



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

„Die Magnetresonanztomografie zur Diagnose und Beurteilung von Parodontitis – Eignung und Mehrwert“

Teresa Robl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer der Dissertation:

1: apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

2: Priv.-Doz. Dr. Dr. Achim von Bomhard

Die Dissertation wurde am 04.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2021 angenommen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung
Fakultät für Medizin

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: „Die Magnetresonanztomografie zur Diagnose und Beurteilung von Parodontitis – Eignung und Mehrwert“

in der Fakultät für Medizin, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar, Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Arbeitsgruppe dentale Bildgebung - Probst

unter der Anleitung und Betreuung durch: Herrn Prof. Dr. J. S. Kirschke ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in _____ veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung

_____ hat der Veröffentlichung zugestimmt.

- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- Ich habe bereits am _____ bei der Fakultät für _____ der Hochschule _____ unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema _____ die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: _____

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden, nicht einverstanden.

München, 04.03.2021, Teresa Robl

Anmerkung zu den verwendeten Daten und Vorveröffentlichungen

Die klinisch-parodontalen Befunde (Sondierungstiefe, Blutung auf Sondierung, Furkationsdefekt, Zahnbeweglichkeit, Rezession) sowie die OPT-Aufnahmen aller an dieser Studie teilnehmenden Patienten mit Parodontitis wurden von der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU München zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der parodontalen Befunderhebung der gesunden Kontrollprobanden hingegen sind aus meinen eigenen Untersuchungen entstanden.

Die zur Beurteilung des Knochenniveaus verwendeten OPT-Aufnahmen der gesunden Probanden wurden aufgrund einer medizinischen Indikation in den zurückliegenden 2 Jahren und nicht im Rahmen dieser Studie angefertigt. Die Röntgenaufnahmen wurden von den Probanden selbst mitgebracht.

Die MRT-Sequenzen aller Studienteilnehmer wurden von mir, mit der freundlichen Unterstützung der Doktorandin L. Maier, aufgenommen. Ergänzend dazu habe ich 3 Monate nach erfolgter Initialbehandlung der Patienten mit Parodontitis (Therapiedurchführung an der LMU München) eine Verlaufsbildung erstellt. Dieses Bildmaterial wird für eine Studie verwendet, die auf der hier vorliegenden Dissertation aufbaut.

Die Akquise der Studienteilnehmer, Ausarbeitung der Methodik sowie die Befundung der MRT-Daten erfolgten in Eigenarbeit. Teile der statistischen Auswertung wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. M. Folwaczny (LMU München) durchgeführt.

Während der gesamten Studiendauer standen mir bei organisatorischen oder fachlichen Fragen stets die Mitarbeiter der Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar (TU München) und der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (LMU München) zur Seite.

Die vorliegende Arbeit wurde zu Teilen in Form eines Kongressbeitrages auf dem 101. Deutschen Röntgenkongress/Digital unter dem Titel „MRT zur Parodontitisdiagnostik – Eignung und Mehrwert“ vorgestellt und in Koautorenschaft mit Frau Dr. M. Probst durch das Journal „RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren“ am 21.04.2020 publiziert. Des Weiteren wurde ein Artikel mit dem Titel „Magnetic Resonance Imaging as a Diagnostic Tool for Periodontal Disease: a prospective study with correlation to standard clinical findings – is there added value?“ (DOI: 10.1111/jcpe.13458) in Koautorenschaft mit Frau Dr. M. Probst und Herrn Dr. Dr. E. Burian beim „Journal of Clinical Periodontology“ eingereicht und von diesem am 28.02.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	1
Anmerkung zu den verwendeten Daten und Vorveröffentlichungen.....	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Motivation zur Untersuchung von Parodontitis mittels MRT-Bildgebung	8
1.2 Epidemiologie der Parodontitis	9
1.3 Klassifikation von parodontalen Erkrankungen	10
1.4 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis	12
1.4.1 Modellentwicklungen zur Ätiologie parodontaler Erkrankungen	12
1.4.2 Polymikrobielle Synergie und Dysbiose – das PSD Modell	13
1.4.3 Immunregulatorische Mechanismen zur Entstehung von Parodontitis.....	15
1.4.3.1 Neutrophile Granulozyten.....	15
1.4.3.2 Beeinflussung des Komplementsystems.....	16
1.4.4 Parodontitis-bedingte Knochenresorption.....	17
1.4.5 Histopathologische Kennzeichen	19
2 Grundlagen und Stand der Forschung	20
2.1 Methoden zur Diagnosestellung einer Parodontitis	20
2.2 Die Magnetresonanztomografie – Allgemeine Informationen	21
2.3 Die Magnetresonanztomografie in der Zahnmedizin	22
2.4 Die Magnetresonanztomografie zur Beurteilung parodontaler Entzündungen	23
3 Ziele der Studie	26
4 Material und Methoden.....	27
4.1 Allgemeine Studienbeschreibung	27
4.2 Studienpopulation	27
4.2.1 Anamnese und Befunderhebung	27
4.2.2 Kriterien zur Teilnahme an der Studie	29
4.2.2.1 Patientenkollektiv - Gruppe mit klinisch diagnostizierter Parodontitis.....	29
4.2.2.2 Kontrollgruppe ohne Parodontitis.....	30
4.2.3 Kriterien zum Ausschluss von der Studie	30
4.3 MRT-Bildgebung – eingesetzte Technik	30
4.4 Bildqualität der MRT-Aufnahmen.....	33
4.5 MRT-Analyse der gesunden Kontrollgruppe – Analyse der Signalintensitäten... 34	34

4.6	MRT-Analyse des Patientenkollektivs	35
4.6.1	Visuelle Befundung	35
4.6.2	Analyse der Signalintensitäten	36
4.6.2.1	Methode der Sequenzregistrierung.....	37
4.6.2.2	Visualisierung und Bearbeitung der Sequenzregistrierung	38
4.6.2.3	Regions of interest (ROI) im Bereich des Alveolarknochens	40
4.6.3	Volumenbestimmung des ossären Ödems bei Molaren mit horizontalem Knochenabbau	41
4.6.4	Volumenbestimmung des knöchernen Defekts und des Ödems bei Molaren mit vertikalem Knochenabbau.....	43
4.6.5	Messstellenspezifische lineare Vermessung des ossären Ödems.....	44
5	Statistische Auswertung.....	46
5.1	Analyse der Signalintensitäten	46
5.2	Volumetrische und lineare Analysen	47
6	Ergebnisse	49
6.1	Charakteristika der Studienpopulation	49
6.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden.....	49
6.1.2	Daten der Anamneseerhebung.....	49
6.1.3	Zahnstatus und parodontaler Befund.....	50
6.2	Bildqualität der MRT-Aufnahmen	50
6.3	Analyse der Signalintensitäten der alveolären Knochenstruktur	51
6.3.1	Analyse der aSNR-Werte	52
6.3.2	Receiver Operating Characteristic (ROC) - Analyse	53
6.4	Ergebnisse der zahnbezogenen-volumetrischen Analysen.....	56
6.4.1	Molaren - horizontaler Knochenabbau	56
6.4.1.1	Gruppenbildung zur Analyse der Molaren mit horizontalem Knochenabbau	56
6.4.1.2	Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test	57
6.4.1.3	Spearman-Rho-Korrelationsanalyse.....	58
6.4.1.4	Binäre logistische Regressionsanalyse.....	59
6.4.2	Molaren - vertikaler Knochendefekt	60
6.4.2.1	Gruppenbildung zur Analyse der Molaren mit vertikalen Knochendefekten.....	60
6.4.2.2	Deskriptive Statistik	60
6.4.2.3	Spearman-Rho-Korrelationsanalyse.....	61
6.5	Ergebnisse der messstellenspezifischen linearen Analysen	61
6.5.1	Rahmenparameter zur messstellenspezifischen linearen Analyse	61

