

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Komm. Direktorin: PD. Dr. rer. nat. Ursula Stockhorst

Interaktionen von mikrobieller Belastung, psychischem Stress und Geschlecht
auf entzündliche Reaktionen im Bereich des Parodontiums

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernd Waschul

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. W.H.-M. Raab

Dekan

Referent: PD. Dr. rer. nat. R. Deinzer

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. A. Herforth

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe und Unterstützung zahlreicher Personen nicht möglich gewesen.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Doktormutter Frau PD. Dr. rer. nat. Renate Deinzer für die Überlassung des Promotionsthemas und für die aufopfernde intensive Betreuung. Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Psychologie, die mir zu jedem Zeitpunkt hilfreich und unterstützend zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. dent. Armin Herforth, ohne dessen motivierende Worte und ständigen Antrieb es nicht zur Fertigstellung dieser Arbeit gekommen wäre. Ferner gebührt allen meinen lieben Freunden, die mich liebevoll motivierten, als ich schon aufgeben wollte, ein ganz großer Dank. Abschließend geht noch ein großes Dankeschön an Marion, die mir besonders in der Abschlussphase den notwendigen Rückhalt gab.

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner lieben Mutter, meinem verstorbenen Vater und meinem Bruder

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	2
2. Material und Methode	
2.1 Probanden	6
2.2 Vorbehandlung	7
2.3 Experimentelle Gingivitis	7
2.4 Examensstress	7
2.5 Gewinnung der gingivalen Sulkusflüssigkeit	8
2.6 Immunoassays	9
2.7 Klinische Parameter	9
2.8 Fragebögen	9
2.9 Studiendesign	10
2.10 Statistik	10
2.11 Ethik	12
3. Ergebnisse	
3.1 Subjektives Stressempfinden bei Examensteilnehmern und Kontrollpersonen	13
3.2 Plaque-Akkumulation in der Examens- und der Kontrollgruppe	13
3.3 Blutung nach Sondieren in der Examens- und der Kontrollgruppe	14
3.4 Wirkung der experimentellen Gingivitis auf das sukkuläre Il-1 β und Il-1ra in der Kontrollgruppe	15
3.5 Wirkung von Examensstress auf plaqueinduzierte Veränderungen von Il-1 β und Il-1ra	18
4. Diskussion	20
5. Liste der Abkürzungen	24
6. Literaturverzeichnis	25
7. Lebenslauf	32
8. Abstract	33

1. Einleitung

Die Parodontitis marginalis ist eine entzündliche Erkrankung des Parodontiums. Sie wird ausgelöst durch das mikrobielle Milieu der dem Zahn bei insuffizienter Mundhygiene anhaftenden Plaque. Als häufigste Zahnerkrankung im Erwachsenenalter mit Prävalenzraten von 14,1-32,2% (Micheelis & Reich, 1997) ist sie den Volkskrankheiten zuzurechnen.

Hauptmerkmal einer Parodontitis marginalis ist die entzündliche Destruktion des Zahnhalteapparates einschließlich seiner knöchernen Komponente. Primärer molekularbiologischer Faktor dieser Destruktion ist das proinflammatorische Zytokin Il-1 β . Es ist auch der wirksamste osteoklasten-aktivierende Faktor des Säugetierorganismus (Dewhirst et al., 1985; Nguyen et al., 1991). Dieses Zytokin ist ein wesentlicher Promotor einer aggressiven Antwort des Organismus auf die eindringenden Antigene. Diese Antwort besteht einerseits in der direkten Zerstörung der eindringenden Mikroorganismen (Phagozytose) und andererseits in der Zerstörung des befallenen Gewebes, wodurch die Invasionsfläche für eindringende Antigene reduziert wird. Zahlreiche Studien belegen einen Anstieg von Il-1 β im Parodontalgewebe im Zuge der Immunantwort auf die Plaquebakterien und eine positive Korrelation mit zukünftigem parodontalen Knochenabbau (Masada et al., 1990; Jandinski et al., 1991; Stashenko et al., 1991a, b; Lamster, 1992; Matsuki et al., 1992, 1993; Preiss & Meyle, 1994; Lee et al., 1995; Tsai et al., 1995; Tokoro et al., 1996; Cavanaugh et al., 1998; Deinzer et al., 1999, 2000; Rasmussen et al., 2000). Ein besonderes Problem der durch Il-1 β maßgeblich ausgelösten Gewebsdestruktion im Parodont besteht in der Irreversibilität des Vorgangs: Eine vorhersagbare *restitutio ad integrum* des einmal zerstörten Parodontalgewebes erreichen auch moderne Therapien nicht. Aber nicht nur im Parodont sondern im gesamten Organismus ist der Grat zwischen Il-1 induziertem biologischem Nutzen und Il-1-induziertem Schaden außerordentlich schmal (Dinarello, 1998). Hiervon zeugen andere destruktive entzündliche Erkrankungen wie Arthritis, Enteritis regionalis und Multiple Sklerose, die ebenfalls durch deutlich erhöhte Il-1 β Konzentrationen charakterisiert sind, aber auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (Salvi et al., 1998). Sogar der septische Schock scheint die Konsequenz einer antigeninduzierten Il-1-Überflutung des gesamten Organismus mit der dadurch ausgelösten Kaskade körperlicher Reaktionen zu sein (Dinarello & Thompson, 1991; Quan et al., 2001).

Zum Schutze des Organismus muss daher die Il-1-Reaktion auf infektiöse Reize einer strengen Kontrolle unterliegen. Tatsächlich existiert ein Mechanismus, der in einzigartiger Weise die

Wirksamkeit von Il-1 β eingrenzt: Der endogene Rezeptorantagonist Interleukin-1ra konkurriert mit Il-1 β um die Il-1-Rezeptoren. Er wird von den gleichen Zellen freigesetzt, die auch Il-1 synthetisieren und sezernieren (Anderson et al., 1992). Il-1ra bindet mit hoher Affinität an die Il-1 Rezeptoren, löst dort aber keine der von Il-1 bekannten biologischen Wirkungen in den Zielzellen aus (Carter et al., 1990; Eisenberg et al., 1990; Hannum et al., 1990; Dinarello & Thompson, 1991; Dinarello 1998). Entsprechend konnten Studien im Tiermodell und im Humanmodell zeigen, dass Il-1ra inflammatorische Reaktionen abschwächt (Dinarello, 1998, 2000).

Es überrascht nicht, dass Il-1ra auch im Parodontium nachweisbar ist. Sowohl Biopsien von Gingivagewebe (Kabashima et al., 1996; Roberts et al., 1997) als auch Analysen gingivaler Sulkusflüssigkeit (Kabashima et al., 1996; Ishihara et al., 1997; Roberts et al., 1997; Boström et al., 2000; Rawlinson et al., 2000) erbrachten diesbezüglich eindeutige Resultate. *In vitro* Untersuchungen beobachteten zudem einen Anstieg von Il-1ra im Vollblut bei Applikation von Lipopolysacchariden (LPS) des parodontalpathogenen Keims *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Schytte Blix et al., 1999). Bis heute bleibt allerdings der genaue Zusammenhang zwischen klinischer Entzündungsantwort und Il-1ra Konzentration im Parodont ungeklärt. So fanden Rawlinson et al. (2000) höhere Il-1ra Konzentrationen an Stellen des gesunden parodontalen Halteapparates als an erkrankten Stellen. Ishihara et al. (1997) beobachteten die höchsten Il-1ra Konzentrationen dagegen an Stellen mit mittlerem Knochenabbau, wohingegen niedrige Konzentrationen an Stellen mit weit fortgeschrittenem Knochenabbau sowie an Stellen ohne Krankheitsprozess festgestellt werden konnten. Während Boström et al. (2000) eine positive Korrelation zwischen Il-1 β und Il-1ra beschrieb, berichtete Rawlinson et al. (2000) von einem negativen Zusammenhang. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten wenigstens teilweise dadurch erklärt werden, dass die Autoren in quasi-experimentellen Versuchsanordnungen den parodontalen Status Quo der Probanden lediglich erfassten, anstatt denselben experimentell zu manipulieren. Die Ergebnisse können aber ebenso gut auf konfundierende Variablen wie z.B. die Dauer der Erkrankung oder die akute Entzündungsintensität zurückzuführen sein. Ein Ziel der vorliegenden Studie besteht daher darin, den parodontalen Entzündungszustand im Zuge einer experimentellen Gingivitis (Löe, 1965) im split-mouth-Design experimentell zu manipulieren und die Effekte dieser Manipulation auf die sulkuläre Il-1 β und Il-1ra-Konzentration zu erfassen. Aufgrund früherer Beobachtungen wird hier ein Anstieg von Il-1 β erwartet. Ausgehend von der Hypothese, dass die Funktion von Il-1ra insbesondere in der Blockade übermäßiger Il-1 β -Aktivität besteht,

müsste parallel hierzu auch Il-1ra ansteigen, was mit der vorliegenden Studie überprüft werden soll.

Lokale und systemische Il-1 β -Konzentrationen scheinen allerdings nicht nur von Art und Ausmaß mikrobieller Stimuli abhängig zu sein. Auch Stress spielt nach neueren Daten eine bedeutsame Rolle. Verschiedene Studien konnten mit Stress assoziierte Konzentrationszunahmen von Il-1 β sowohl bei Menschen (Dobbin et al., 1991; Spivak et al., 1997; Paik et al., 2000) als auch bei Tieren nachweisen (Mekaouche et al., 1994; Persoons et al., 1995, 1997; Collins et al., 1996; Hisanaga et al., 1996; Korneva et al., 1997; Nguyen et al., 2000; Quan et al., 2001). Auch im Sulkusfluid führt eine experimentelle Gingivitis zu größeren Il-1 β -Konzentrationsanstiegen bei solchen Studierenden, die sich gerade in der Endphase einer wichtigen Prüfungsperiode befinden im Vergleich zu solchen, die aktuell keinerlei Prüfungsstress ausgesetzt sind (Deinzer et al. 1999, 2000b). Dabei ist allerdings bis zum heutigen Tage nicht geklärt, ob die durch Stress induzierte Il-1 β -Konzentrationszunahme durch eine gleichzeitige Erhöhung der Il-1ra Konzentration kompensiert wird. Eine solche Beobachtung würde gegen die Hypothese sprechen, dass Stress-Parodontitis-Zusammenhänge, wie sie in der Literatur vielfach beschrieben werden (Deinzer 2004), durch eine stressinduzierte Zunahme von Il-1 β vermittelt werden (Deinzer et al. 1999, 2000b). Mit der vorliegenden Studie sollte daher ebenfalls die Hypothese geprüft werden, ob stressinduzierte Anstiege von Il-1 β durch gleichzeitige Anstiege von Il-1ra kompensiert werden.

