelink, TJ, Van Asbeck, BS & Cabezas, MC 2003. Postprandial leukocyte increase in healthy subjects. *Metabolism*, 52, 199-202.
- Ventura-Clapier, R, Dworatzek, E, Seeland, U, Kararigas, G, Arnal, JF, Brunelleschi, S, Carpenter, TC, Erdmann, J, Franconi, F, Giannetta, E, Glezerman, M, Hofmann, SM, Junien, C, Katai, M, Kublickiene, K, Konig, IR, Majdic, G, Malorni, W, Mieth, C, Miller, VM, Reynolds, RM, Shimokawa, H, Tannenbaum, C, D'ursi, AM & Regitz-Zagrosek, V 2017. Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc Res*, 113, 711-24.
- Watanabe, K & Cho, YD 2014. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol*, 59, 855-70.
- Welty, FK 2013. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr Cardiol Rep*, 15, 400-22.
- Wilhelmi De Toledo, F, Buchinger, A, Burggrabe, H, Gaisbauer, M, Hölz, G, Kronsteiner, W, Kuhn, C, Lischka, E & Lischka, N 2002. Ärztgesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V. - Leitlinien zur Fastentherapie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkund*, 9.
- Wilhelmi De Toledo, F, Buchinger, A, Burggrabe, H, Holz, G, Kuhn, C, Lischka, E, Lischka, N, Lutzner, H, May, W, Ritzmann-Widderich, M, Stange, R, Wessel, A, Boschmann, M, Peper, E, Michalsen, A, Medical Association For, F & Nutrition 2013. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed*, 20, 434-43.
- Woelber, JP, Bremer, K, Vach, K, Konig, D, Hellwig, E, Ratka-Kruger, P, Al-Ahmad, A & Tennert, C 2016. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health*, 17, 28.
- Wood, N, Johnson, RB & Streckfus, CF 2003. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol*, 30, 321-27.
- World Health Organization 2011. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus - Abbreviation Report of a WHO Consultation. 1-25, https://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf, (letzter Zugriff: 19.03.19, 13:32 Uhr).
- Wu, YY, Xiao, E & Graves, DT 2015. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*, 7, 63-72.

- Yamaguchi, N, Hamachi, T, Kamio, N, Akifusa, S, Masuda, K, Nakamura, Y, Nonaka, K, Maeda, K, Hanazawa, S & Yamashita, Y 2010. Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis. *J Periodontal Res*, 45, 296-300.
- Ylöstalo, P, Suominen-Taipale, L, Reunanen, A & Knuuttila, M 2008. Association between body weight and periodontal infection *J Clin Periodontol*, 35, 297-304.

6 Abbildungsverzeichnis

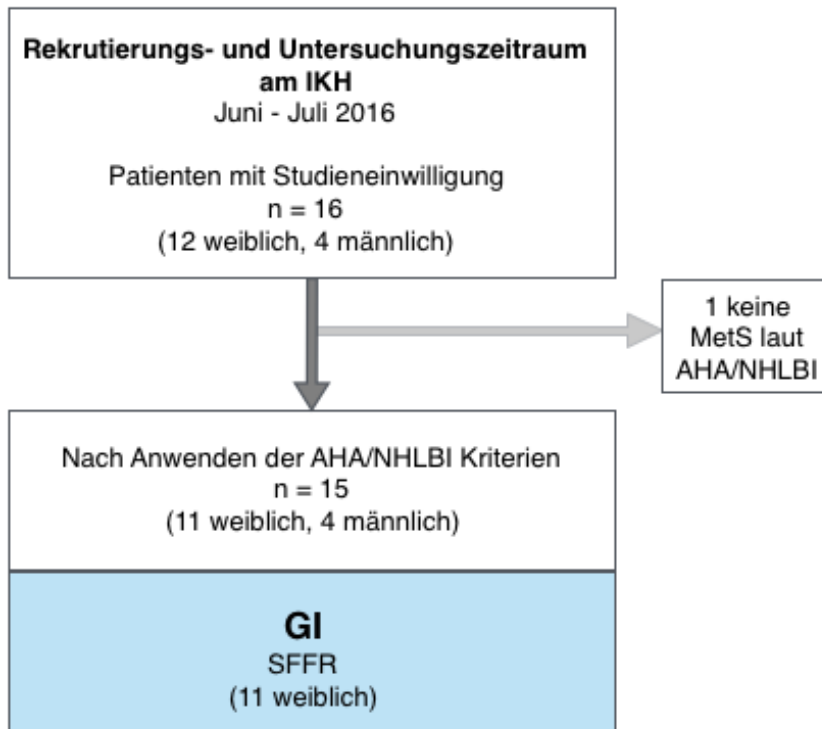
Abb. 1: Schematische Darstellung des Parodonts	11
Abb. 2: Modifiziertes Pathogeneseschema der Parodontitis von (Meyle and Chapple, 2015)	13
Abb. 3: Flussdiagramm der Zielgröße Blutung auf Sondieren	34
Abb. 4: Vergleich der zu T1 und T2 gemessenen Parameter PI, SFFR und BOP von Frauen (n=28) und Männern (n=8)	46
Abb. 5: Flussdiagramm Zielgröße Blutung auf Sondieren zur Nachuntersuchung	48
Abb. 6 (A - D): Darstellung der Verteilung der Einzelmessungen von BOP, SFFR, PI, CRP für T1, T2 und T3 in der Gruppe der Frauen (n=10).....	56
Abb. 7: Vergleich der zu T1, T2 und T3 gemessenen Parameter PI, SFFR und BOP von Frauen (n=10) und Männern (n=5)	57
Abb. 8: Graphische Darstellung Korrelationsanalyse nach Spearman aus Punktzahlwerten des Fragebogens und BOP-Quotienten (T1:T3), mit n=10 und einfacher linearer Regressionsgeraden	60