6.5.2	Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test	62
6.5.3	Spearman-Rho-Korrelationsanalyse	64
6.5.4	Abhängigkeit vom Zahntypen.....	65
6.5.5	Messstellen ohne klinisch manifeste Parodontitis	65
6.5.5.1	Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test.....	65
6.5.5.2	Binäre logistische Regressionsanalyse	66
7	Diskussion	68
7.1	Diskussion der Methode und des Studiendesigns.....	68
7.1.1	Kriterien zur Studienaufnahme	68
7.1.2	Alters- und Geschlechterverteilung zwischen den Probandengruppen.....	70
7.1.3	Größe der Studienpopulation und Analyse der Teststärke (Poweranalyse).....	73
7.1.4	Methode der Sequenzregistrierung	75
7.1.5	Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Knochenstrukturen	77
7.2	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse	78
7.2.1	Möglichkeiten zur Erklärung des Entstehungsmechanismus ossärer Hyperintensitäten	79
7.2.2	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse der statistischen Analysen.....	81
7.2.2.1	Ergebnisse der linearen und volumetrischen Analysen ossärer Ödeme	81
7.2.3	Analyseergebnisse der Molaren mit vertikalen Knochendefekten	84
7.3	Ausblick für die Zukunft.....	84
8	Zusammenfassung.....	87
	Abbildungsverzeichnis	88
	Tabellenverzeichnis	90
	Literaturverzeichnis	92
	Anhang A (Patienteninformation und Einwilligungserklärung)	105
	Anhang B (Inputfile par0023 – deformable).....	109
	Danksagung.....	111

Abkürzungsverzeichnis

aSNR	Signal-Rausch-Verhältnis
AUC	Area under the curve
BOP	Bleeding on probing; Blutung auf Sondierung
CT	Computertomografie
DVT	Digitale Volumetomografie
et. al.	et alii; und andere
FFE	Fast Field Echo
FOV	Field of view; Untersuchungsfeld
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
Hz	Hertz
IL	Interleukin
IR	Inversion Recovery
ITK	Insight Segmentation and Registration Toolkit
Max.	maximal
min	Minute
Mind.	Mindestens
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
Ms	Millisekunde
n	Anzahl
OPG	Osteoprotegerin
OPT	Orthopantomogramm
pa	parodontal
pix	Pixel
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand; RANK-Ligand
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SEMAC	Slice-encoding metal artifact correction
SI	Signalintensität
ST	Sondierungstiefe
STIR	Short-Tau-Inversion Recovery
TE	Echozeit
TLR2	Toll-like-Rezeptor 2
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	Repetitionszeit
UTE	Ultrashort Echo Time; Ultrakurze Echozeit
VAT	View angle tilting
VOI	Volume of Interest

WFS	Water Fat Shift
z.B.	Zum Beispiel
ZTE	Zero Echo Time; Null Echozeit

1 Einleitung

1.1 Motivation zur Untersuchung von Parodontitis mittels MRT-Bildgebung

Eine Parodontitis ist eine entzündliche Erkrankung im Bereich des Zahnhalteapparates, die sich durch einen pathologischen Verlust des parodontalen Epithel-, Binde- und Knochengewebes auszeichnet (Darveau, 2010). Je nach Ausprägung können davon lediglich ausgewählte Zähne, jedoch auch das gesamte Gebiss betroffen sein (J Slots, 2017). Parodontitis ist weltweit verbreitet und zählt zu den bedeutsamsten oralen Erkrankungen (Petersen & Ogawa, 2012). Ihre Entstehung ist auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen (Nunn, 2003). Insbesondere das Zusammenwirken von verschiedenen parodontal pathogenen Bakterien und den sich daraus veränderten Immunreaktionen des Wirtes werden für die Ätiologie dieser Erkrankung verantwortlich gemacht (Jørgen Slots, 2013). Durch eine Ansammlung von Bakterien im Bereich des Zahnfleischrandes stellt sich eine parodontale Erkrankung zunächst als reversible Entzündung dar, die sogenannte Gingivitis. Bei einem Fortschreiten dieser Entzündung kann sich daraus eine Parodontitis entwickeln, die durch einen graduellen Abbau von Strukturen des Parodontiums gekennzeichnet ist. Klinisch führt dies zu einer pathologischen Vertiefung des gingivalen Sulkus, was letztendlich zu Zahnlockerungen und schließlich zum Zahnverlust führen kann. (Petersen & Ogawa, 2012)

Die derzeitigen Diagnosemethoden einer Parodontitis beruhen auf der Beurteilung des bereits stattgefundenen Gewebeabbaus. Hierfür werden neben verschiedenen klinischen Parametern, wie die Messung der Sondierungstiefe, ergänzend eine Röntgenaufnahme zur Beurteilung des Knochenverlusts herangezogen (Armitage, 1995). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Parodontitis liegt allerdings bereits eine irreversible Schädigung des parodontalen Gewebes vor (Chapple et al., 2018). Mit den derzeitigen Diagnoseverfahren ist es nicht möglich präklinische Veränderungen zu detektieren, noch bevor diese zu einem Gewebeverlust und schließlich zum drohenden Zahnverlust führen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine etablierte Bildgebungstechnik in der Humanmedizin. Sie bietet viele Vorteile, wie der ausgezeichneten Visualisierung von Weichgewebe, und wird unter anderem zur Beurteilung von Entzündungsprozessen eingesetzt (Sempere et al., 2005). Derzeit gibt es allerdings nur drei Studien, in denen diese Bildgebungsmethode zur Untersuchung von Entzündungsprozessen im Zusammenhang mit Parodontitis genutzt wird (Leira et al., 2020; Newbould, Bishop, Janiczek, Parkinson, & Hughes, 2017; Schara, Sersa, & Skaleric, 2009). Die Darstellung von präklinischen Krankheitsstadien einer Parodontitis mittels der MRT könnte zu neuen Diagnoseansätzen

führen und eine Verlaufsbeurteilung sowie ein Therapiemonitoring der Erkrankung ermöglichen.