Auch wenn zahlreiche Studien die Hypothese einer stressinduzierten Zunahme von Il-1 β stützen, so existieren doch auch einige widersprüchliche Befunde. Dugué et al. (1993) und Lacey et al. (2000) misslang es, Effekte von Stress auf Il-1 β im Serum nachzuweisen. Kiecolt-Glaser et al. (1995, 1996) beobachteten sogar eine reduzierte Il-1 β -Antwort bei LPS-stimulierten Leukozyten *in vitro*, gewonnen von chronisch gestressten Menschen. Sie bestätigten damit indirekt Befunde von Goujon et al. (1995), Nguyen et al. (1998, 2000) und Quan et al (2001), nach denen Stress auch zu Reduzierungen von Il-1 β im verschiedenen Hirngebieten und im Serum von Mäusen führt. Eine Ursache für solch widersprüchliche Befunde könnte in unterschiedlichen Antworten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) auf Stressoren liegen. In der Tat weiß man, dass Glucocorticoide die Il-1 β -Freisetzung hemmen (Homo-Delachre et al., 1991; Hagen et al., 1992; Nguyen et al., 2000). Bei Menschen ist der Einflussfaktor Geschlecht von wesentlicher Bedeutung für die Cortisolfreisetzung unter Stress. Frauen tendieren zu geringeren Cortisolantworten als Männer, selbst dann, wenn ihre subjektiven Stressempfindungen eher

stärker ausfallen (Kirschbaum et al., 1992, 1999; Kudielka et al. 1998). Geschlechtsspezifische Effekte bleiben allerdings in der Stress-IL-1 β -Forschung bislang unberücksichtigt. Aufgrund ihrer reduzierten Cortisolantwort würde man bei Frauen höhere IL-1 β -Reaktionen auf Stress erwarten als bei Männern. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit besteht daher darin, mögliche Geschlechtsunterschiede in der IL-1 β - und IL-1ra-Reaktion auf Stress unter den Bedingungen einer experimentellen Gingivitis zu untersuchen.

Geschlechtsunterschiede sind jedoch nicht nur im Zusammenhang mit einer Stress-Antwort auf Antigene zu erwarten, sondern auch unter Ruhebedingungen. Allerdings sind Geschlechtseffekte auf die IL-1 β Antwort unter Bedingungen einer experimentellen Gingivitis bisher noch nicht untersucht worden, auch wenn es Galbraith et al. (1997) gelang nachzuweisen, dass unstimulierte orale polymorphkernige Leukozyten (PMN) von Männern mehr IL-1 β freisetzen als die von Frauen. Aus diesen Gründen geht in der vorliegenden Studie der Faktor Geschlecht auch in die Analyse der unter Ruhebedingungen erfassten Daten ein. Aufgrund der Daten von Galbraith ist dabei zu erwarten, dass Frauen unter Ruhebedingungen weniger IL-1 β auf eine mikrobielle Stimulation freisetzen als Männer.

Mit der Studie sollen also zusammenfassend folgende Hypothesen überprüft werden

- 1.) Experimentelle Gingivitis bewirkt einen Anstieg von IL-1 β und IL-1ra
- 2.) Frauen zeigen unter Ruhebedingungen schwächere IL-1 β - und IL-1ra-Reaktionen auf experimentelle Gingivitis als Männer
- 3.) Unter der Bedingung einer experimentellen Gingivitis zeigen Personen mit Stress stärkere Anstiege von IL-1 β und IL-1ra als Personen ohne Stress
- 4.) Frauen zeigen unter Stressbedingungen stärkere IL-1 β - und IL-1ra-Reaktionen auf experimentelle Gingivitis als Männer

Als Stressor diente dabei –wie schon in früheren Untersuchungen (Deinzer et al., 1999, 2000b)- die Teilnahme an der Ärztlichen Vorprüfung.

2. Material und Methode

2.1 Probanden

Alle Probanden waren Studierende der Medizin. Sie wurden während ihrer Seminare und durch öffentliche Aushänge rekrutiert. Studierende, die während der Untersuchung an der Ärztlichen Vorprüfung (Stress) teilnahmen erhielten für ihre Teilnahme 600 DM, Kontrollstudenten, die während der Untersuchung keinerlei Prüfungsverpflichtungen hatten, erhielten für ihre Teilnahme 300 DM. Die unterschiedlichen Probandenhonorare erklären sich aus den unterschiedlichen subjektiven Anforderungen, die die Studienteilnahme für die beiden Gruppen bedeutete. Ausschlusskriterien, die zum Einen in Risiken für die Probanden begründet waren und zum Anderen in dem Bestreben, Störfaktoren möglichst gering zu halten, waren: Erkrankungen des Immunsystems und bekannte Infektionen jeglicher Art; Diabetes mellitus; psychiatrische Erkrankungen; Alkohol Missbrauch; Nikotinkonsum von mehr als 5 Zigaretten/Tag; Schwangerschaft; laufende zahnärztliche oder kieferorthopädische Behandlungen; unbehandelte Karies; defekte Füllungen; insuffiziente prothetische Versorgungen; Taschensondierungstiefen von mehr als 3mm; parodontale Rezessionen; regelmäßige Einnahme von Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva, Einnahme immunstimulierender sowie immunsupprimierender Medikamente vor Beginn der Studie bzw. Anwendung solcher Substanzen 1 Woche vor Beginn der Studie bis zum Studienabschluss. Ferner führte die Einnahme von Antibiotika und Antiphlogistika 6 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie zum Studienausschluss. Ebenfalls zum Studienausschluss führte Blutung auf Sondierung (BOP) an mehr als 1 Stelle an den Untersuchungszähnen 4-7 (beidseits im Oberkiefer) vor Beginn der Studie. Während alle o.g. Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt der Rekrutierung Anwendung fanden, wurden zum Ende der Studie weitere Ausschlusskriterien angewandt. Um sicher zu stellen, dass tatsächlich die Effekte von Plaque-Akkumulation (experimenteller Gingivitis) auf die Entzündungsparameter der Sulkusflüssigkeit analysiert wurden, kamen nur solche Probanden in die Auswertung, die am Tag 7 der Studie mindestens an einem Viertel der Erhebungsstellen und am Tag 28 mindestens an der Hälfte der Erhebungsstellen einen Plaque-Index von 1 aufwiesen. 13 Examensteilnehmer (7m, 6w) und 14 Kontrollprobanden (8m, 6w) erfüllten zum Abschluß der Studie die o.g. Anforderungen.

2.2 Vorbehandlung

Um eine entzündungsfreie und standardisierte Ausgangssituation der Gingiva zu erreichen, wurde bei allen Studienteilnehmern wenigstens 2 Wochen vor Studienbeginn eine professionelle Zahnreinigung durchgeführt. Gleichzeitig wurden alle Teilnehmer darin unterwiesen, perfekte Mundhygiene zu unterhalten. Zu diesem Zweck wurden sie in der Regel in der modifizierten Putztechnik nach Bass unterwiesen. Nur dann, wenn ihre Mundhygiene auch ohne vorherige Unterweisung bereits nahezu perfekt war, wurden ihnen lediglich einige individuelle Ratschläge erteilt, die zur weiteren Perfektionierung der Hygiene dienten. Alle Teilnehmer wurden in der Anwendung von Zahnseide im gesamten Gebiss unterwiesen. Der Erfolg dieser Instruktionen wurde regelmäßig überprüft. Mindestens einmal wöchentlich wurden der Hygienestatus mit Hilfe des Plaque-Index (PI) sowie des Papillen-Blutungs-Index (PBI) kontrolliert (s.u.). Soweit notwendig, wurden Stellen mit Plaque bei diesen Kontrollterminen nachgereinigt und die Mundhygiene-Instruktionen wurden wiederholt, bis die orale Hygiene perfekt war. Die Umsetzung der Hygiene-Unterweisung war bei nahezu allen Teilnehmern exzellent, nur ein Proband musste wegen Entzündungszeichen an mehr als einer Stelle zu Studienbeginn von der Untersuchung ausgeschlossen werden.

2.3 Experimentelle Gingivitis

Die Probanden wurden gebeten, entweder an den Zähnen 3-8 des 1. und 4. Quadranten oder denen des 2. und 3. Quadranten jegliche Mundhygienemaßnahmen für einen Zeitraum von 28 Tagen zu unterlassen. An den verbleibenden Zähnen sollte perfekte Mundhygiene aufrecht erhalten werden. Die Zuordnung der Quadranten zu den Hygienebedingungen erfolgte randomisiert. Die Teilnehmer sollten für die Mundhygiene keine anderen Hilfsmittel benutzen, als eine standardisierte mittelharte Zahnbürste (blend-a-dent), eine standardisierte Natriumfluorid-Zahnpasta (blend-a-med), sowie Zahnseide (ungewachst und unfluoridiert); diese Hilfsmittel erhielten die Studienteilnehmer zu Untersuchungsbeginn.

2.4 Examensstress

Die Teilnehmer der Examensgruppe nahmen während der Studie an der Ärztlichen Vorprüfung teil, wohingegen die Teilnehmer der Kontrollgruppe keinerlei Prüfungen während der Studienphase abzulegen hatten. Die Ärztliche Vorprüfung besteht aus einem schriftlichen und einen mündlichen Teil. In der vorliegenden Studie erfolgte die mündliche Examensprüfung 1-5 Wochen nach der schriftlichen Prüfung. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Vorbereitung und Antizipation dieser Prüfung ebenso wie die Prüfung selbst eine intensive subjektive Belastung darstellen, mit einer lang andauernden Reduzierung des

Immunglobulin A im Speichel einhergehen wie auch mit einer Steigerung des sulkulären IL-1 β , von einer Erhöhung der Anzahl schwerer gingivaler Entzündungen an zuvor gesunden Zähnen begleitet werden, und durch eine Vernachlässigung spontanen Mundhygieneverhaltens gekennzeichnet sind (Deinzer & Schüller, 1998, Deinzer et al. 1998, 1999, 2000a, b, 2001).

2.5 Gewinnung der gingivalen Sulkusflüssigkeit

Gingivale Sulkusflüssigkeit wurde an den mesiobukkalen, distobukkalen, mesiolingualen sowie distolingualen Stellen der Zähne 14-17 und 24-27 gewonnen. Wenn bei einem Studienteilnehmer einer der genannten Zähne fehlte, wurde der entsprechende Eckzahn mit in die Erhebung einbezogen. Vor der Gewinnung der Sulkusflüssigkeit wurde das Zielgebiet mit Watterollen relativ trockengelegt und mittels eines zahnärztlichen Püsters für 5 Sekunden bei leichtem Luftstrom, der im Winkel von 90 Grad auf die Zahnoberfläche gerichtet wurde, getrocknet. Eine aktuelle Arbeit konnte zeigen, dass das Vorhandensein von Plaque keinen Einfluss auf das so gesammelte Sulkusfluidvolumen hat (Deinzer et al., 2000c). Ein Periopaper Streifen (Harco, New York, NY, USA), wurde mit einem Bleistift 1mm von der Papierspitze entfernt markiert. Der Filterpapierstreifen wurde dann bis max. 1mm in den gingivalen Sulkus vorgeschoben und verblieb dort für exakt 30 Sekunden. Das vom Periopaper aufgesogene Flüssigkeitsvolumen wurde mit dem Periotron 8000 (Harco, New York, NY, USA) bestimmt, welches an jedem Erhebungstag so, wie bei Deinzer et al. (1999) beschrieben, kalibriert wurde. Die Zuverlässigkeit dieser Messmethode ist sehr gut; Messwiederholungen innerhalb von 5 Min. erbrachten eine Re-Test Korrelation von $r_{tt} > 0.80$ (Deinzer et al. 2000c). Mit Blut sichtbar kontaminierte Periopaper wurden noch vor der Volumenmessung verworfen; dies war bei 1,7% aller Probenentnahmen notwendig. Direkt nach der Volumenbestimmung wurden die weißen Spitzen der Periopaper-Streifen abgeschnitten und zusammen mit den anderen Streifen desselben Quadranten in ein mit 800 μ l PBS-Puffer gefülltes Reaktionsgefäß verbracht. Die zwei Reaktionsgefäße eines Probanden, die die Paper je eines Quadranten enthielten, wurden dann bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten zentrifugiert, bevor sie in 7 Aliquots á 100 μ l unterteilt wurden. Die Aliquots wurden innerhalb von 5 Min. nach der Zentrifugation auf Trockeneis schockgefroren und innerhalb 1 Std. nach der Zentrifugation bei -80°C bis zur biochemischen Analyse aufbewahrt.