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition der AHA/NHLBI (Grundy et al., 2005)	5
Tab. 2: Anamnese und metabolische Parameter	24
Tab. 3: PSI Code Einteilung	26
Tab. 4: Verteilung der Punktwerte	30
Tab. 5: Demographische Tabelle - Anamnese	36
Tab. 6: Demographische Tabelle - metabolische Parameter und Entzündungsparameter	38
Tab. 7: Demografische Tabelle - allgemein zahnmedizinische und parodontale Parameter	39
Tab. 8: Demografische Tabelle - Klinikaufenthalt	40
Tab. 9: Demografische Tabelle - Behandlungen	41
Tab. 10: Korrelationen zur Ausgangsuntersuchung	42
Tab. 11: Vergleich T1 und T2 - metabolische Parameter der Frauen	43
Tab. 12: Vergleich T1 und T2 - Laborparameter der Frauen	44

Tab. 13: Vergleich T1 und T2 - parodontale Parameter der Frauen.....	45
Tab. 14: Vergleich T1 und T2 - alle Parameter der Männer	45
Tab. 15: Korrelationen des Hauptzielparameters Bluten auf Sondieren.....	47
Tab. 16: Zeitraum der Nachuntersuchung	49
Tab. 17: Vergleich T1 und T3: metabolische und Entzündungsparameter der Frauen .	51
Tab. 18: Vergleich T1 und T3: metabolische und Entzündungsparameter der Männer	52
Tab. 19: Vergleich T1 mit T3: allgemein zahnmedizinische Parameter der Frauen	53
Tab. 20: Vergleich T1 mit T3: allgemein zahnmedizinische Parameter der Männer	53
Tab. 21: Vergleich T1 mit T3: parodontale Entzündungsparameter der Frauen	54
Tab. 22: Vergleich T1 mit T3: parodontale Entzündungsparameter der Männer.....	55
Tab. 23: Korrelationen des Hauptzielparameters QuotBOP (T1:T3)	57
Tab. 24: Auswertung Fragebogen	59

9 Anhang



A: Flussdiagramm Pilotstudie Zielgröße Gingiva-Index, n – Anzahl, IKH – Immanuel Krankenhaus, MetS – Metabolisches Syndrom, AHA/NHLBI – American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute, GI – Gingiva-Index, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate

B: Demographische Tabelle mit Anamnesedaten der untersuchten Frauen und Männer mit metabolischen Syndrom im Rahmen der Pilotstudie

	Frauen (n=11)			Männer (n=4)		
	n (%)	Median	(min-max)	n (%)	Median	(min-max)
Alter (Jahre)	11	63	(54-78)	4	66	(59-72)
Nichtraucher lebenslang	9			1		
Nichtraucher >2 Jahre	2			3		
Hypertonie in Anamnese	11			4		
Antihypertensivum	11			3		
Hypertonie klinisch	9			3		
Diabetes in Anamnese	8			4		
Antidiabetikum	6			3		
Nüchtern glukose >100 mg/dl	8			2		
Triglyzerid-Level ≥ 150 mg/dl	5			4		
HDL-Level <40/50 mg/dl	7			3		
Lipidsenker	4			1		

n – Anzahl, HDL – High-density Lipoprotein

C: Demographische Tabelle mit metabolischen und zahnmedizinischen Parametern sowie Daten zum Klinikaufenthalt der untersuchten Frauen und Männer mit metabolischen Syndrom im Rahmen der Pilotstudie