1.2 Epidemiologie der Parodontitis

Neben Karies zählt Parodontitis zu den Hauptursachen von Zahnverlust. Im Jahre 2010 war die schwere Parodontitis die sechsthäufigste Erkrankung weltweit, von der 10,8% beziehungsweise 743 Millionen Menschen im Alter von 15 bis 99 Jahren betroffen waren. (Frencken et al., 2017) Während es zwischen 1990 und 2010 zwar zu einem signifikanten Rückgang des totalen Zahnverlustes kam, hat sich die globale altersstandardisierte Prävalenz und Inzidenz der schweren Parodontitis nicht wesentlich verändert (Kassebaum et al., 2014). Ursächlich hierfür kann ein zunehmendes Bestreben in der Prävention und Behandlung von dentalen Erkrankungen sein, was zu einem verlängerten Zahnerhalt bis ins hohe Lebensalter führt (Jordan et al., 2014). Die steigende Lebensdauer der Zähne bei gleichzeitig nahezu persistierenden Fallzahlen von Parodontitis deuten darauf hin, dass die Manifestation dieser Erkrankung mit zunehmendem Alter steigt (Grossi et al., 1994; Nunn, 2003).

Auch in der aktuelleren „Global Burden of Disease“ - Studie aus dem Jahre 2017 werden die Parodontalerkrankungen mit einer globalen Prävalenz von 796 Millionen Menschen weiterhin zu den weltweit am weitesten verbreiteten chronischen Erkrankungen gezählt (James et al., 2018).

Als Ergebnis der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS) aus dem Jahre 2014, lässt sich erkennen, dass es insgesamt ein rückläufiges Ausmaß an Parodontitis in Deutschland gibt. Dennoch sind rund 52% der Erwachsenen (35- bis 44 Jahre), 65 % der jüngeren Senioren (65- bis 74 Jahre) und 90% der älteren Senioren (75- bis 100 Jahre) von dieser Erkrankung betroffen. (Mundgesundheitsstudie, 2016)

Aufgrund der wachsenden Weltbevölkerung, der steigenden Lebenserwartung und einem vermehrten Auftreten von Parodontitis im höheren Alter, ist daher auch weiterhin von einer hohen Belastung durch diese Erkrankung auszugehen (Kassebaum et al., 2014). Die Prävention von Parodontitis sowie ein stetiger Fortschritt in der Forschung sind deshalb von großer Bedeutung.

1.3 Klassifikation von parodontalen Erkrankungen

Die laufende Forschung führte schon zur mehrfachen Änderung des Einteilungs- und Klassifikationsschemas von parodontalen Erkrankungen. Ein Hauptgrund für die Überarbeitung der ursprünglichen Einteilung von Armitage aus dem Jahre 1999 (Armitage, 1999) besteht in der Schwierigkeit, zwischen aggressiven und chronischen Parodontitisfällen korrekt zu unterscheiden (Periodontitis, 2015).

Im Rahmen des „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions“ wurde im Jahre 2017 von der *American Academy of Periodontology* (AAP) und der *European Federation of Periodontology* (EFP) ein neues Klassifizierungsschema für parodontale Erkrankungen und Zustände erarbeitet, das in dieser Form nun gültig ist (J. G. Caton et al., 2018). Die Unterteilung erfolgt dabei in drei große Kategorien:

- 1.) Parodontale Gesundheit, gingivale Erkrankungen und Zustände
- 2.) Parodontitis
- 3.) andere Zustände, die das Parodontium beeinflussen oder betreffen

Die zuvor als „chronisch“ und „aggressiv“ definierten Krankheitsformen der Parodontitis werden somit zu einer einzigen Kategorie „Parodontitis“ zusammengefasst und anhand dreier Unterkategorien weiter charakterisiert:

- 2.1) Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
- 2.2) Parodontitis
- 2.3) Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen

Die Diagnose „Parodontitis“ wird dann gestellt, wenn bei einem Patienten ein interdentaler klinischer Attachmentverlust an mindestens zwei nicht benachbarten Zähnen vorliegt oder ein bukkaler/oraler Attachmentverlust von ≥ 3 mm mit einer Taschenbildung > 3 mm an ≥ 2 Zähnen vorliegt. Ausgeschlossen werden muss, dass der Attachmentverlust auf eine nicht-parodontale Ursache zurückzuführen ist. Für eine patientenindividuelle Diagnosestellung erfolgt die weitere Unterteilung der Parodontitis mit einem mehrdimensionalen Staging- und Gradingssystem. Durch die Einteilung in die Stadien I bis IV wird der aktuelle parodontale Zustand erfasst sowie der Aufwand beziehungsweise die Chancen für eine erfolgreiche Therapie weiter definiert. Zur Beurteilung werden hierbei die Aspekte der Schwere und der Ausdehnung sowie die

Komplexität der Parodontitis hinzugezogen. Wie in Tabelle 1 gezeigt wird, werden dazu der maximale klinische interdentale Attachmentverlust, der röntgenologisch-sichtbare horizontale und vertikale Knochenverlust, die Anzahl der aufgrund Parodontitis verlorenen Zähne sowie weitere klinische Befunde (Sondierungstiefe, Furkationsdefekte, Lockerungsgrade, eingeschränkte Kaufunktion) erhoben. (Panos N Papapanou et al., 2018; Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018)

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Parodontitis nach Papanou und Mitarbeitern (Panos N Papapanou et al., 2018); max = maximal, pa = parodontal

PA-Stadium		Stadium I	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Schwere	maximaler interdentaler Attachmentverlust	1-2mm	3-4mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Knochenverlust	koronales Wurzel Drittel	koronales Wurzel Drittel	Bis mittleres/apikales Drittel	Bis mittleres/apikales Drittel
	Zahnverlust (PA-bedingt)	kein Verlust		≤ 4 Zähne	≥ 5 Zähne
Komplexität	lokal	Max. Sondierungstiefe ≤ 4mm, meist horizontaler Knochenverlust	Max. Sondierungstiefe max. ≤ 5mm, meist horizontaler Knochenverlust	zusätzlich: Sondierungstiefe max. ≥ 6mm, vertikaler Knochenverlust ≥ 3mm, Furkation II oder III, moderate Knochendefekt	zusätzlich: eingeschränkte Kaufunktion, Wanderung, Lockerung ≥ II, < 20 Zähne in situ, schwere Knochendefizite
Ausdehnung/Verteilung	Lokalisiert (< 30% Zähne), generalisiert, Molaren/Inzisiven				

Die Gradeinteilung (Grad A, B, C, siehe Tabelle 2) dient zur Verlaufsprognose und der Einschätzung des Einflusses auf die systemische Gesundheit. Neben radiologischen und klinischen Verlaufsbeurteilungen, dem Knochenverlust im Verhältnis zum Alter des Patienten und dem Phänotyp, werden Risikofaktoren, wie das Rauchen und Diabetes, berücksichtigt. (Panos N Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018)

Tabelle 2: Gradeinteilung der Parodontitis nach Papanou und Mitarbeitern (Panos N Papanou et al., 2018); HbA1c = glykiertes Hämoglobin