2.6 Immunoassays

Die aufgetauten Sulkusfluid Proben wurden mit Hilfe kommerziell verfügbarer ELISA Kits auf Il-1 β und Il-1ra untersucht (Il-1 β : Endogen Inc., Cambridge, MA, USA; Il-1ra: Biosource Inc., Camarillo, CA, USA), deren intra- und interassay Variabilitäts-Koeffizient unter 10% liegen. Für die Analyse von Il-1ra wurden die Proben mit PBS-Puffer im Verhältnis 1:10 verdünnt. Doppelbestimmungen von 20 Proben einer unabhängigen Population wiesen eine Korrelation von $r_{tt} > 0.99$ auf. Die Proben eines Teilnehmers wurden immer gemeinsam mit ein und demselben Assay analysiert. Zur Bestimmung der Parameter-Konzentrationen in der Sulkusflüssigkeit wurden die ermittelten Konzentrationen der Proben mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert.

2.7 Klinische Parameter

Um die klinischen Effekte der Experimentellen Gingivitis zu erfassen, wurde während der gesamten Studie der Plaque-Index als Hygieneindikator (PI; Sillness & Loe, modifiziert nach Rateitschak et al. 1989) und der Papillen-Blutungs-Index als Gingivitisindikator (PBI; nach Saxer & Mühlemann, modifiziert nach Rateitschak et al. 1989) an allen Erhebungsstellen (16 Stellen pro Hygienebedingung) von 2 trainierten und kalibrierten Untersuchern erhoben, die gegenüber den Stressbedingungen der Probanden blind waren.

2.8 Fragebögen

Zur Erfassung des subjektiven Stressempfindens füllten die Studienteilnehmer den Erholungs-Belastungsfragebogen von Kallus (1995) aus. Dieser Fragebogen ermittelt das Maß des empfundenen Stresses der letzten (3) Tage auf 12 Skalen, die jeweils Werte zwischen 0 und 6 annehmen können. Höhere Werte stehen dabei für eine stärkere Ausprägung des Merkmals. Die interne Konsistenz (Cronbach's α) aller Subskalen liegt über $\alpha=0.70$; die Messwiederholungsreliabilitäten der im Abstand von 24 Stunden erhobenen Werte liegen zwischen der $r_{tt}=0.79$ (Subskala Sozialer Stress) und $r_{tt}=0.94$ (Subskala Soziale Entspannung). Für die vorliegende Studie wurde der Fragebogen dahingehend modifiziert, dass die Studierenden gebeten wurden, ihr Befinden während der letzten 7 Tage, anstatt wie im Original vorgesehen während der letzten 3 Tage, einzuschätzen. Diese Modifikation war vom Testautor selbst empfohlen worden, der aufgrund von bislang unveröffentlichten Daten hierdurch keine substantiellen Veränderungen der Gütekriterien erwartete (K.W. Kallus, persönliche Kommunikation).

2.9 Studiendesign

Da es aus zeitlichen und technischen Gründen nicht möglich war, alle Studienteilnehmer an einem Tag zu untersuchen, wurden durch Randomisierung 3 Untergruppen gebildet. Die 3 Gruppen begannen mit der experimentellen Gingivitis an den Tagen 17, 18 und 19 vor der schriftlichen Examensprüfung. Die Sulkusflüssigkeit, die klinischen Parameter sowie die Fragebögen wurden an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28 der experimentellen Gingivitis erhoben. Daraus folgt, dass der Messzeitpunkt am 21. Tag dem schriftlichen Examen am nächsten lag. Alle Messungen erfolgten in der Zeit von 14.00 Uhr bis 22.00 Uhr. Jeder Proband wurde während der gesamten Studiendauer immer zur gleichen Tageszeit untersucht. Die Abweichungen betrugen nicht mehr als ± 30 min.

2.10 Statistik

Um zu prüfen, ob die Examenskandidaten im Untersuchungszeitraum tatsächlich subjektiv stärker belastet und weniger erholt waren und ob sich hierbei Geschlechtunterschiede abzeichneten, wurden die Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Werte auf den Skalen des Erholungs-Belastungs-Fragebogens mittels dreifaktorieller Varianzanalyse (Stress×Geschlecht×Zeit) mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor verglichen.

Die Effekte der experimentellen Gingivitis auf die Plaque-Akkumulation sowie Blutung nach Sondieren wird als durchschnittliche Anzahl der Stellen mit dem jeweiligen Index dargestellt. Die Werte der 16 Messstellen pro Quadrant wurden nicht in einem arithmetischen Mittel zusammengefasst, da die betreffenden Skalen kein Intervallskalenniveau aufweisen. Die inferenzstatistische Analyse beschränkt sich für diese Parameter auf die Anzahl von Stellen mit Messwerten >0 . Da aufgrund des Studiendesigns in den Quadranten mit Hygiene nur selten positive Plaque- oder Blutungsindizes vorlagen ($PI > 0$, $PBI > 0$) und die entsprechenden Variablen daher signifikante Abweichungen von der Normalverteilung aufwiesen, gingen diese Daten nicht in die statistischen Analysen ein. Sie werden im Anhang im Detail berichtet.

Effekte von Plaque-Akkumulation (Experimentelle Gingivitis) auf die sulkulären Immunparameter werden als Differenz zur Ausgangsmessung (Tag 0) dargestellt. Eine Varianzanalyse der am Tag 0 erhobenen Werte ergab weder für $IL-1\beta$ noch für $IL-1\alpha$ signifikante Stress- oder Geschlechts-Haupteffekte oder Stress×Geschlecht Interaktionen ($p \geq 0.25$).

Zur Prüfung der Hypothesen 1-4 wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung berechnet, nachdem zuvor die univariate Normalverteilung beteiligten Variablen bestätigt worden war ($p > 0.20$). Bei den die Immunparameter betreffenden Varianzanalysen wurden die Ausgangswerte als Kovariaten in die Berechnung mit eingeschlossen. Greenhouse-Geisser Korrekturen (die im allgemeineren zu konservativeren Signifikanzschätzungen führen) wurden für alle Signifikanzberechnungen bei messwiederholten Faktoren durchgeführt, um auf diese Weise mögliche Verletzungen der Sphärizitätsannahme zu korrigieren. Dies erfolgte unabhängig vom tatsächlichen Ergebnis der Sphärizitäts-Tests, da diese aufgrund des geringen n nur eine geringe Teststärke aufweisen. Bei der Ergebnisdarstellung werden die Ausgangs-Freiheitsgrade und Greenhouse-Geisser's ϵ widergegeben. Als Maß für die Effektstärke wurde das partieller η^2 (η^2) berechnet. Für die Hypothesentests wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0.05$ festgelegt.

Hypothese 1 lässt sich varianzanalytisch als die Erwartung eines Haupteffektes „Hygiene“ in der Kontrollgruppe ausdrücken, mit erhöhten Mittelwerten in den Plaquequadranten gegenüber den Hygienequadranten. Die Hypothese sollte allerdings auch dann angenommen werden, wenn der Haupteffekt „Hygiene“ durch eine Hygiene $\times$ Zeit Interaktion überlagert wurde, die Mittelwerte in den Quadranten mit Plaque aber dennoch höher ausfielen als unter der Hygienebedingung.

Hypothese 2 drückt varianzanalytisch die Erwartung einer Hygiene $\times$ Geschlecht-Interaktion in der Kontrollgruppe aus. Sie sollte dann angenommen werden, wenn eine solche Interaktion signifikant würde und die Werte der Frauen in den Plaquequadranten über denen der Männer lagen resp. stärker anstiegen als die der Männer.

Entsprechend dieser Überlegungen wurde zur Prüfung der Hypothesen 1 und 2 eine 3-faktorielle Varianzanalyse (Hygiene $\times$ Zeit $\times$ Geschlecht) mit Messwiederholung auf den ersten beiden Faktoren über die Daten der Kontrollgruppe gerechnet.

Hypothesen 3 und 4 beziehen sich auf den Vergleich der Probanden mit und ohne Examensstress unter der Bedingung Plaque. Sollte Hypothese 3 zutreffen, müsste sich dies varianzanalytisch in einem signifikanten Haupteffekt „Stress“ resp. einer signifikanten Stress $\times$ Zeit-Interaktion ausdrücken. Gleichzeitig sollten die Mittelwerte der gestressten Probanden über denen der Kontrollprobanden liegen. Hypothese 4 ergänzt diese Erwartung mit

der Erwartung einer signifikanten Stress×Geschlecht- resp. Stress×Geschlecht×Zeit Interaktion, wobei bei den Frauen eine stärkere Erhöhung der Werte bei den gestressten Examenskandidatinnen gegenüber den Kontrollen erwartet wurde als bei den Männern. Entsprechend dieser Überlegungen wurde zur Prüfung der Hypothesen 3 und 4 eine Varianzanalyse (Stress×Geschlecht×Zeit) mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor über die Daten der Quadranten mit Plaqueakkumulation berechnet.

2.11 Ethik

Alle Studien-Teilnehmer unterzeichneten, nachdem sie zuvor schriftlich und mündlich über den Studienablauf informiert worden waren, eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat diesen Versuchsplan geprüft und äußerte keine Bedenken gegen die Durchführung der Untersuchungen.

3. Ergebnisse

3.1 Subjektives Stressempfinden bei Examensteilnehmern und Kontrollpersonen

Abbildung 1 zeigt den Verlauf des Belastungs- und Erholungszustandes in den beiden Untersuchungsgruppen über die Untersuchung hinweg. Für jede Skala des Erholungs-Belastungsfragebogens (Kallus, 1995) wurde eine Stress×Geschlecht×Zeit Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem dritten Faktor berechnet. Abbildung 1 gibt diejenigen Effekte wieder, die hierbei ein kritisches Signifikanzniveau von 5% unterschritten.

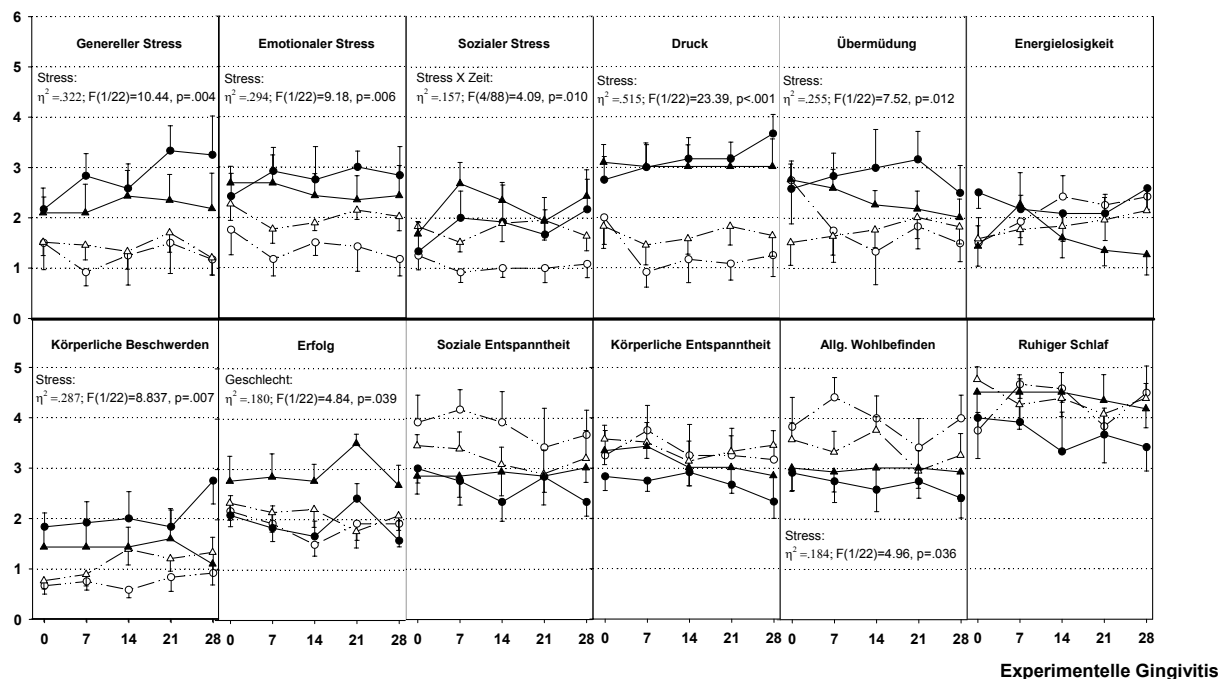


Abbildung 1: Psychische Reaktionen auf Prüfungsstress, gemessen mit dem Erholungs-Belastungs-Fragebogen nach Kallus. Wiedergegeben sind die Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der männlichen (Dreiecke) und weiblichen (Kreise) Kontrollpersonen (offene Symbole) und Examensteilnehmer (ausgefüllte Symbole) sowie signifikante Effekte in den Stress×Geschlecht×Zeit-Varianzanalysen.