	Frauen (n=11)			Männer (n=4)			
	n (%)	Median	(min-max)	n (%)	Median	(min-max)	
KG (kg)	11	84	(63,5-132,2)	4	123	(104-149)	
BMI	11	33,5	(26-51)	4	38,2	(36,2-40,3)	
TU (cm)	11	108	(98-138)	4	130,5	(120-141)	
BP (mmHg)	sys	11	140	(120-160)	4	130	(120-150)
	dia	11	85	(70-100)	4	80	(80-90)
NGLU (mg/dl)	11	115,30	(79,30-295,5)	4	125,25	(88,3-187,4)	
HbA1c (%)	11	6,2	(5,6-11)	4	6,4	(5,2-8,2)	
TRG (mg/dl)	11	151,38	(75,25-526,75)	4	161,66	(145,25-179,38)	
HDL (mg/dl)	11	46,4	(38,7-100,5)	4	36,85	(34,8-42,5)	
CRP (mg/l)	11	5,7	(1,4-26,4)	4	2,45	(1-3,8)	
Zahnzahl	11	18	(10-29)	4	18	(7-30)	
PI (%)	11	62,96	(17,31-98,33)	4	88,4	(54,63-100)	
PSI Code 3	4			1			
PSI Code 4	6			3			
GI (%)	11	28,41	(13,89-85)	4	45,28	(26,85-71,43)	
SFFR (PE)	11	105,5	(62,75-119,25)	4	102,88	(51-119,25)	
Klinikaufenthalt (Tage)	11	14	(11-15)	4	13	(13-15)	
Fastenzeit (Tage)	11	7	(6-10)	4	8	(8-10)	

n – Anzahl, KG – Körpergewicht, BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, NGLU – Nüchtern glukose, HbA1c – Hämoglobin A1c, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, PI – Plaqueindex, PSI – Parodontaler Screening Index, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten

D: Tabelle mit metabolischen und zahnmedizinischen Daten der Frauen mit metabolischen Syndrom von T1 und T2 im Vergleich im Rahmen der Pilotstudie

	T1			T2		
	n	Median	(min-max)	n	Median	(min-max)
KG (kg)	11	84	(63,5-132,2)	11	81,9	(61,1-126,1)
BMI	11	33,5	(26-51)	11	32,7	(24,7-48,6)
TU (cm)	11	108	(98-138)	11	103	(95-136)
BP (mmHg)	sys	140	(120-160)	11	125	(100-160)
	dia	85	(70-100)	11	80	(65-90)
NGLU (mg/dl)	11	115,30	(79,30-295,5)	9	70,3	(50,5-151,4)
TRG (mg/dl)	11	6,2	(5,6-11)	8	133	(77-168)
HDL (mg/dl)	11	151,38	(75,25-526,75)	7	42,5	(34,8-69,6)
CRP (mg/l)	11	46,4	(38,7-100,5)	11	6,5	(1,2-48,1)
GI (%)	11	28,41	(13,89-85)	11	21,87	(8,82-61,11)
SFFR (PE)	11	105,5	(62,75-119,25)	11	94	(43,75-119,75)
PI (%)	11	62,96	(17,31-98,33)	11	63,89	(10,29-83,33)

T1 – Ausgangsuntersuchung, T2 – Untersuchung nach dem Fasten, n – Anzahl, KG – Körpergewicht, BMI – Body-Mass-Index, TU – Taillenumfang, BD – Blutdruck, sys – systolisch, dia – diastolisch, NGLU – Nüchtern glukose, HbA1c – Hämoglobin A1c, TRG – Triglyzeride, HDL – High-density Lipoprotein, CRP – C-reaktives Protein, PI – Plaqueindex, PSI – Parodontaler Screening Index, BOP – Blutung auf Sondieren, SFFR – Sulkusflüssigkeitfließrate, PE – Periotroneinheiten

E: Tabelle mit Auflistung der einzelnen Anwendungen während des Klinikaufenthalts