PA Grad		Grad A (langsame Progression)	Grad B (moderate Progression)	Grad C (schnelle Progression)	
Primäre Kriterien	Progression (direkter Nachweis)	Verlaufsbefunde (klinisch/ radiologisch)	sicher kein Verlust/ 5 Jahre	< 2mm/5 Jahren	≥ 2mm/5 Jahren
	Progression (indirekter Nachweis)	Knochenverlust/ Alter	< 0,25	0,25-1,0	> 1,0
		Phänotyp	viel Beläge, wenig Attachment- verlust	Beläge entsprechen dem Attachment- verlust	wenig Beläge, viel Attachment- verlust
Modifi- katoren	Risiko- faktoren	Rauchen	Nichtraucher	< 10 Zigaretten/Tag	≥ 10 Zigaretten/Tag
		Diabetes	kein Diabetes	HbA1c < 7,0 bei Diabetes	HbA1c ≥ 7,0 bei Diabetes

1.4 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

1.4.1 Modellentwicklungen zur Ätiologie parodontaler Erkrankungen

Parodontitis ist eine Erkrankung, die bereits sehr lange existiert. Seit mehr als 100 Jahren wird an konzeptionellen Modellen zur Pathogenese von parodontalen Erkrankungen gearbeitet. (G. V. Black, 1884; W. Miller, 1890; Theilade, 1986) Eine der ältesten Theorien ist die sogenannte „unspezifische Plaquehypothese“, in der davon ausgegangen wird, dass alle plaquebildenden Bakterien der Mundflora schädliche Virulenzfaktoren aufweisen und bei entsprechender Proliferationsrate zur Manifestation von parodontalen Erkrankungen führen (Theilade, 1986). Entscheidend ist nach dieser These die Menge der Bakterien beziehungsweise der Plaque und nicht deren Zusammensetzung (Rosier, De Jager, Zaura, & Krom, 2014). Nach diesem Modell ist der Wirt in der Lage bakterielle Produkte abzubauen und eine parodontale Erkrankung entsteht nur, sofern eine gewisse Kapazitätsschwelle überschritten und die Virulenzfaktoren nicht mehr neutralisiert werden können (Theilade, 1986).

In den 1970er und frühen 1980er Jahren ermöglichten Fortschritte in der mikrobiellen Diagnostik die Kultivierung sowie Differenzierung von bestimmten Bakterienarten der parodontalen Mikrobiota. Die in diesem Rahmen durchgeführten Studien belegen, dass in parodontalen Läsionen vermehrt spezifische Bakterien vorzufinden sind. (Newman, 1984; Rosier et al., 2014; Socransky, 1977) Aus den daraus gewonnenen neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen kann die sogenannte „spezifische Plaquehypothese“ formuliert werden, in der angenommen wird, dass lediglich bestimmte parodontal pathogene Keime eine Entzündung initiieren (Loesche, 1986; Rosier et al., 2014). Mehrere der identifizierten mutmaßlichen Virulenzfaktoren lassen dabei insbesondere auf die Rolle von anaeroben, gramnegativen

beziehungsweise microaerophilen Bakterien schließen (Kornman, 2008; Jørgen Slots, 1979). Socransky und Kollegen charakterisierten diese auf der Grundlage eines farbcodierten Systems. Die Bakterien des sogenannten „roten Komplexes“, darunter *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia*, werden dabei am meisten mit parodontalen Läsionen assoziiert. (Socransky, Haffajee, Cugini, Smith, & Kent Jr, 1998)

Später wird der direkte Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Ansammlung und der daraus resultierenden immunologischen Reaktion kritisch hinterfragt. Probanden aus verschiedenen Studien entwickelten trotz schlechter Mundhygiene und einer erheblichen Plaqueakkumulation nur eine minimal-ausgeprägte bis gar keine Parodontitis (Lindhe, Hamp, & Løe, 1975; Løe, Anerud, Boysen, & Morrison, 1986). Aus Zwillingsstudien geht hervor, dass genetische Einflüsse die Variabilität des Schweregrads der Parodontitis beeinflussen (Corey, Nance, Hofstede, & Schenkein, 1993; Michalowicz et al., 1991) und eine signifikante Determinante für das Entstehungsrisiko dieser Erkrankung zu sein scheinen. Auch Risikofaktoren wie beispielsweise das Rauchen (Haber et al., 1993) und Diabetes (Genco, 1996) werden für die Krankheitsexpression verantwortlich gemacht. Es entsteht schließlich ein nicht-lineares Modell, in dem Umwelt- und Risikofaktoren als Modifikatoren der entzündlichen Reaktion anerkannt werden (Kornman, 2008).

Aus aktuellen Studien geht hervor, dass die Pathogenese von Parodontitis auf synergistische und dysbiotische Prozesse innerhalb der parodontalen Mikrobiota zurückzuführen ist. Dabei wird die primäre Bedeutung des roten Komplexes in Frage gestellt. (Hajishengallis & Lamont, 2012)

1.4.2 Polymikrobielle Synergie und Dysbiose – das PSD Modell

Die Mundhöhle wird von mehr als 700 Bakterienarten besiedelt (Aas, Paster, Stokes, Olsen, & Dewhirst, 2005). In gesunden parodontalen Verhältnissen liegt eine symbiotische mikrobielle Gemeinschaft vor (Abusleme et al., 2013). Durch eine ausgeglichene Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiota wird exogenen Pathogenen entgegengewirkt und eine Gewebemöostase aufrecht erhalten (Kamada, Seo, Chen, & Núñez, 2013; Lamont, Koo, & Hajishengallis, 2018). Nach dem sogenannten PSD-Modell entsteht eine Parodontitis nicht durch einzelne Erreger, sondern durch eine sogenannte polymikrobielle Synergie und Dysbiose (Hajishengallis & Lamont, 2012).

Der Begriff „Dysbiose“ bezeichnet dabei einen Zustand, in dem ein Ungleichgewicht an bakteriellen Mikroorganismen vorliegt und durch deren Einflüsse beziehungsweise

Zusammenwirken eine parodontale Erkrankung hervorgerufen werden kann (Abusleme et al., 2013; Hajishengallis, 2014).

George Hajishengallis und Kollegen weisen zur Entstehung einer Dysbiose vor allem auf das Vorhandensein von sogenannten Keystone-Pathogenen hin, zu deren Gruppe unter anderem das Bakterium *Porphyromons gingivalis* gezählt wird (Hajishengallis, Darveau, & Curtis, 2012). *Porphyromonas gingivalis* wird seit vielen Jahren mit der Entstehung von Parodontitis assoziiert, obwohl nachgewiesen wurde, dass diese Bakterienspezies nur einen sehr geringen Anteil an der gesamten parodontalen Mikrobiota trägt (Bostanci & Belibasakis, 2012; Hajishengallis et al., 2011). Mittlerweile ist bekannt, dass dieses Bakterium kein direkter Verursacher der Parodontitis ist, sondern auf die gemeinschaftliche Wirkung der anderen Bakterien des Biofilms angewiesen ist (Hajishengallis et al., 2011). Als Keystone-Pathogen ist *Porphyromonas gingivalis* in der Lage die angeborene Immunität des Wirtes zu beeinflussen und somit die quantitative wie auch qualitative mikrobielle Zusammensetzung zu verändern. Es werden dadurch Voraussetzungen für das Vorhandensein von sogenannten Pathobionten geschaffen, die an der weiteren entzündlichen Reaktion beteiligt sind. (Hajishengallis, 2015) Zu unterscheiden ist, dass Pathobionten erst unter bestimmten Umgebungsbedingungen, wie sie beispielsweise durch einen immunveränderten Wirt erzeugt werden, pathogenes Potential aufweisen, während die Virulenz des Keystone-Pathogens nicht notwendigerweise von einer bereits gestörten Homöostase abhängt (Hajishengallis, 2014). Neben Keystone-Pathogenen können auch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse, wie das Rauchen, Stress und angeborene oder erworbene Immundefizite, zu einer Störung der Gewebhomöostase führen und somit die Anfälligkeit für Pathobionten steigern (Hajishengallis, 2015; Stabholz, Soskolne, & Shapira, 2010).