3.2 Plaque-Akkumulation in der Examens- und der Kontrollgruppe

Den Effekt der Hygienebedingung „Plaque“ auf die Anzahl der untersuchten Flächen mit Plaque ($PI > 0$) gibt Abbildung 2 wieder. Eine Stress×Geschlecht×Zeit Varianzanalyse über die Quadranten mit Plaque mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit ($\eta^2 = 0.162$, $F(3/69) = 4.431$, $p = 0.007$, $\epsilon = 0.882$). Andere Effekte auf die Plaque-Akkumulation konnten nicht beobachtet werden.

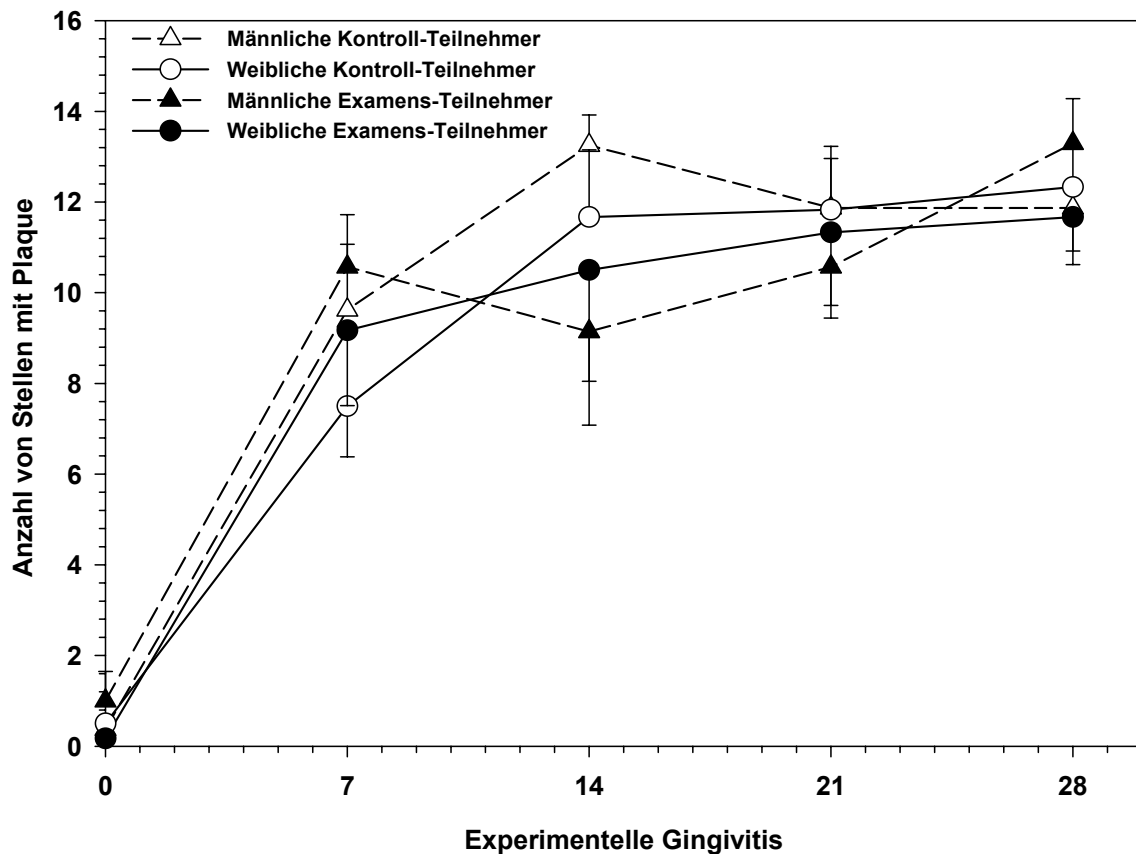


Abb. 2: Plaque-Akkumulation in den Quadranten ohne Hygiene. Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der Anzahl von Seiten mit einem Plaque-Index oberhalb von 0. Eine Stress×Geschlecht×Zeit-Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem zweiten Faktor erbrachte einen signifikanten Haupteffekt Zeit und sonst keine weiteren Effekte.

3.3 Blutung nach Sondieren in der Examens- und der Kontrollgruppe

Abbildung 3 zeigt den Verlauf des positiven Blutungsnachweises nach Sondieren bei Examens Teilnehmern und Kontrollen in den Quadranten mit Plaque. Aufgrund des langsamen Anstieges und der sich daraus ergebenden Abweichungen von der Normalverteilung zu den ersten Messzeitpunkten bezieht sich eine über die Daten gerechnete Varianzanalyse Stress×Geschlecht×Zeit mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor lediglich auf die Tage 14-28. Hier ergibt sich eine signifikante Stress×Zeit-Interaktion ($\eta^2 = 0.135$, $F(2/46) = 3.576$, $p = 0.037$, $\varepsilon = 0.980$) und eine signifikante Stress x Geschlecht x Zeit Interaktion ($\eta^2 = 0.246$, $F(2/46) = 7.502$, $p = 0.002$, $\varepsilon = 0.980$). Weibliche Kontrollprobanden zeigten die geringste Blutungsreaktion während männliche Examens Teilnehmer gegenüber weiblichen Examenskandidaten und männlichen Kontrollen verzögerte Reaktionen aufwiesen.

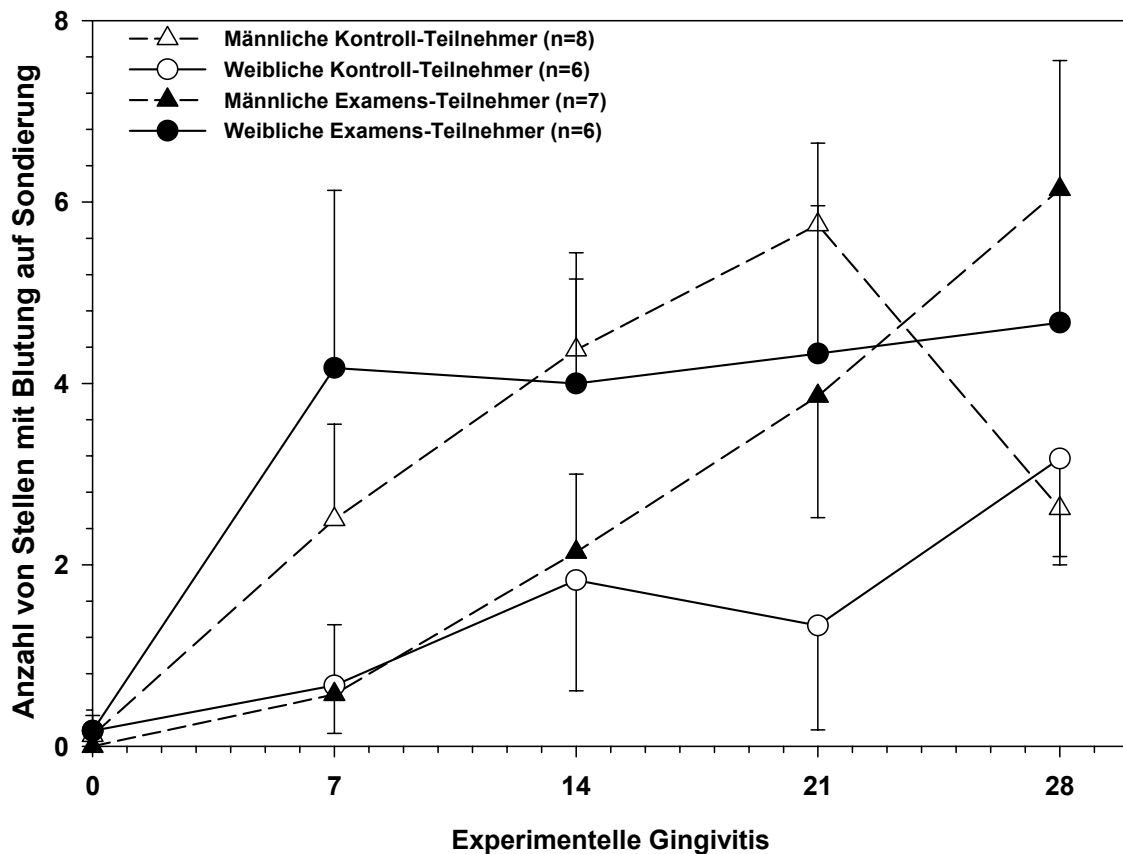


Abb.3: Blutung nach Sondieren in den Quadranten ohne Hygiene. Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der Anzahl von Stellen mit Blutung auf Sondierung. Eine Varianzanalyse (Stress x Geschlecht x Zeit) mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor ergab signifikante Stress×Zeit und Stress×Geschlecht×Zeit Effekte.

3.4 Wirkung der experimentellen Gingivitis auf das sulkuläre IL-1 β und IL-1ra in der Kontrollgruppe

Abbildung 4a zeigt die Wirkung kontinuierlicher Plaque-Akkumulation auf die IL-1 β Konzentration in der Sulkusflüssigkeit innerhalb der Kontrollgruppe. Eine HygienexZeitxGeschlecht Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den ersten beiden Faktoren ergab einen signifikanten Haupteffekt für das Geschlecht ($\eta^2 = 0.339$, $F(1/10) = 5.128$, $p = 0.047$), einen annähernd signifikanten Effekt für die Hygiene ($\eta^2 = 0.310$, $F(1/10) = 4.498$, $p = 0.060$, $\epsilon = 1.0$), sowie eine nahezu signifikante Geschlecht×Zeit Interaktion ($\eta^2 = 0.214$, $F(3/30) = 2.727$, $p = 0.079$, $\epsilon = 0.777$). Plaqueakkumulation bewirkt damit eine Zunahme der IL-1 β Konzentration. Der zeitliche Verlauf wie auch die Stärke dieses Effekts variiert sehr stark mit dem Geschlecht. Während die männlichen Studienteilnehmer in der ersten Woche der experimentellen Gingivitis eine starke Zunahme der IL-1 β Konzentration zeigen und danach bis zum Studienende nahezu stabile Konzentrationen aufweisen, steigen bei Frauen die IL-1 β -Spiegel erst ab dem 21. Studientag deutlich an.