PID	Phy sio thera pie	Bewe gungs thera pie	Atem thera pie	Hyper ther mie	Kälte kam mer	Pack ung	Krank engy mst ik	Trad. chines ische Medi zin	Mas sage	Elek trothe rapie	Hydro thera pie	Lymph drain age	Schulu ng Stress Schme rz	Ernäh rungs bera tung	Yoga, Qi gong	Psych olog ische Betre uung	Kunst thera pie	Bäder	Blut egel	Vita min C	alpha Lipon säure	Ader lass	Weiß licht
18	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
19	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
22	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
23	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
25	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
27	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
28	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
29	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
32	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
34	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
35	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
36	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
37	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
41	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
42	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
46	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
47	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
48	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
50	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
56	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
57	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
60	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
62	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
20	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
31	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
33	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
49	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
55	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
59	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
63	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
64	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Patienten Identifikationsnummer 0 Keine Therapie 1 Verordnete Therapie

Code:			Name:		
Datum	Aufnahme	T01	Geb.Datum		
	Fastenbrechen	T02	Diagnose:		
	Verlauf	T03			

<input type="checkbox"/> unauffällig	<input type="checkbox"/> Herz-Kreislauf-Erkrankung	<input type="checkbox"/> Stoffwechelerkrankungen
Raucheranamnese	-	-
<input type="checkbox"/> Nichtraucher (lebenslang)	<input type="checkbox"/> Rheumatische Erkrankung	<input type="checkbox"/> Allergien
<input type="checkbox"/> Nichtraucher (< 2 Jahre)	<input type="checkbox"/> Infektionserkrankungen	-
<input type="checkbox"/> Nichtraucher (> 2 Jahre)	-	<input type="checkbox"/> Drogen-, Alkoholabhängigkeit
<input type="checkbox"/> Raucher (< 10 Zig./Tag)	<input type="checkbox"/> Tumorleiden (siehe Notizen)	<input type="checkbox"/> Medikamente
<input type="checkbox"/> Raucher (> 10 Zig./Tag)	<input type="checkbox"/> Sonstige Erkrankungen	
<input type="checkbox"/> Raucher (> 15 Zig./Tag)		
<input type="checkbox"/> Osteoporose	<input type="checkbox"/> Magen-, Darm-, Nierenerkrankung	
<input type="checkbox"/> Immunerkrankungen	-	
<input type="checkbox"/> Operationen Kopf Hals Bereich	<input type="checkbox"/> Augenerkrankungen	<input type="checkbox"/> HbA1c
	-	<input type="checkbox"/> nüchterne Glucose

Körpergröße	cm	Körpergewicht	kg	BMI:
		T01	T02	T03
Blutdruck		mmHg	mmHg	mmHg
BIA				
Fettmasse allg.		%	%	%
Fettmasse visceral		%	%	%
Skelettmuskelmasse		%	%	%
Bauchumfang		cm	cm	cm

F: Dokumentationsbogen - Teil 1



T01	T02	T03
-----	-----	-----

Blutentnahme

Beschriftung Probe			
--------------------	--	--	--

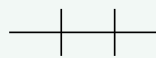
Sulcusfluid

Periotronwert SFFR			
Beschriftung SF Probe			

Plaqueprobe

Beschriftung Plaqueprobe			
--------------------------	--	--	--

Parodontaler Screening Index PSI



Sonderbefunde

-
-
-

Notizen:



Sonderbefunde

-
-
-

Notizen:

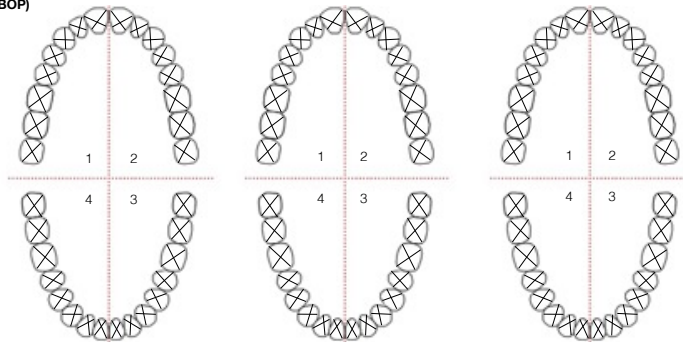


Sonderbefunde

-
-
-

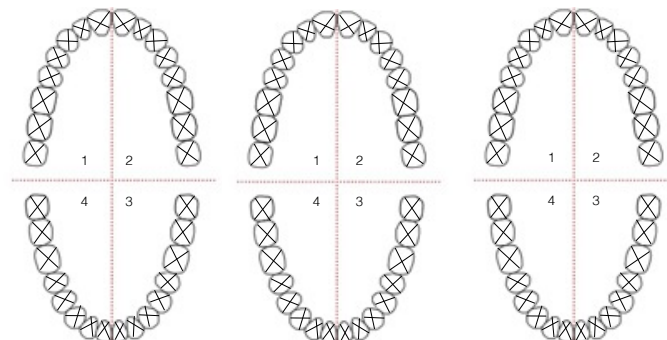
Notizen:

Bleeding on Probing (BOP)



BOP=	%	BOP=	%	BOP=	%
PI=	%	PI=	%	PI=	%

Plaqueindex (PI)



<input type="checkbox"/> Einverständniserklärung unterschrieben	Unterschrift (Studienarzt)
---	----------------------------






H: Tabelle der Medikamente der Frauen von T1, T2, T3

PID	Präparatname	T1			T2			T3			T1			T2			T3			T1			T2			T3			T1			T2			T3		
		18			19			22			23			24			25			27			28														
Antihypertonikum																																					
	Metoprolol, Bisoprolol	0	0	0	1	1		1	0		1	0	1	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Doxazosin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Moxobeta	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Urapidil (Ebrantil)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Torem, Toragamma (Torasemid)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Ramipril/Lisinopril/Enalapril	0	0	0	0	0		0	0		1	0	1	1	1	1	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Valsartan/Candesartan/Telmisartan	1	1	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1		1	1		1	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	HCT (Hydrochlorothiazid) /Hygroton	0	0	0	0	0		1	0		1	0	0	0	0	1	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Amlodipin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Exforge (Amlodipin+Valsartan)	0	0	0	1	0		1	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		1	1	
Antidiabetikum																																					
	Metformin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	0		0	0		0	0		1	0		0	0		0	0		0	0	
	Levemir/Lantus/Berlinsulin etc.	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Therapie Reflux/Magen-Darm Erkr.																																					
	Pantozol/Pantoprazol/Omeprazol	1	1	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		1	1		0	0		0	0	
	Pancreasenzyme (Pilzbasis)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Vermox	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Therapie Hypothyreose																																					
	L-Thyroxin etc.	1	1	1	0	0		1	1		1	1	1	1	1	1	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1	
Analgetika																																					
	ASS	0	0	0	0	0		1	1		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Ibuprofen/Diclofenac/Indometacin	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Antidepressiva																																					
	Cymbalta/ Duloxetine/Citalopram/etc.	0	0	0	0	0		0	0		1	1	1	1	1	1	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Therapie Asthma/COPD																																					
	Budesonid	1	1	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Atrovent DA	1	1	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Salbutamol/Formoterol	1	1	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Phytotherapeutika																																					
	Keltican	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Mukofalk	0	0	0	0	0		0	1		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	1		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Bryophyllum	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Vitaminpräparate																																					
	Decristol/Vigantolethen	0	0	0	0	1		0	1		0	0	0	1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Magnesium	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Eisen	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Biotin Vit B/Vit B12	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Folsäure	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Heilerde	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Proanthensols	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Bullrichs Vital Tabl	0	1	0	0	1		0	1		0	1	0	0	1	0	0	1		0	1		0	1		0	1		0	1		0	1		0	1	
Antikoagulantien																																					
	Apixaban Eliquis Xarelto	1	1	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Thrombozytenaggregationshemmer																																					
	Clopidogrel	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		1	1		0	0		0	0	
Glucocorticoide/Immunsuppressiva																																					
	Prednisolon /Alpicort	0	0	0	0	0		0	0		1	1	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Therapie Restless-Leg-Syndrom																																					
	Restex	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		1	1		0	0		0	0	
Therapie Bewegungsapparat																																					
	Ortoton(Methocarbamol)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	MTX Injektion	0	0	0	0	0		0	0		0	0	1	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Antibiotika																																					
	Moxifloxacin	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Amoxicillin	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Ciclosporin	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Fortum iv (Cephalosporine)	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
	Ciprobay (Ciprofloxacin)	0	0	1	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	

	Zusätzliches Medikament während der Fastenzeit		Abgesetztes Medikament während/ nach der Fastenzeit		Reduzierter Wirkstoff während Fasten		Temporäre Einnahme nach dem Fasten, aktuell nicht mehr		Neues nach T2 eingenommenes Medikament
PID	Patienten Identifikationsnummer	0	Medikament nicht eingenommen	1	Medikament eingenommen				