Mit dem Begriff „Synergie“ wird die gesteigerte pathogene Fähigkeit eines Bakteriums in der Gegenwart anderer Bakterien beschrieben (Hajishengallis & Lamont, 2012). Zahlreiche Studien belegen, dass Mischinfektionen eine höhere Pathogenität aufweisen als die Summe der daran beteiligten einzelnen Mikroorganismen (Orth, O'Brien-Simpson, Dashper, & Reynolds, 2011; Settem, El-Hassan, Honma, Stafford, & Sharma, 2012)

Durch die Destruktion von parodontalem Gewebe entstehen Nährstoffe wie Gewebeabbaupptide. Diese fördern die Dysbiose und somit auch die Gewebeerstörung. Der dadurch entstehende zyklische Prozess stellt den eigentlichen Treiber einer Parodontitis dar. (Hajishengallis, 2014)

1.4.3 Immunregulatorische Mechanismen zur Entstehung von Parodontitis

Neben der Veränderung des bakteriellen Biofilms spielen auch Mechanismen des Immunsystems eine entscheidende Rolle zur Entstehung von Parodontitis (Page & Schroeder, 1976). Parodontal-pathogene Bakterien sind in der Lage immunregulatorische Mechanismen, wie sie unter anderem durch neutrophile Granulozyten und dem Komplementsystem hervorgerufen werden, zu manipulieren und können somit ihre Überlebensfähigkeit positiv beeinflussen (Hajishengallis, 2015).

1.4.3.1 Neutrophile Granulozyten

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNs) sind die am häufigsten vorkommenden Leukozyten im menschlichen Körper (Summers et al., 2010). Sie werden im Knochenmark gebildet (109 Zellen/kg pro Tag) und nach einer 12-tägigen Reifungsphase ins Blut freigesetzt (Sima & Glogauer, 2014). Nach einer Zirkulation von bis zu 5 Tagen im Blut kommt es zur Extravasation (Bekkering & Torensma, 2013; Pillay et al., 2010). Als Teil des angeborenen Immunsystems werden ihnen zahlreiche Funktionen, wie die Abtötung eingedrungener Mikroorganismen oder der Auflösung von Entzündungsreaktionen, zugeordnet (Rungelrath, Kobayashi, & DeLeo, 2020; Sima & Glogauer, 2014).

Neutrophile Granulozyten spielen eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der parodontalen Gesundheit (Hajishengallis, 2014; Moutsopoulos et al., 2014). Etwa 30.000 PMNs wandern pro Minute durch das gesunde parodontale Gewebe (Sima & Glogauer, 2014) und sie sind mit einem Anteil von mehr als 90% der vorherrschende Zelltyp der Gingivasulkusflüssigkeit (Delima & Van Dyke, 2003).

Jegliche Abweichung von der normalen PMN-Aktivität, einschließlich einer veränderten Zellanzahl, einer gesteigerten Zellfunktion sowie einer Dysregulation, kann zu einer Störung der parodontalen Gewebemöostase führen. Es zeigte sich, dass eine zunehmende Schwere der Parodontitis mit einer steigenden Anzahl an neutrophilen Granulozyten einhergeht und dass diese durch die Freisetzung von abbauenden Enzymen oder zytotoxischen Substanzen zur parodontale Gewebeschädigung beitragen. (Hajishengallis, 2015; Landzberg, Doering, Aboodi, Tenenbaum, & Glogauer, 2015; Ryder, 2010)

Die erhöhte Anzahl Neutrophiler in erkrankten Parodontien lässt darauf schließen, dass diese trotz mehrerer Abwehrfunktionen nicht dazu fähig sind die mikrobielle Belastung zu beseitigen und stattdessen zur Dysbiose beitragen können (Hajishengallis, 2014, 2015).

1.4.3.2 Beeinflussung des Komplementsystems

Das Komplementsystem ist ein Teil des unspezifischen Immunsystems. Es besteht aus einer Gruppe von im Blut zirkulierenden Proteasen, die durch die Abfolge eines Kaskadensystems zur Lyse von Fremdzellen führen. Zentrale Bestandteile des Komplementsystems sind die im Blut zirkulierenden Faktoren C1 bis C9. Auf drei verschiedenen Wegen kann die Enzymkaskade gestartet werden und letztendlich zur Aktivierung von Faktor C3 in C3a und C3b führen, welches seinerseits C5 in C5a und C5b spaltet. Aus den Komponenten C5b und C6 bis C9 wird ein membranangreifender Komplex gebildet, der zur Zerstörung der Bakterienwand führt. (Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2018)

Parodontale Bakterien können in einer entzündeten Umgebung auf verschiedene Weise die Komplementfunktion beeinflussen und somit eine ausreichende Abtötung der mikrobiellen Belastung verhindern (Maekawa et al., 2014). Beispielsweise kann durch eine gezielte Synergie aus den Bakterien *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Prevotella intermedia* der Faktor C3 abgebaut und die Komplementaktivierung blockiert werden (Jusko et al., 2012; Popadiak, Potempa, Riesbeck, & Blom, 2007; Potempa et al., 2009).

Die Manipulation des Komplementsystems kann auch negative Auswirkungen auf die bereits beschriebene abwehrende Reaktion der neutrophilen Granulozyten haben. So ist das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* zum einen in der Lage den Faktor C5 in C5a zu spalten (Liang et al., 2011), zum anderen kann es den Toll-Like-Rezeptor 2 (TLR2) aktivieren, mit dessen Hilfe neutrophile Granulozyten das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* erkennen (Burns, Bachrach, Shapira, & Nussbaum, 2006; Maekawa et al., 2014). Eine Interaktion zwischen dem C5a-Rezeptor und dem aktivierten TLR2 kann antimikrobielle Effekte unterdrücken und somit zum Überleben pathogener Mikroorganismen beitragen (Maekawa et al., 2014).

Abbildung 1 visualisiert die Entstehung von Parodontitis als ein Zusammenspiel von Dysbiose und Synergie sowie immunmanipulatorischen Mechanismen.