Abbildung 4b zeigt die Effekte von Plaque auf die Il-1ra Konzentration bei männlichen und weiblichen Probanden in der Kontrollgruppe. Dabei zeigten die Hygienebedingungen keinen Effekt auf das Il-1ra, weder im Sinne eines Haupteffektes ($\eta^2 = 0.004$, $F < 1$) noch in Bezug auf eine Interaktion mit dem Faktor Zeit ($\eta^2 = 0.145$, $F(3/30) = 1.695$, $p = 0.207$, $\varepsilon = 0.696$) oder dem Geschlecht ($\eta^2 = 0.090$, $F < 1$) oder beiden Faktoren ($\eta^2 = 0.093$, $F(3/30) = 1.021$, $p = 0.380$, $\varepsilon = 0.696$). Es wurde ausschließlich eine signifikante Geschlecht x Zeit Abhängigkeit beobachtet ($\eta^2 = 0.269$, $F(3/30) = 3.464$, $p = 0.037$, $\varepsilon = 0.828$).

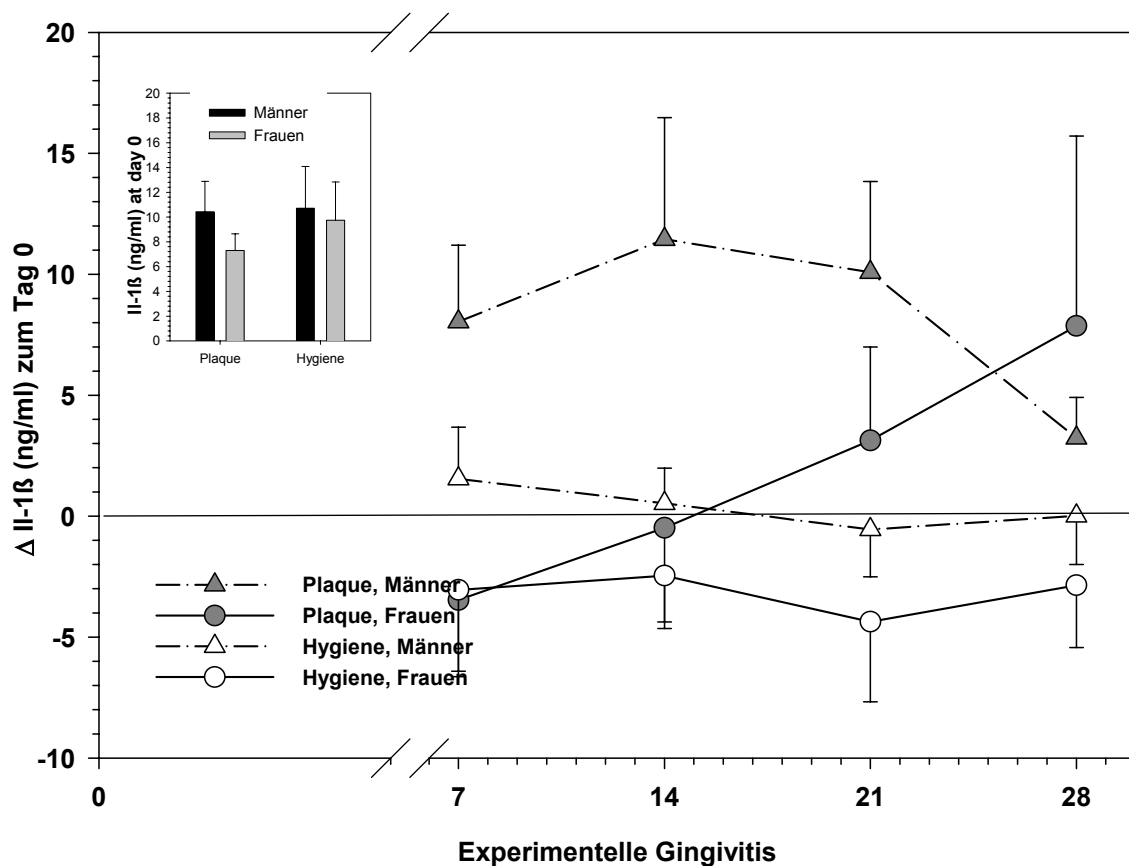


Abb. 4a: Wirkung von Plaqueakkumulation auf IL-1 β in der Kontrollgruppe. Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes sind dargestellt. Eine Hygiene $\times$ Zeit $\times$ Geschlecht Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den ersten beiden Faktoren ergab einen signifikanten Effekt für das Geschlecht und einen nahezu signifikanten Effekt für die Hygiene ($p=0.06$) und Geschlecht $\times$ Zeit ($p=0.08$).

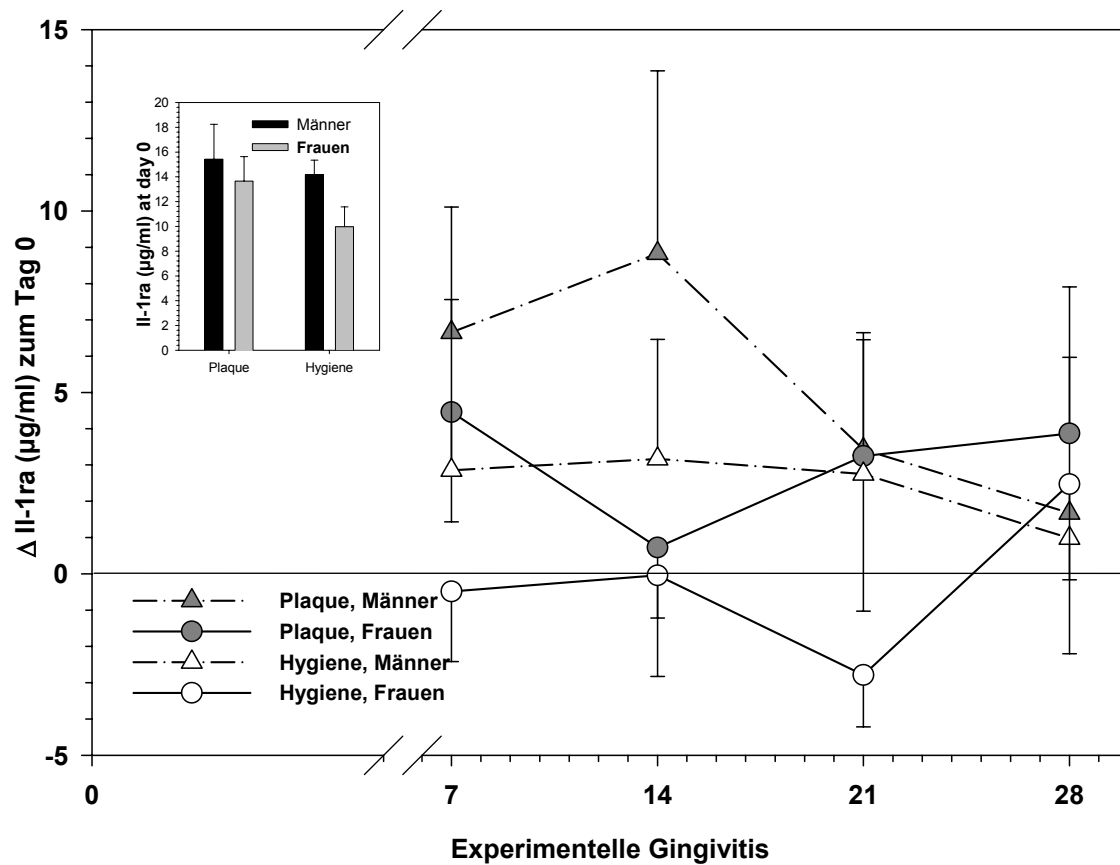


Abb. 4b: Wirkung von Plaqueakkumulation auf IL-1ra in der Kontrollgruppe. Mittelwert und Standardfehler der IL-1ra Konzentration sind dargestellt. Eine Hygiene×Geschlecht×Zeit Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den ersten beiden Faktoren erbrachten eine signifikante Geschlecht×Zeit Interaktion.

3.5 Wirkung von Examensstress auf plaqueinduzierte Veränderungen von Il-1 β und Il-1ra

Abbildung 5a zeigt den Effekt von Prüfungsstress auf sulkuläres Il-1 β unter Bedingungen der kontinuierlichen Plaqueakkumulation. Eine Varianzanalyse (Stress $\times$ Geschlecht $\times$ Zeit) ergibt einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit ($\eta^2 = 0.119$, $F(3/66) = 2.981$, $p = 0.042$, $\varepsilon = 0.929$) sowie signifikante Geschlecht $\times$ Zeit ($\eta^2 = 0.115$, $F(3/66) = 2.859$, $p = 0.048$, $\varepsilon = 0.929$) und Stress $\times$ Geschlecht $\times$ Zeit Interaktionen ($\eta^2 = 0.135$, $F(3/66) = 3.435$, $p = 0.025$, $\varepsilon = 0.929$). Während männliche Examensstudenten eine Il-1 β Konzentration aufwiesen, die tendenziell eher unterhalb der Konzentrationen von männlichen Kontrollprobanden lag, konnte bei weiblichen Prüfungsteilnehmern eine starke Konzentrationszunahme von Il-1 β beobachtet werden, die deutlich höher ausfiel als die der männlichen und weiblichen Kontrollteilnehmer. Diese Konzentrationszunahme erreichte am 21. Tag ihren Klimax, also an dem Tag, der dem schriftlichen Examen am nächsten lag.

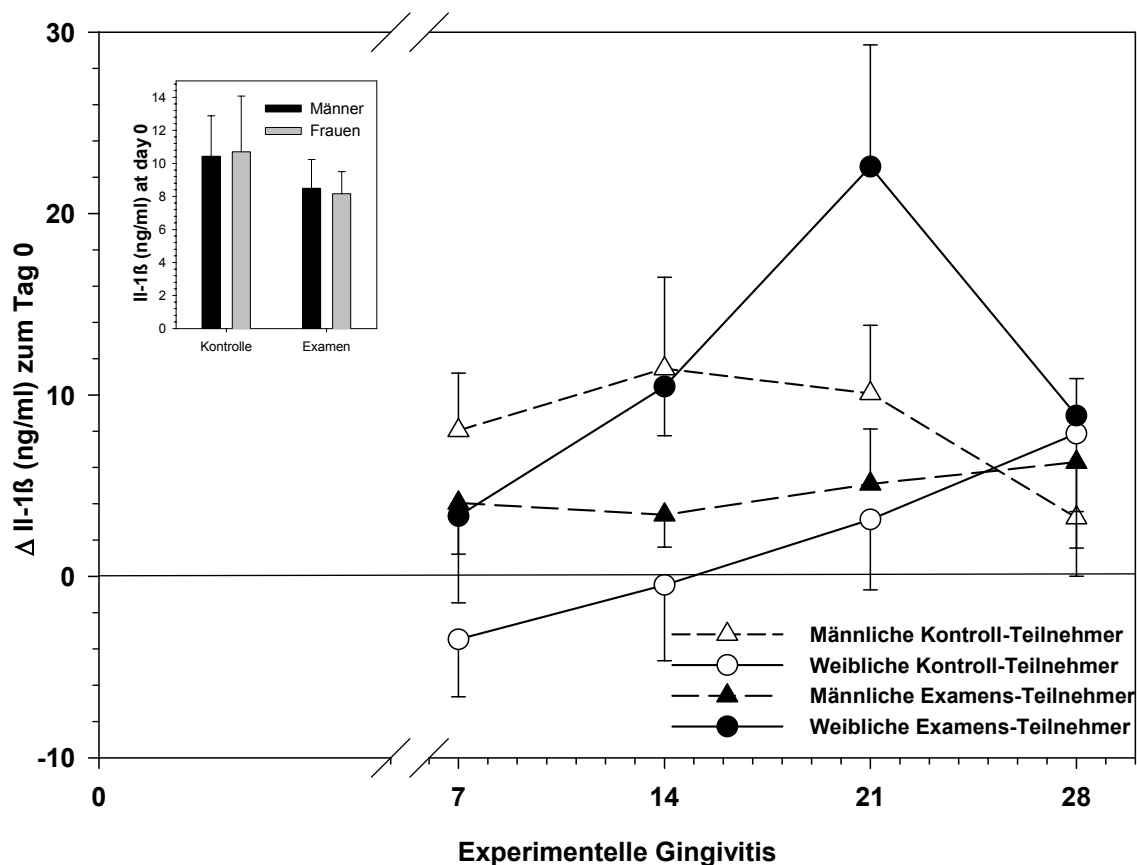


Abb. 5a: Wirkung von Examensstress auf plaqueinduzierte Veränderungen der Il-1 β Konzentration.

Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes von Il-1 β sind dargestellt. Eine Stress $\times$ Geschlecht $\times$ Zeit Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor ergab einen signifikanten Haupteffekt Zeit sowie signifikante Geschlecht $\times$ Zeit und Stress $\times$ Geschlecht $\times$ Zeit Interaktionen.

Abbildung 5b stellt die Effekte von Stress und Geschlecht auf das sulkuläre IL-1ra an Stellen mit kontinuierlicher Plaqueakkumulation dar. Es zeigt sich kein signifikanter Effekt bei einer Varianzanalyse (Stress×Geschlecht×Zeit) mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor (alle $\eta^2 < 0.06$; alle $F < 1.5$; alle $p > 0.24$).

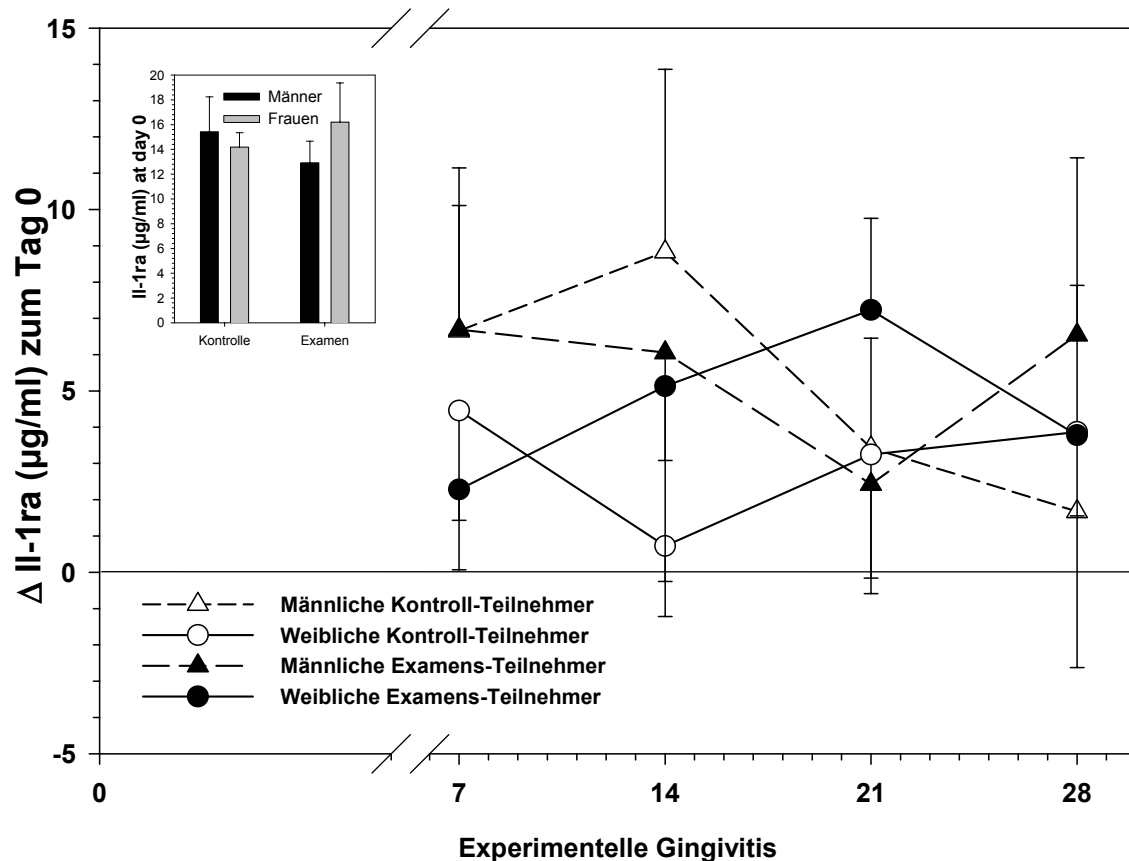


Abbildung 5b: Wirkung von Examensstress auf plaqueinduzierte Veränderungen der IL-1ra Konzentration.

Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes von IL-1ra sind dargestellt. Eine Stress×Geschlecht×Zeit Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem letzten Faktor ergab keine signifikanten Effekte.

4. Diskussion

Die Vorbereitung, Antizipation und Durchführung der Examensprüfung bedeutete für die Probanden eine erhebliche Belastung. Examenstudenten berichteten über mehr Stress und weniger Erholung als die Kontrollprobanden. Damit fungiert das Examen in dieser Studie als wirkungsvoller Stressor mit nachweisbaren Effekten auf das subjektive Befinden der Betroffenen während der gesamten Untersuchungszeit. Geschlechtseffekte waren nur bezüglich des Faktors „Erfolg“ im Erholungs-Belastungs-Fragebogen (Kallus, 1995) nachweisbar. Interessanterweise empfanden die männlichen Prüflinge um den Prüfungszeitpunkt ein höheres Maß an Erfolgsgefühlen als die weiblichen Examenstudenten und die weiblichen und männlichen Kontrollpersonen. Da sich hinsichtlich der anderen Skalen keine Geschlechtsunterschiede ergaben, scheint dieser Effekt am ehesten geschlechtsspezifische Rollenerwartungen zu reflektieren, die erst kürzlich mit den Schlagworten „Männliche Norm des Erfolges“ und „Weibliche Angst vor Erfolg“ (Holt-Lundstad et al. 2001) skizziert wurden.

Bezüglich IL-1 β konnten die Hypothesen 1 und 2 angenommen werden. Kontinuierliche Plaqueakkumulation bewirkte einen Anstieg an sulkulärem IL-1 β im Vergleich zu Stellen mit aufrechterhaltener Hygiene. Hier spielte das Geschlecht allerdings eine entscheidende Rolle. Weibliche Teilnehmer zeigten in der vorliegenden Studie eine verzögerte und insgesamt schwächere IL-1 β Reaktion auf Plaque als männliche Teilnehmer. Der hier beschriebene Unterschied könnte einen anderen von Galbraith et al. (1997) beschriebenen Geschlechtsunterschied reflektieren. In der betreffenden Arbeit wurde die IL-1 β Sekretion von stimulierten und unstimulierten oralen polymorphkernigen Zellen (PMN) analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Konzentration an IL-1 β im Überstand von PMNs weiblicher Spender signifikant niedriger war als die im Überstand von PMNs männlicher Spender. Dieser Unterschied verstärkte sich noch, wenn der geschlechtsspezifische Unterschied bzgl. der Zellzahl korrigiert wurde. Geschlechtsunterschiede in der oralen Immunreaktion auf Plaque wurden bislang kaum beschrieben. Tatsächlich wird in immunologischen Studien im Rahmen der Parodontitisforschung das Geschlecht der Probanden häufig gar nicht berichtet, geschweige denn kontrolliert. Die Daten der vorliegenden Studie sprechen hingegen für einen bedeutenden Einfluss des Faktors „Geschlecht“ auf die plaqueinduzierte IL-1 β Freisetzung. Zukünftige Studien sollten diesen Aspekt weiter verfolgen.

Im Gegensatz zu Interleukin-1 β konnten für den Il-1ra Rezeptor-Antagonisten keine eindeutigen Effekte der Plaqueakkumulation nachgewiesen werden. Damit müssen die Hypothesen 1 und 2 für Il-1ra zumindest vorläufig abgelehnt werden. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Teststärke der Hypothesentests verhältnismäßig gering war. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Effektstärke einer Plaqueinduzierten Veränderung der sulkulären Il-1ra-Freisetzung deutlich unter der zugleich ausgelösten Veränderung der Il-1 β -Freisetzung liegt. Damit scheint eine Zunahme des Il-1 β auch nicht durch eine entsprechende Zunahme seines Rezeptorantagonisten kompensiert worden zu sein. Dieses Ergebnis war so nicht erwartet worden, passt aber zu den uneindeutigen Befunden früherer Studien zur Bedeutung von Il-1ra für parodontale Erkrankungen (Ishihara et al. 1997, Boström et al. 2000, Rawlinson et al. 2000). Die Rolle von Il-1ra in der Ätiopathogenese der Parodontitis bleibt damit uneindeutig.

Psychologischer Stress und das Geschlecht zeigten die erwarteten Effekte auf das Il-1 β in soweit, als Frauen eine erheblich stärkere Il-1 β Sekretion aufwiesen als Männer. Insoweit kann Hypothese 4 angenommen werden. Dieser Befund passt zu Daten, nach denen Glucocorticoide die Il-1 β -Antwort auf Stress hemmen (Nguyen et al., 2000) und Frauen unter Stress einen niedrigeren Anstieg des freien Cortisols zeigen als Männer (Kirschbaum et al. 1992, 1999, Kudielka et al. 1998). Die Stärke dieser endokrinen Geschlechtsunterschiede hängt jedoch von dem Menstruationszyklus ab. So sind die Unterschiede bei Frauen, die sich in der Follikelphase befinden sowie bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, am größten (Kirschbaum et al. 1999). Zukünftige Studien sollten daher prüfen, inwieweit der Menstruationszyklus und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva Einfluss nehmen auf parodontologische Stressreaktionen.