H: Tabelle der Medikamente der Frauen von T1, T2, T3

PID	Präparatname	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3		
		29			32			34			35			36			37			40			41	
Antihypertonikum																								
	Metoprolol, Bisoprolol	0	0		0	0		0	0		1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Torem, Toragamma (Torasemid)	0	0		0	0		0	0		0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	Ramipril/Lisinopril/Enalapril	0	0		0	0		1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Valsartan/Candesartan/Telmisartan	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HCT (Hydrochlorothiazid) /Hygroton	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Amlodipin	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Exforge (Amlodipin+Valsartan)	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
Antidiabetikum																								
	Levemir/Lantus/Berinsulin etc.	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
Therapie Reflux/Magen-Darm Erkr.																								
	Pantozol/Pantoprazol/Omeprazol	1	1		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Hypothyreose																								
	L-Thyroxin etc.	0	0		1	1		1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analgetika																								
	ASS	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
	Ibuprofen/Diclofenac/Indometacin	0	0		1	1		1	1		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Novaminsulfon/Novalgin (Metamizol)	1	1		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lyrica (Pregabalin)	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
	Tilidin (+Naloxon)/Tramadol	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
Antidepressiva																								
	Cymbalta/ Duloxetin/Citalopram/etc.	0	0		0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Trimipramin/Doxepin/Opipramol	0	0		1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
Schlafmittel/Hypnotikum/Sedativum																								
	Zolpidem	0	0		0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Gabapentin	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Asthma/COPD																								
	Salbutamol/Formoterol	0	0		0	0		1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phytotherapeutika																								
	Baldurat	1	1		0	0		0	0		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rhodiolan	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Angocin	0	0		0	0		0	1		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Iberogast	0	1		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Weihrauchkapseln	0	0		0	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Curcuflex/Bahmi Curcuma	0	0		0	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	alpha Vibolex/Neurium	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Keltican	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitaminpräparate																								
	Decristol/Vigantolekten	1	1		1	1		0	1		1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Magnesium	1	1		0	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Eisen	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Biotin Vit B/Vit B12	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Proanthensols	0	0		0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bullrichs Vital Tabl	0	1		0	1		0	1		0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Cholesterinsenker/Lipidsenker																								
	Simvabeta (Simvastatin)/Paravastatin	0	0		0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		0
Therapie Brustkrebs																								
	Letro Hexal/ Tamoxifen	0	0		0	0		0	0		1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

	Zusätzliches Medikament während der Fastenzeit		Abgesetztes Medikament während/ nach der Fastenzeit		Reduzierter Wirkstoff während Fasten		Temporäre Einnahme nach dem Fasten, aktuell nicht mehr		Neues nach T2 eingenommenes Medikament
PID	Patienten Identifikationsnummer	0	Medikament nicht eingenommen	1	Medikament eingenommen				

H: Tabelle der Medikamente der Frauen von T1, T2, T3

PID	Präparatname	T1			T2			T3			T1			T2			T3			T1			T2			T3					
		42			45			46			47			48			50			52			56								
Antihypertonikum																															
	Metoprolol, Bisoprolol	1	1		1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Doxazosin	0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moxobeta	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ramipril/Lisinopril/Enalapril	0	0		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Valsartan/Candesartan/Telmisartan	1	0		1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	HCT (Hydrochlorothiazid) /Hygroton	0	0		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antidiabetikum																															
	Metformin	0	0		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Reflux/Magen-Darm Erkr.																															
	Pantozol/Pantoprazol/Omeprazol	0	0		1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pancreasenzyme (Pilzbasis)	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Vermox	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Hypothyreose																															
	L-Thyroxin etc.	0	0		1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analgetika																															
	ASS	0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ibuprofen/Diclofenac/Indometacin	0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Novaminsulfon/Novalgin (Metamizol)	0	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antidepressiva																															
	Cymbalta/ Duloxetine/Citalopram/etc.	0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Trimipramin/Doxepin/Opipramol	0	0		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phytotherapeutika																															
	Lasea	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baldurat	0	1		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rhodiolan	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Angocin	0	1		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Iberogast	0	0		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	alpha Vibolex/Neurium	0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bryophyllum	0	0		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitaminpräparate																															
	Decristol/Vigantolethen	0	1		1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Biotin Vit B/Vit B12	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bullrichs Vital Tabl	0	1		0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Cholesterinsenker/Lipidsenker																															
	Simvabeta (Simvastatin)/Paravastatin	0	0		1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ezetrol(Ezetimib)	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antikoagulantien																															
	Phenprocumon (Falithrom/Marcumar)	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Apixaban Eliquis Xarelto	1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombozytenaggregationshemmer																															
	Clopidogrel	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Hyperurikämie																															
	Allopurinol	0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie kardiale Symptome																															
	Pentalong	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antibiotika																															
	Azithromycin	0	0		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0	Zusätzliches Medikament während der Fastenzeit	0	Abgesetztes Medikament während/ nach der Fastenzeit	1	Reduzierter Wirkstoff während Fasten	0	Temporäre Einnahme nach dem Fasten, aktuell nicht mehr	1	Neues nach T2 eingenommenes Medikament
PID	Patienten Identifikationsnummer	0	Medikament nicht eingenommen	1	Medikament eingenommen				