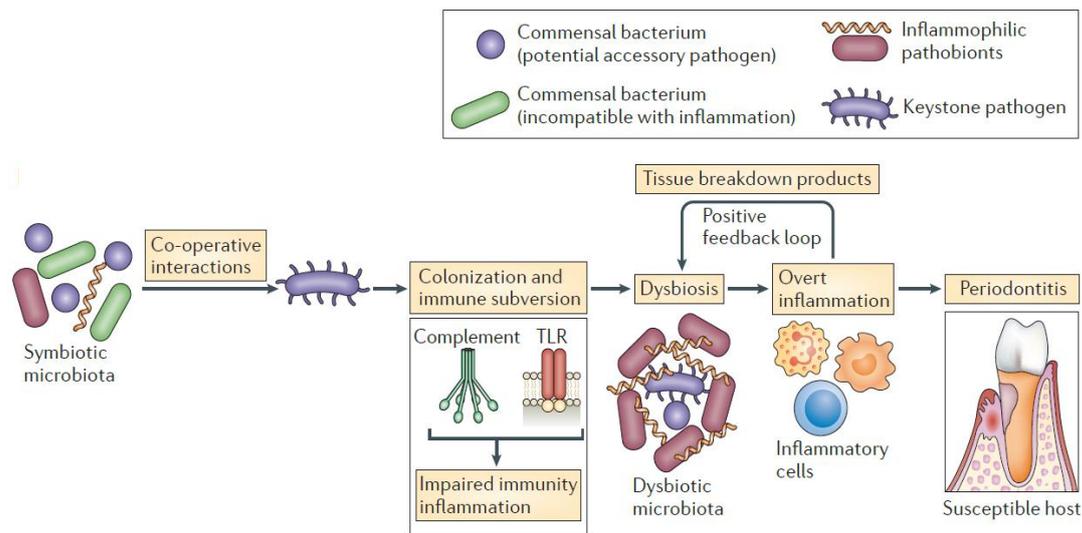


Abbildung 1: Entstehungsmechanismen einer Parodontitis nach George Hajishengallis (Hajishengallis, 2015)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Parodontitis ein komplexes multifaktorielles Geschehen ist.

Neben den erläuterten mikrobiellen und immunologischen Aspekten, sind auch genetische Faktoren, systemische Erkrankungen und diverse Umweltfaktoren entscheidend (Bahekar, Singh, Saha, Molnar, & Arora, 2007; Stabholz et al., 2010). Dementsprechend führt eine alleinige Dysbiose nicht zwingend zur Entstehung einer parodontalen Erkrankung (Hajishengallis, 2015). Manche Personen entwickeln trotz massiver Zahnbeläge keine parodontale Erkrankung, während andere, mit lediglich geringer Biofilmmakkumulation, sehr anfällig dafür sind (Laine, Crielaard, & Loos, 2012).

1.4.4 Parodontitis-bedingte Knochenresorption

Der Knochen gilt als eine aktive Gewebestruktur, die aufeinander abgestimmten Umbauprozessen unterliegt und ständig erneuert wird. Als Ursache hierfür sind unter anderem mechanische oder hormonelle Einflüsse zu nennen. Dabei liegt im gesunden Zustand ein Gleichgewicht zwischen den Prozessen der Knochenneubildung und der Knochenresorption vor. (Hienz, Paliwal, & Ivanovski, 2015; Oates & Cochran, 1996) Osteoblasten sind die Zellen, die für den Knochenaufbau zuständig sind. Osteoklasten sind die knochenresorptiven Zellen und ihre Aktivierung gilt als erster wesentlicher Schritt zur Einleitung des Knochenabbaus. (Saffar, Lasfargues, & Cherruau, 1997) Wie im Folgenden beschrieben wird, spielen dabei die Konzentrationen der Osteoklastengenseinduktoren *RANKL* (Receptor Activator of $\text{NF-}\kappa\text{B}$

Ligand), *RANK* (Receptor Activator of NF- κ B) und *OPG* (Osteoprotegerin) eine entscheidende Rolle (Taubman, Valverde, Han, & Kawai, 2005).

Die Entstehung einer entzündungsbedingten Resorption des Alveolarknochens gilt als Kennzeichen für das Fortschreiten einer Parodontitis (Hienz et al., 2015). Um diesen pathologischen Gewebeabbau einleiten zu können, wird eine räumliche Nähe zwischen den Entzündungsmediatoren und dem Alveolarknochen vorausgesetzt. Außerdem ist eine ausreichende Konzentration inflammatorischer Mediatoren erforderlich. (Graves & Cochran, 2003) Diese Konzentration wird durch die übermäßige Expression proinflammatorischer Zytokine, verbunden mit einer verringerten Freisetzung von Osteoklasten-hemmenden Zytokinen, erreicht. Zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine gehören unter anderem Interleukin (IL)- 1, -6, -11 und -17, der Tumornekrosefaktor-alpha, der Leukämie-inhibierende Faktor sowie Onkostatin M. Auch Kininen, wie Bradykinin, Kallidin, Thrombin oder verschiedenen Chemokinen wird eine stimulierende Wirkung in Bezug auf die Osteoklastengnese und die Knochenresorption zugeschrieben. (Lerner, 2006)

Die verschiedenen Entzündungsmediatoren sind in der Lage periostale Osteoblasten zu stimulieren und führen so zu einer gesteigerten Expression des RANKL, der sich auf der Osteoblastenoberfläche befindet (Boyle, Simonet, & Lacey, 2003; Lerner, 2006). Neben den Osteoblasten zeigen auch aktivierte T- und B-Lymphozyten eine erhöhte Produktion an RANKL bei Individuen mit diagnostizierter Parodontitis, im Vergleich zu denen mit gesunden parodontalen Verhältnissen (Han, Kawai, Eastcott, & Taubman, 2006; Kawai et al., 2006; Vernal et al., 2006).

Der RANK-Ligand bindet an den RANK-Rezeptor, der sich an der Oberfläche von Präosteoklasten befindet. Dadurch erfolgt die Differenzierung der Präosteoklasten in reife Osteoklasten und somit auch die Initiierung der Knochenresorption. (Belibasakis & Bostanci, 2012; Clohisy et al., 2003) Es werden lytische Enzyme sezerniert, die den darunterliegenden Knochen erodieren (Boyle et al., 2003).

Osteoprotegerin ist ein Protein, das unter physiologischen Gewebeverhältnissen die Osteoklastenbildung verhindert und somit die Interaktion zwischen RANK und RANKL hemmt (Jin et al., 2007). Im Vergleich zu parodontal gesunden Verhältnissen, kann bei Parodontitis eine verringerte Konzentration an OPG nachgewiesen werden. Es resultiert eine gestörte Knochenhomöostase und ein damit einhergehender vermehrter Knochenabbau. (Nagasawa et al., 2007)

1.4.5 Histopathologische Kennzeichen

Die Entstehung einer Parodontitis kann histologisch in vier verschiedene Stadien eingeteilt werden. Dies sind: die initiale Läsion, die frühe Läsion, die etablierte Läsion und die fortgeschrittene Läsion.

Die **initiale Läsion** ist durch die Bildung eines subgingivalen Raums, verursacht durch marginale ödematöse Schwellungen, gekennzeichnet. Dieser Zustand ist vollständig reversibel und es zeigen sich noch keine Entzündungszeichen. In der darauffolgenden **frühen Läsion** beginnt die Zerstörung des gingivalen Kollagens sowie der Einriss des Saumepithels des Sulkusbodens. Die beiden ersten Stadien kennzeichnen den Zustand einer akuten Gingivitis. In der anschließenden **etablierten Läsion**, die den Zustand einer chronischen Gingivitis darstellt, entwickelt sich eine gingivale Tasche. Die Entstehung einer parodontalen Tasche mit einsetzender Knochendestruktion manifestiert sich im Stadium der **fortgeschrittenen Läsion**. (Hellwig, Schäfer, Klimek, & Attin, 2018)

Trotz Beseitigung der Entzündung sowie teilweiser Regeneration des Knochens und Bindegewebes, ist die vollständige Wiederherstellung des zerstörten Parodontiums unmöglich, sobald sich eine parodontale Tasche gebildet hat (Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005).