Hypothese 3 kann in Bezug auf Il-1 β nur bedingt angenommen werden, da bei Männern keine eindeutige Erhöhung von Il-1 β im Zusammenhang mit Stress nachweisbar war – in der Tendenz zeigten die Mittelwertsunterschiede hier sogar in entgegengesetzte Richtung. Dieses Ergebnis widerspricht früheren Studien, in denen deutliche Anstiege von sulkulärem Il-1 β unter Stress auch bei Männern beobachtet worden waren (Deinzer et al., 1999, 2000b). Dies mag im Zusammenhang stehen mit den zwei wesentlichen Unterschieden der aktuellen Untersuchung zu den vorangehenden Studien. Zum einen wurden bei den früheren Untersuchungen primär die Effekte *nach* Stressbeendigung untersucht. Die Experimentelle Datenerhebung begann in diesen Studien 8 Tage vor dem letzten Prüfungstag der Ärztlichen Vorprüfung (Deinzer et al. 1999) oder am Tag der letzten Examensprüfung (Deinzer et al. 2000b). Auch wenn in der

vorliegenden Studie ebenso wenig wie in den vorangegangenen Cortisol analysiert worden war, wissen wir aus Daten von Persoons et al. (1997), dass der Stresseffekt auf die Parameter der HPA-Achse direkt nach dem Verschwinden des Stressors gegen Null tendiert. In ihren Studien finden die Autoren vergleichbare Ergebnisse des „Post Stress-Effektes“ auf die Il-1 β Sekretion bei Tieren, wie wir bei Probanden menschlicher Herkunft; ein Ergebnis, das die früheren Resultate von Mekaouche et al. (1994) bestätigt. Während unmittelbare Stresseffekte auf das Il-1 β durch Glucocorticoide abgeschwächt werden, fehlt dieses negative Feedback bei der Analyse der Post-Stress-Effekte. Daraus folgernd könnte man annehmen, dass Männer eine reduzierte Il-1 β Antwort während der Stressaktivität zeigen, bedingt durch eine Aktivitätszunahme der HPA-Achse, während dieser Effekt verschwindet wenn Männer in einer Post-Stress-Phase beobachtet werden und somit die Aktivität der HPA-Achse ihre Ausgangswerte erreicht hat. Ein weiterer Unterschied zwischen der vorliegenden Studie und den zurückliegenden Studien ist der Stressor als solches. Auch wenn es sich bei dem Stressor um dieselbe Examensprüfung handelt, so fokussierten die Studien von Deinzer et al. (1999, 2000b) doch immer die mündliche Examensprüfung (welche zugleich das Examen abschließt), während in der aktuellen Studie die Daten vor und nach der schriftlichen Prüfung erhoben wurden und das mündliche Examen gar nicht mehr in die Studie mit einbezogen wurde. Die Analyse der psychischen Stressantwort auf den Examensstress zeigt, dass in der Woche vor der mündlichen Examensprüfung im Vergleich zur Woche vor der schriftlichen Prüfung das subjektive Stress-Empfinden höher und die subjektive Erholung niedriger ist. Untersuchungen von Quan et al. (2001) zeigen zudem, dass die Art des Stressors von fundamentaler Bedeutung für die Il-1 β Antwort ist. Sie fanden heraus, dass sozialer Stress, nicht jedoch Restraint-Stress eine Abnahme von Glucocorticoid-Rezeptoren in der Milz und im Hippocampus von Mäusen bewirkt und dass es zudem in Folge von sozialem Stress in der Milz zu einer reduzierten Sensitivität gegenüber Glucocorticoiden kommt, wodurch die Il-1 β Antwort für ein negatives Feedback durch Corticosteron weniger empfänglich ist. Zukünftige Studien sollten die möglichen Interaktionen zwischen Stressintensität, Stressart, Messzeitpunkt und Geschlecht weiter analysieren.

Weder der Stress noch das Geschlecht übten einen signifikanten Effekt auf die Il-1 α Sekretion an Stellen mit Plaqueakkumulation aus. Hypothesen 3 und 4 können daher für Il-1 α nicht angenommen werden. Das legt die Schlussfolgerung nahe, dass die stressinduzierte Zunahme von Il-1 β bei weiblichen Examensstudenten nicht durch eine gleichzeitige Zunahme der Il-1 α Sekretion kompensiert wurde. Dies wiederum ist eine wichtige Erkenntnis, wenn man davon

ausgeht, dass stressinduzierte Veränderungen der Il-1 β -Reaktion auf mikrobielle Plaque ein wichtiger Mediator der häufig berichteten Zusammenhänge zwischen Stress und Parodontitis sein könnten (Deinzer et al. 1999, 2000b).

Soweit bekannt, ist die vorliegende Arbeit die erste, die Stress $\times$ Geschlecht Interaktionen bezüglich des Blutungsverhaltens bei Plaque-Akkumulation analysiert. Diese Interaktion wird statistisch hochsignifikant. Dabei entsprachen die Plaqueakkumulation der Untersuchungsgruppen einander, so dass die beobachteten Unterschiede in der Blutungsneigung nicht auf Unterschiede in der Plaqueakkumulation zurückgeführt werden können. Nach den vorliegenden Daten scheinen Frauen unter Ruhebedingungen weniger anfällig für Gingivitis zu sein als Männer; unter Stressbedingungen nimmt jedoch das Gingivitisrisiko bei Frauen zu und bei Männern ab. Die Richtung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Blutungsreaktion scheint also vom Faktor Stress abzuhängen. Interessanterweise ähneln die beobachteten Stress $\times$ Geschlecht $\times$ Zeit Interaktionen bzgl. des Blutungsverhaltens denen, die bei den gleichen Probanden bezüglich Il-1 β gemacht wurden. Dies spricht für einen gemeinsamen Wirkmechanismus, den zukünftige Studien im Detail untersuchen sollten.

Zusammenfassend lassen sich mindestens zwei wesentliche Erkenntnisse aus den vorliegenden Daten ableiten: Zunächst scheint das Geschlecht wesentliche Auswirkungen auf die klinische und immunologische Reaktion des Organismus auf Plaque und Stress zu haben. Studien, die sich mit Fragen der Ätiologie und Pathogenese von Gingivitis und Parodontitis und mit Stresswirkungen auf diese Erkrankungen befassen, sollten daher in jedem Fall den Faktor Geschlecht kontrollieren. Zweitens scheint die zeitliche Dynamik von stressinduzierten immunologischen Prozessen eine Geschlechtsabhängigkeit zu besitzen. Während in der vorliegenden Arbeit Stress die klinischen und immunologischen Reaktionen von Männern kaum beeinflusste, waren in Studien, die eher Post-Stress als Stress-Effekte analysierten, deutliche Stress(nach)wirkungen auf diese Parameter auch bei Männern beobachtbar. Dies bedeutet, dass der Zeitpunkt von Stressbeginn und –ende eine entsprechende Berücksichtigung in zukünftigen Studien erfahren sollte.

5. Liste der Abkürzungen

A.a.	Actinobacillus actinomycetemcomitans
BOP	Blutung auf Sondierung (bleeding on probing)
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
GCF	Gingivale Sulkusflüssigkeit (gingival crevicular fluid)
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
Il-1	Interleukin-1
Il-1 α	Interleukin 1alpha
Il-1 β	Interleukin 1beta
Il-1ra	Interleukin 1 Rezeptoren Antagonist
LPS	Lipopolysaccharide
PBI	Papillen-Blutungs-Index
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PI	Plaque-Index
PMN	Polymorphkernige Leukozyten

6. Literaturverzeichnis

- Andersson, J., Björk, L., Dinarello, C. A., Towbin, H. & Andersson, U. (1992): Lipopolysaccharide induces human interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 production in the same cell. *European Journal of Immunology* 22, 2617-2623.
- Boström, L., Linder, L. E. & Bergström, J. (2000): Smoking and GCF levels of Il-1 β and Il-1ra in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 250-255.
- Carter, D. B., Deibel, M. R. Jr., Dunn, C. J., Tomich, C. –S. C., Laborde, A. L., Slightom, J. L., Berger, A. E., Bienkowski, M. J., Sun, F. F., McEwan, R. N., Harris, P. K. W., Qem, A. W., Waszak, G. A., Chosay, G. m. G., Sieu, L. C., Hardee, M. M., Zurcher-Neely, H. AA., Reardon, I. M., Heinrikson, R. L., Truesdell, S. E., Shelly, J. A., Eessalu, T. E., Taylor, B. M. & Tracey, D. E. (1990): Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein. *Nature* 344, 633-637.
- Cavanaugh, P. F. Jr., Meredith, M. P., Buchanan, W., Doyle, M. J., Reddy, M. S. & Jeffcoat, M. K. (1998): Coordinate production of PGE2 and Il-1 β in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *Journal of Periodontal Research* 33, 75-82.
- Collins, S. M., McHugh, K., Jacobson, K., Khan, I., Riddell, R., Murase, K. & Weingarten, H. P. (1996): Previous inflammation alters the response of the rat colon to stress. *Gastroenterology* 111, 1509-1515.
- Deinzer, R., Förster, P., Fuck, L., Herforth, A., Stiller-Winkler, R. & Idel, H. (1999): Increase of crevicular interleukin-1 β under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology* 26, 1-8.
- Deinzer, R., Hilpert, D., Bach, K., Schawacht, M. & Herforth, A. (2001): Effects of academic stress on oral hygiene – a potential link between stress and plaque-associated disease? *Journal of Clinical Periodontology* 28, 459-464.
- Deinzer, R.: Stress und Parodontitis: Neue Erkenntnisse zu einer alten Vermutung: IDZ-Information Nr.2/2004.
- Deinzer, R., Kleineidam, C., Stiller-Winkler, R., Idel, H. & Bachg, D. (2000a): Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *International Journal of Psychophysiology* 37, 219-232.

- Deinzer, R., Kottmann, W., Förster, P., Herforth, A., Stiller-Winkler, R. & Idel, H. (2000b): After-effects of stress on crevicular interleukin-1 β . *Journal of Clinical Periodontology* 27, 74-77.
- Deinzer, R., Rüttermann, S., Möbes, O. & Herforth, A. (1998): Increase in gingival inflammation under academic stress. *Journal of Clinical Periodontology* 25, 431-433.
- Deinzer, R., Saiidi-Mossanen, B. & Herforth, A. (2000c): Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 481-488.
- Deinzer, R. & Schüller, N. (1998): Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (sIgA): relationship to symptoms of the common cold and studying behavior. *Behavioral Medicine* 23, 161-169.
- Deinzer, R., Waschul, B. & Herforth, A. (2004): Effects of experimental gingivitis on crevicular PGE 2 in a split mouth trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 31, 501-505.
- Dewhirst, F. E., Stashenko, P. P., Mole, J. E. & Tsurumachi, T. (1985): Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin-1 β . *Journal of Immunology* 135, 2562-2568.
- Dinarello, C. A. (1998): Interleukin1, interleukin-1receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International Reviews of Immunology* 16, 457-499.
- Dinarello, C. A. (2000): The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *The New England Journal of Medicine* 343, 732-734.
- Dinarello, C. A. & Thompson, R. C. (1991): Blocking Il-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunology Today* 12, 404-410.
- Dobbin, J. P., Harth, M., McCain, G. A., Martin, R. A. & Cousin, K. (1991): Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 5, 339-348.
- Dugué, B., Leppänen, E. A., Teppo, A. M., Fyhrquist, F. & Gräsbeck, R. (1993): Effects of psychological stress on plasma interleukins-1 beta and 6, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, anti-diuretic hormone and serum cortisol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 53, 555-561.
- Eisenberg, S. P., Evans, R. J., Arend, W. P., Verderber, E., Brewer, M. T., Hannum, C. H. & Thompson, R. C. (1990): Primary structure and functional expression from complementary DANN of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 343, 341-346.