H: Tabelle der Medikamente der Frauen von T1, T2, T3

PID		T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	Präparatname	57			58			60			62		
Antihypertonikum													
	Metoprolol, Bisoprolol	0	0	0	1	0		0	0		0	0	
	Valsartan/Candesartan/Telmisartan	0	0	0	0	0		0	0		1	1	
	HCT (Hydrochlorothiazid) /Hygroton	0	0	0	0	0		0	0		0	0	
	Amlodipin	0	0	0	1	0		0	0		1	0	
	Exforge (Amlodipin+Valsartan)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	
Antidiabetikum													
	Metformin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	
	Levemir/Lantus/Berlinsulin etc.	0	0	0	0	0		0	0		1	0	
Therapie Hypothyreose													
	L-Thyroxin etc.	0	0	0	0	0		0	0		1	1	
Antidepressiva													
	Cymbalta/ Duloxetine/Citalopram/etc.	0	0	0	1	1		0	0		0	0	
Phytotherapeutika													
	Baldurat	0	0	0	0	0		0	0		1	1	
Vitaminpräparate													
	Decristol/Vigantolekten	0	1	0	1	1		0	1		0	0	
	Bullrichs Vital Tabl	0	1	0	0	1		0	1		0	1	
Glucocorticoide/Immunsuppressiva													
	Azathioprin	0	0	0	1	1		0	0		0	0	
	Prednisolon /Alpicort	0	0	0	1	1		0	0		0	0	
Therapie Hyperurikämie													
	Allopurinol	0	0	0	0	0		1	1		0	0	
Antibiotika													
	Clarithromycin+Amplilicin	0	0	1	0	0		0	0		0	0	

	Zusätzliches Medikament während der Fastenzeit		Abgesetztes Medikament während/ nach der Fastenzeit		Temporäre Einnahme nach dem Fasten, aktuell nicht mehr
PID	Patienten Identifikationsnummer	0	Medikament nicht eingenommen	1	Medikament eingenommen

I: Tabelle der Medikamente der Männer T1, T2, T3

PID	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
Präparatname	20			31			33			49			55			59			63			64		
Antihypertonikum																								
Metoprolol, Bisoprolol	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Moxobeta	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Torem, Toragamma	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Aldactone (Spironolacton)	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ramipril/Lisinopril/Enalapril	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Valsartan/Candesartan/Telmisartan	0	0	0	0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
HCT (Hydrochlorothiazid) /Hygroton	0	0	0	1	1		0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Amlodipin	0	0	0	0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Lercanidipin (Corifeo)	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exforge (Amlodipin+Valsartan) etc.	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Antidiabetikum																								
Metformin	0	0	0	0	0		1	0		1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Glimegamma	0	0	0	0	0		0	0		1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Levemir/Lantus/Berlinsulin etc.	0	0	0	0	0		0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Therapie Reflux/Magen-Darm Erkr.																								
Pantozol/Pantoprazol/Omeprazol	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Therapie Hypothyreose																								
L-Thyroxin etc.	0	0	0	0	0		1	1		1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Analgetika																								
ASS	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Novaminsulfon/Novalgin (Metamizol)	1	1	1	0	0		0	0		0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Tiolidin (Tiolidin+Naloxon)/Tramadol	0	0	0	0	0		1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phytotherapeutika																								
Baldurat	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Tebonin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prostagutt	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alpha Vibolex/Neurium	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Litozin	0	0	0	0	0		0	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mukofalk	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Venosin retard	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitaminpräparate																								
Decristol/Vigantolethen	0	1	0	1	1		0	1		0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
Magnesium	0	0	0	0	0		0	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biotin Vit B/Vit B12	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folsäure	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bullrichs Vital Tabl	0	1	0	0	1		0	1		0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
Cholesterinsenker/Lipidsenker																								
Simvabeta (Simvastatin)/Paravastatin	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
Antikoagulanzen																								
Phenprocumon (Falithrom/Marcumar)	0	0	0	0	0		0	0		1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Glucocorticoide/Immunsuppressiva																								
Prednisolon /Alpicort	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Therapie endokrine Dysfunktionen																								
Testosteron	0	0	0	1	1		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Hyperurikämie																								
Adenuric	0	0	0	0	0		0	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Allopurinol	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0
Harnwegsmedikamente																								
Tamsublock (Tamsulosin)	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Finasterid	0	0	0	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0