2 Grundlagen und Stand der Forschung

2.1 Methoden zur Diagnosestellung einer Parodontitis

Die Diagnostik der Parodontitis basiert auf klinischen und röntgenologischen Befunden. Bewertet wird dabei der Grad der Anhaftung des parodontalen Gewebes an die Zahnwurzeln. (Elashiry, Meghil, Arce, & Cutler, 2019)

Zur Bestimmung der Parodontitis-bedingten Gewebeerstörung wird die Tiefe der gingivalen - beziehungsweise parodontalen Tasche mittels einer Sonde gemessen (Armitage, 1995). Messstellen mit einer klinischen Sondierungstiefe von ≤ 3 mm werden allgemein als parodontal gesund betrachtet. Dies würde das Fehlen jeglicher tatsächlicher Attachment- und/oder Knochenverluste widerspiegeln. (Chapple et al., 2018)

Zudem werden die klinischen Rezessionen beurteilt, indem der Abstand der Schmelz-Zementgrenze zum Gingivarand bestimmt wird. Die Summe aus der Rezession und dem Wert der Sondierungstiefe ergibt den Betrag des klinischen Attachmentverlusts. Außerdem wird der Furkationsgrad an mehrwurzeligen Zähnen und das Vorhandensein von Zahnlockerungen untersucht. (Armitage, 1995)

Als klinischer Hauptindikator für eine aktive parodontale Entzündung gilt das Vorhandensein einer Blutung beim Sondieren (Bleeding on probing, BOP) (Armitage, 1995). Der Parameter BOP korreliert positiv mit der Größe des entzündeten Infiltrats im angrenzenden Zahnfleischgewebe (Greenstein, Caton, & Polson, 1981), mit dem Risiko der Parodontitisprogression (Tanner et al., 2007) sowie mit der Konzentration proinflammatorischer Mediatoren in gingivalen Exsudaten (Teles et al., 2010).

Zur Detektion und Beurteilung von Knochenresorptionen wird eine Röntgenaufnahme, in der Regel ein Orthopantomogramm (OPT), herangezogen. Hierbei wird der Abstand des Limbus Alveolaris zur Schmelz-Zementgrenze gemessen. Beginnende parodontale Läsionen können jedoch durch Röntgenaufnahmen nicht diagnostiziert werden und bei einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wird dazu tendiert den tatsächlichen Knochenverlust zu unterschätzen (Lang & Hill, 1977). In aktuellen Studien werden andere röntgenbasierte Verfahren, wie die digitale Volumetomografie (DVT), zur Diagnose einer Parodontitis vorgeschlagen (Sakir & Ercalik Yalcinkaya, 2020; Zhang et al., 2020). Zwar ermöglicht diese Technik eine dreidimensionale Abbildung der parodontalen Strukturen und liefert somit genauere Informationen über die Form und das Ausmaß eines Knochendefektes (Zhang et al., 2020), doch auch hier kann lediglich der bereits eingetretene Knochenverlust visualisiert werden.

Das Ausmaß des parodontalen Gewebeerlusts trägt maßgeblich zur erfolgreichen Behandlung einer Parodontitis bei (Pretzl et al., 2019; Sanz-Sánchez et al., 2020). Es ist davon auszugehen,

dass die Parodontitis-assoziierte Entzündungsreaktion zu ersten Veränderungen in der jeweils betroffenen parodontalen Struktur führt, bevor diese später als röntgenologisch sichtbare und klinisch messbare Gewebedestruktionen zu erkennen sind. Mit den derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden und Instrumenten ist es nicht möglich diese präklinischen Veränderungen zu detektieren.

2.2 Die Magnetresonanztomografie – Allgemeine Informationen

Die Magnetresonanztomografie ist eine Bildgebungstechnik, bei der mithilfe starker Magnete und Hochfrequenzimpulsen mehrdimensionale hochauflösende Bilder von hartem, wie auch weichem Gewebe erstellt werden. Im Gegensatz zu intraoralen Röntgenaufnahmen und Computertomografie (CT) - Scans wird bei der MRT keine ionisierende Strahlung verwendet. (Chockattu, Suryakant, & Thakur, 2018)

Durch ein angelegtes Magnetfeld werden die Spins von Wasserstoffprotonen im Körper ausgerichtet. Diese können dann wiederum von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern aus ihrem Gleichgewichtszustand ausgelenkt werden und messbare Signale durch die Induktion erzeugen (Gray, Redpath, Smith, & Staff, 2003; Pasler, 2008). Die Signale der Wasserstoffprotonen variieren je nach Art des untersuchten Gewebes. Dabei beeinflussen die molekulare Umgebung, wie auch die Protonendichte die relative Intensität des MR-Signals (Gray et al., 2003). Durch Variation der Zeitabläufe der Hochfrequenzimpulse und magnetischen Feldgradienten können Querschnittsbilder der jeweils untersuchten Körperregion mit verschiedener Gewichtung (zum Beispiel: T1-gewichtet oder T2-gewichtet) erzeugt werden. MR Pulse Sequenz Parameter wie die Repetitionszeit (TR) oder die Echozeit (TE) bestimmen somit den Bildkontrast der Untersuchung. (Gray et al., 2003) In der T1-Gewichtung wird Fettgewebe signalreich dargestellt, während Flüssigkeiten und Knochen signalarm erscheinen. Auf T2-gewichteten Aufnahmen mit Fettsättigung erscheinen Flüssigkeiten signalreicher, weshalb diese Gewichtung vor allem zur Darstellung von Blutungen und Infektionen geeignet ist. (Gray et al., 2003; Schwenzer & Ehrenfeld, 2010) Die Stärke des angelegten Magnetfeldes wird in Tesla angegeben. Aktuell klinisch eingesetzte MRT-Scanner besitzen meist eine Feldstärke von 1,5 bis 3 Tesla und zählen somit zur Kategorie der Hochfeld-MRT-Untersuchungen. (X Baraliakos et al., 2020)

Die Magnetresonanztomografie wird derzeit hauptsächlich zur Beurteilung von Weichgewebe eingesetzt. Zu den Hauptanwendungsgebieten im Kopf-Hals-Bereich gehören die Entzündungs- sowie die Tumordiagnostik. (Schwenzer & Ehrenfeld, 2010) Im

kranio-maxillofazialen Bereich wird die MRT des Weiteren beispielsweise zur Detektion von intrakraniellen Blutungen, Schlaganfällen, Störungen der Augen und des Innenohrs sowie Gefäßfehlbildungen eingesetzt (Hubáľková, La Serna, Linetskiy, & Dostálová, 2006).