- Galbraith, G. M. P., Hagan, C., Steed, R. B., Sanders, J. J. & Javed, T. (1997): Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 68, 832-838.
- Goujon, E., Parnet, P., Layé, S., Combe, C. K. K. W. & Dantzer, R. (1995): Stress down regulates lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines in the spleen pituitary, and brain of mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 9, 292-303.
- Hagan, P., Poole, S. & Bristow, F. (1992): Immunosuppressive activity of corticotrophin-releasing factor. *Biochemical Journal* 281, 251-254.
- Hannum, C. H., Wilcox, C. J., Arend, W. P., Joslin, F. G., Dripps, D. J., Heimdal, P. L., Armes, L. G., Sommer, A., Eisenberg, S. P. & Thompson, R. C. (1990): Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 343, 336-341.
- Heasman, P. A., Lauffart, B. L. & Preshaw, P. M (1998): Crevicular fluid prostaglandin E2 levels in periodontitis-resistant and periodontitis-susceptible adults. *Journal of Clinical Periodontology*. 25(12), 1003-1007.
- Hisanaga, Y., Goto, H., Tachi, K., Hayakawa, T. & Sugiyama, S. (1996): Implication of nitric oxide synthase activity in the genesis of water immersion stress-induced gastric lesions in rats: the protective effects of FK 506. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 10, 913-940.
- Holt-Lunstad, J., Clayton, C. J. & Ucino, B. N. (2001): Gender differences in cardiovascular reactivity to competitive stress: the impact of gender of competitor and competition outcome. *International Journal of Behavioral Medicine* 8, 91-102.
- Homo-Delarche, F., Fitzpatrick, F., Christeff, N., Nunes, E. A., Bach, J. F. & Dardenne, M. (1991): Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 40, 619-637.
- Ishihara, Y., Nishihara, T., Kuroyanagi, T., Shirozu, N., Yamagishi, E., Ohguchi, M., Koide, M., Ueda, N., Amano, K. & Noguchi, T. (1997): Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *Journal of Periodontal Research* 32, 524-529.
- Jandinski, J. J., Stashenko, P., Feder, L. S., Leung, C. C., Peros, W. J., Rynar, J. E. & Deasy, M. J. (1991): Localization of interleukin-1 β in human periodontal tissue. *Journal of Periodontology* 62, 36-43.
- Kabashima, H., Nagata, K., Hashiguchi, I., Toriya, Y., Lijima, T., Maki, K. & Maeda, K. (1996): Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-4 in gingival crevicular fluid of

- patients with inflammatory periodontal disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 25, 449-455.
- Kallus, K. W. (1995): Erholungs-Belastungs-Fragebogen, (EBF) [Stress-Recovery-Questionnaire] Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Gravenstein, S., Malarkey, W. B. & Sheridan, J. (1996): Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 3043-3047.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M. & Glaser, R. (1995): Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 346, 1194-1196.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C. & Hellhammer, D. H. (1999): Impact of Gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine* 61, 154-162.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Hellhammer, D. (1992): Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine* 54, 648-657.
- Korneva, E. A., Rybakina, E. G., Orlov, D. S., Shamova, O. V. S. N. & Kokryakov, V. N. (1997): Interleukin-1 and densins in thermoregulation, stress, and immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 813, 465-473.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, J., Hellhammer, D. H., Wolf, O. T., Pirke, K. –M., Varadi, E., Pilz, J. & Kirschbaum, C. (1998): Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, 1756-1761.
- Lacey, K., Hahria, M. C., Griffiths, J., Ravindran, A. V., Merali, Z. & Anisman, H. (2000): A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology* 25, 339-356.
- Lamster, I. B. (1992): The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. *Journal of Periodontology* 63, 1117-1123.
- Lee, H.-J., Kang, I. –K., Chung, C. –P. & Choi, S. –M. (1995): The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 22, 885-890.
- Löe, H., Theilade, E. & Jensen, S. B. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* 36, 5-15.

- Masada, M. P., Tersson, R., Kenney, J. S., Lee, S. W., Page, R. C. & Allison, A. C. (1990): Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* 25, 156-163.
- Matsuki, Y., Yamamoto, T. & Hara, K. (1992): Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)- expressing cells in human inflamed gingival by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology* 76, 42-47.
- Matsuki, Y., Yamamoto, T. & Hara, K. (1993): Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingival and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research* 28, 35-42.
- Mekaouche, M., Givalois, L., Barbandel, G., Siaud, P., Maurel, D., Malaval, F., Bristow, A. F., Boissin, J., Assenmacher, I. & Ixart, G. (1994): Chronic restraint enhances interleukin-1 β release in the basal state and after endotoxin challenge, independently of adrenocorticotropin and corticosterone release. *Neuroimmunomodulation* 1, 292-299.
- Micheelis, W. & Reich, E. (1997): Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III), Materialienreihe Band 21, 276-298.
- Nguyen, K.T., Deak, T., Owens, S.M., Kohno, T., Fleshner, M., Watkins, L.R., Maier, S.F., (1998): Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 β protein in the rat. *Journal of Neuroscience* 18, 2239-2246.
- Nguyen, K. T., Deak, T., Will, M. J., Hansen, M. K., Hunsaker, B. N., Fleshner, M., Watkins, L. R. & Maier, S. (2000): Timecourse and corticosterone sensitivity of the brain, pituitary, and serum interleukin-1 β protein, *Brain Research* 859, 193-201.
- Nguyen, L., Dewhirst, F. E., Hauschka, P. V. & Stashenko, P. (1991): Interleukin-1 β stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine and Cytokine Research* 10, 15-21.
- Paik, I. -H., Toh, K. Y., Lee, C., Kim, J. J. & Lee, S. J. (2000): Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Social Ecology & Behavioral Medicine* 26, 139-141.
- Persoons, J. H. A., Moes, N. M., Broug-Holub, E., Schornagel, K., Tilders, F. J. H. & Kraal, G. (1997): Acute and long-term effects of stressors on pulmonary immune functions. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 17, 203-208.
- Persoons, J. H. A., Schornagel, K., Breve, J., Berkenbosch, F. & Kraal, G. (1995): Acute stress affects cytokines and nitric oxide production by alveolar macrophages differently. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152, 619-624.

- Preiss, D. S. & Meyle, J. (1994): Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* 65, 423-428.
- Quan, N., Avitsur, R., Stark, J. L., He, L., Shah, M., Caligiuri, M., Padgett, C. A., Marucha, P. T. & Sheridan, J. F. (2001): Social stress increases the susceptibility to endotoxic shock, *Journal of Neuroimmunology* 115, 36-45.
- Rasmussen, L., H  nstr  m, L & Lerner, U. H. (2000): Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 41-52.
- Rateitschak, K. H., Tateitschak, E. M & Wolf, H. F. (1989): *Parodontologie*, Stuttgart, New York: Thieme.
- Rawlinson, A., Dalati, M. H. N., Rahman, S., Walsh, T. F. & Fairlough, A. L. (2000): Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 738-743.
- Roberts, F. A., Hockett, R. D. Jr., Bucy, R. P. & Michalek, S. M. (1997) Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology* 12, 336-344.
- Salvi, G. E., Beck, J. D. & Offenbacher, S. (1998): PGE₂, IL-1 β , and TNF- α Responses in Diabetics as Modifiers of Periodontal Disease Expression. *Annals of Periodontology* 3(1), 40-50.
- Schytte Blix, I. J., Helgeland, K., Hvattum, E. & Lyberg, T. (1999): Lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* stimulates production of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- β , interleukin-1 receptor antagonist in human whole blood. *Journal of Periodontal Research* 34, 34-40.
- Spivak, B., Shohat, B., Mester, R., Avraham, S., Gil-Ad, I., Bleich, A., Valevski, A. & Weizman, A. (1997): Elevated levels of serum interleukin-1 β in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 42, 345-348.
- Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M. S., Prostack, L., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. (1991a): Levels of interleukin-1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 18, 548-554.
- Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Reynar, J. & Socransky, S. S. (1991b): Tissue levels, of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of Periodontology* 62, 504-509.

- Tokoro, Y., Yamamoto, T. & Hara, K. (1996): Il-1 β mRNA as the predominant inflammatory cytokine transcript: correlation with inflammatory cell infiltration into human gingiva. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 25, 225-231.
- Tsai, C. -C., Ho, Y.-P. & Chen, C. -C. (1995): Levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 66, 852-859.

Lebenslauf

Name : Bernd Waschul
geb. am : 17.08.1964 in Recklinghausen

Vater : Josef Anton Kamps
geb. am : 15.09.1908 in Bocholt
vers.am : 21.09.1969 in Recklinghausen
Beruf : Schneidermeister

Mutter : Erika Waschul
Geb. Am : 11.08.1940 in Recklinghausen
Beruf : Kauffrau

Bruder : Christof Josef Waschul
Kaufmann

Juli 1971-
Juni 1975 Albert-Schweizer-Grundschule,
Oer-Erkenschwick

Juli 1975-
Juni 1981 Christoph-Stöver-Realschule,
Oer-Erkenschwick

September 1981-
Februar 1985 Ausbildung zum Maschinenschlosser bei der Firma
Westfälische Metall Industrie, Hueck & Co.

September 1986-
Mai 1989 Allgemeine Hochschulreife
Städtische Kollegscheule Kemnastraße,
Recklinghausen

WS 1989/90-
WS 1994/95 Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität,
Düsseldorf

Juli 1995 Approbation als Zahnarzt

seit August 1995 Wissenschaftliche Tätigkeit an den Universitätskliniken
Düsseldorf, Würzburg und Münster sowie klinische
Tätigkeit in verschiedenen Zahnarztpraxen

Interaktionen von mikrobieller Belastung, psychischem Stress und Geschlecht auf entzündliche Reaktionen im Bereich des Parodontiums

Abstract:

Für Entstehung und Fortschreiten einer Parodontitis spielen die Immunreaktionen des Wirts auf mikrobielle Plaque eine entscheidende Rolle. Dabei steht das Zytokin Interleukin-1 β (Il-1 β) seit Jahren im Vordergrund der Forschung, weil es maßgeblich verantwortlich zu sein scheint für die entzündliche Destruktion des knöchernen Attachments, die ein Definiens dieser Erkrankung ist. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die parodontale Il-1 β -Reaktion auf mikrobielle Plaque nach einer anhaltenden psychischen Belastung erhöht ist. In der vorliegenden Studie sollte nun untersucht werden, ob eine solche Erhöhung durch eine gleichzeitig erhöhte Freisetzung des endogenen Il-1-Rezeptor-Antagonisten (Il-1ra) kompensiert werden kann. Weiterhin sollte erstmals geprüft werden, ob geschlechtsspezifische Effekte in der Immunreaktion auf mikrobielle Plaque und psychische Belastung zu beobachten sind. 13 Teilnehmer an der Ärztlichen Vorprüfung (7 Männer, 6 Frauen) und 14 Studierende der Medizin ohne aktuelle Prüfungsbelastung (8 Männer, 6 Frauen) unterließen jegliche Art von Mundhygiene in zwei antagonistischen Quadranten für insgesamt 28 Tage (Plaque), während sie in den verbleibenden zwei Quadranten sehr gute Mundhygiene betrieben (Hygiene). Wöchentliche Proben von Sulkusflüssigkeit sowohl von den Plaque-Seiten als auch von den plaquefreien Seiten wurden auf ihre Il-1 β und Il-1ra Konzentration hin analysiert. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigt der Vergleich der Quadranten mit und ohne Mundhygiene, dass die durch die Plaqueakkumulation erhöhte Freisetzung von Il-1 β nicht durch Il-1ra kompensiert wird (kein signifikanter Haupteffekt und keine Interaktionen auf Il-1ra). In den Quadranten mit Plaqueakkumulation ergeben sich bezüglich Il-1 β geschlechtsspezifische Effekte (signifikante Interaktionen Geschlecht x Zeit und Stress x Geschlecht x Zeit). Die größten Il-1 β -Freisetzungen zeigen weibliche Examenskandidatinnen, die geringsten wiesen weibliche Kontrollprobandinnen auf. Erneut lassen sich keine entsprechenden Effekte auf die Il-1ra-Freisetzung nachweisen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei zukünftigen Untersuchungen zur parodontalen Immunreaktion auf mikrobielle Plaque und zu deren Interaktionen mit dem Faktor Stress dem Faktor „Geschlecht“ eine größere Bedeutung zukommen sollte. Ferner konnte die vorliegende Arbeit erneut zeigen, dass Stress Auswirkungen auf die parodontale Immunreaktion haben kann und damit ggf. auch das parodontale Krankheitsgeschehen beeinflussen könnte.