	Zusätzliches Medikament während der Fastenzeit		Abgesetztes Medikament während/ nach der Fastenzeit		Reduzierter Wirkstoff während Fasten		Neues nach T2 eingenommenes Medikament
	PID Patienten Identifikationsnummer		0 Medikament nicht eingenommen		1 Medikament eingenommen		

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christina Laetitia Pappe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss des klinisch kontrollierten prolongierten multimodalen Fastens auf parodontale Entzündungsparameter bei Patienten mit Metabolischem Syndrom* 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer Prof. Dr. Henrik Dommisch, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Pappe, C, Schilhauer, K, Vogel, K, Dommisch, H 2018. THEORIE trifft PRAXIS: "Alles klasse, oder was?" DG PARO-Frühjahrstagung. *Parodontologie*. 2,187-191.

Pappe, CL, Schildhauer, K, Vogel, K, Braun, J, Geier, J, Jervøe-Storm, P-M, Kröger, A, Schütz, B, Skora, P, Wagner, G, Youssef, E 2018. EuroPerio9 – ein Kongress der Superlative. *Parodontologie*. 3,293-309.

Kuzmanova, D, Pappe, C, Dommisch H 2019. Einfluss der Fehl- und Überernährung auf die parodontale Gesundheit. *Parodontologie*. 3,243-262.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, ohne deren Hilfe ich diese Arbeit nicht hätte fertig stellen können.

Mein Dank gilt zuallererst Prof. Dr. Henrik Dommisch, meinem Doktorvater, der mich in meinem Vorhaben von Beginn an unterstützt und mich den ganzen Weg über intensiv begleitet hat. Ohne seine kritischen Korrekturen, fachliche Kompetenz und Ideengebung hätte ich dieses Vorhaben nicht so umfassend abschließen können.

Genauso möchte ich meinem Zweitbetreuer Prof. Michalsen danken, der mich in seinem Team am Immanuel Krankenhaus herzlich aufnahm und somit erst die Durchführung der Studie ermöglichte. Vor allem in einer schwierigen Phase der Studie unterstützte er mich, sodass ich motiviert weiter arbeiten konnte.

Mein außerordentlicher Dank gilt der *Karl und Veronika Carstens-Stiftung* und Dr. Beate Stock-Schröer, die mich nicht nur finanziell unterstützt, sondern mir auch den Austausch mit Kollegen und zahlreiche Weiterbildungen zum Promovieren ermöglicht haben. Danke Dir Beate, für deine freudige motivierende Art, das Korrekturlesen und deine Ideen für weitere Projekte.

Ganz besonders gedankt werden soll an dieser Stelle Dr. Nico Steckhan, der mich von Anfang an begleitet und mir in allen Fragen zur Durchführung und statistischen Auswertung immer beratend zur Seite stand. Danke für dein Zutrauen, sodass ich soviel dazulernen konnte. Des Weiteren gilt mein Dank Klaus Lenz aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie für die Betreuung der statistischen Auswertung.

Ich danke dem gesamten Stations-Team der Abteilung für Naturheilkunde für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie am Immanuel Krankenhaus. Ohne Euer Mitwirken, Motivieren und ehrliches Interesse hätte es nicht so reibungslos geklappt. Daneben danke ich allen forschenden Kollegen aus der Abteilung für Naturheilkunde Miriam Rösner, Dr. Michael Jeitler, Dr. Daniela Liebscher, Dr. Christian Kessler, Dr. Rainer Stange, Sabine Leisching und Gunda Loibl für die enge, motivierende Zusammenarbeit und den menschlichen Austausch, der sehr viel Freude bereitet hat.

Im Besonderen möchte ich meinen Kollegen Jan Viktorov und Dr. Daniela Hoedke danken für ihre Zeit und Interesse, meine Untersuchungen zu unterstützen. Ferner gilt mein Dank der Abteilung für Parodontologie am CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde für die tatkräftige Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Studien-Durchführung. Danke Dir Marion von Zitzewitz für die freudige Zusammenarbeit und deine Tipps beim Blutabnehmen. Des Weiteren bedanke ich mich bei Verena Kanitz und Prof. Dr. Arne Schäfer, die mir die Arbeit im Labor erleichtert haben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie und Freunden. Danke für Eure immerwährende Unterstützung, nicht nur bei dieser Arbeit. Ohne euren Rückhalt, Verständnis und Motivieren hätte ich all dies nicht geschafft.