2.3 Die Magnetresonanztomografie in der Zahnmedizin

Der Großteil der dentalen Bildgebungstechniken basiert auf Röntgenstrahlung. Dabei beträgt der Anteil dentaler Bildgebungen etwa 40% aller Röntgenuntersuchungen in Deutschland. Am häufigsten verwendet wird das Orthopantomogramm sowie Einzelzahnaufnahmen. Die Computertomografie und die digitale Volumetomografie (DVT) werden ergänzend, vorrangig zur Implantationsplanung oder zur Traumadiagnostik verwendet. Die Nutzung der Magnetresonanztomografie wird in der Zahnmedizin derzeit vorwiegend im Rahmen von Forschungsprojekten praktiziert. (Masthoff et al., 2019)

Einige Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der zahnärztlichen MRT zielen darauf ab, das Potential der MRT bei der Implantatplanung (Gray et al., 2003) zu testen oder die Morphologie und Funktion des Kiefergelenks abzubilden (Manfredini & Guarda-Nardini, 2008). Auch im Bereich der Endodontie (Kress et al., 2004), der Prothetik (Tymofiyeva et al., 2008), der Kieferorthopädie (Detterbeck et al., 2016) und der Kariesdiagnostik (Bracher et al., 2011) wird auf neue Ansätze zur MRT-Anwendung hingewiesen. Insbesondere für die Diagnose früher Kariesläsionen wurde eine überlegene Empfindlichkeit der MRT im Vergleich zu röntgenbasierten Methoden nachgewiesen (Weiger et al., 2012).

Die Magnetresonanztomografie ermöglicht sowohl die Visualisierung von weichem Gewebe, wie der Gingiva (Hövener et al., 2012), der Zahnpulpa (Ruetters et al., 2019) und der Nerven (Probst et al., 2017), als auch die Abbildung mineralisierter Zahnschichten (Gaudino et al., 2011). Assaf et. al. (Assaf et al., 2015) zeigten anhand einer Studie aus dem Jahre 2015, dass mittels MRT-Bildgebung die Reperfusion von Zähnen nach einem Trauma (Intrusion, Extrusion, Luxation, Avulsion) dargestellt und beurteilt werden kann. Somit ermöglicht die Magnetresonanztomografie genauere Angaben über die Vitalität eines Zahnes und kann dadurch die Entscheidung über eine optimale Patientenbehandlung ausschlaggebend beeinflussen.

2.4 Die Magnetresonanztomografie zur Beurteilung parodontaler Entzündungen

Seit vielen Jahren ist die MRT eine gängige Methode zur Beurteilung von Entzündungsprozessen in verschiedenen Weich- und Hartgewebestrukturen des menschlichen Körpers und bietet zudem noch diagnostische Vorteile im Vergleich zu anderen bildgebenden/röntgenbasierten Verfahren (T. Miller, Randolph Jr, Staron, Feldman, & Cushin, 1997; Patel, Chavda, Violaris, & Pahor, 1996; Sempere et al., 2005).

Mehrere Studien, in denen die Magnetresonanztomografie zur Untersuchung von rheumatischer Arthritis eingesetzt wird, zeigen beispielsweise, dass diese Bildgebungsmethode frühe Knochenbeteiligungen, die mit herkömmlichen klinischen, biochemischen und radiografischen Methoden nicht nachweisbar sind, detektieren kann (Hetland et al., 2009; Østergaard & Boesen, 2019).

Aufgrund der hervorragenden Sensitivität gegenüber Wasser, eignen sich zur Darstellung von Entzündungen vor allem T2-gewichtete Sequenzen. Zu beachten ist allerdings, dass Entzündungen auf diesen MRT-Bildern wenig spezifisch sind, da sowohl Fettgewebe als auch das Knochenmark und Flüssigkeiten ähnliche Signalintensitäten erzeugen. Mithilfe von Fettunterdrückungssequenzen gelingt es jedoch ein entzündliches Gewebeödem von gesunden Strukturen zu unterscheiden. Fettunterdrückungssequenzen reduzieren das Signal von Fettgewebe und führen dadurch zur abgegrenzten Darstellung von beispielsweise Knochen- aber auch Bindegewebsödemen. (McGonagle et al., 1998) Ermöglicht wird dies durch die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen zwischen den Protonen in Wassermolekülen und denen in Lipidmolekülen sowie durch die verschiedenen T1-Werte von Wasser und Fett (Delfaut et al., 1999; Gray et al., 2003). Eine Sequenz, in der diese Fettunterdrückung angewendet wird, ist die sogenannte STIR-Sequenz (Short-T-Inversion Recovery). Sie ermöglicht eine zuverlässige Abgrenzung einer aktiv entzündlich-knöchernen Läsion, welche sich als ossäres Ödem manifestiert, vom umgebenden Knochengewebe. (Xenofon Baraliakos et al., 2005)

Bislang galten die traditionellen Sequenzen in der Magnetresonanztomografie als ungeeignet zur Darstellung von Knochenstrukturen (Du et al., 2010). Die herkömmlichen Sequenzen wiesen eine zu lange Echozeit (TE) auf und konnten daher Signale aus Geweben mit einer sehr kurzen TE, wie der kortikalen Knochenstruktur, nicht abbilden. Das Signal war zum Zeitpunkt der Erfassung bereits abgeklungen. (Grodzki, Jakob, & Heismann, 2012)

Aus diesem Grund galt bisher die Computertomografie als optimale Technik, um Knochenstrukturen zu visualisieren. Als Nachteile der CT im Vergleich zur MRT, sind die schlechtere Weichgewebedarstellung sowie die Strahlenexposition zu nennen. (Cho et al., 2019)

Diese Fallstricke können neuerdings durch T1-gewichtete Sequenzen mit sehr kurzen T1-Zeiten behoben werden. Diese Short-Echo-T1-Techniken stellen eine Möglichkeit zur Darstellung von Knochenstrukturen mittels MRT-Bildgebung dar. Es konnte festgestellt werden, dass die diagnostische Bildqualität dieser sogenannten 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenzen mit der von herkömmlichen Röntgenaufnahmen gleichwertig ist. Ausführlichere Informationen über die beschriebene 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz können aus dem Fachartikel von Gersing et. al. entnommen werden. (Gersing et al., 2019)

Bisherige Forschungen, die sich mit der Beurteilung von Entzündungsprozessen im Zusammenhang mit Parodontitis beschäftigten, beschränken sich auf die Untersuchung des parodontalen Weichgewebes. Schara et. al. untersuchten Parodontitis mit T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten Sequenzen. Sie zeigten anhand von in vivo und in vitro Tests, dass eine zunehmende Sondierungstiefe mit einer längeren Relaxationszeit einhergeht, während eine Verringerung der Sondierungstiefen mit abnehmenden Signalintensitäten korreliert. (Schara et al., 2009) In einer kontrastmittelverstärkten T1-Bildgebung resultiert die Änderung der Signalintensität bei Vorhandensein einer Entzündung durch die Extravasation des Kontrastmittels aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität (Newbould et al., 2017). Newbould et. al. nutzen T2-gewichtete Sequenzen zur Unterscheidung zwischen einer gesunden Gingiva und einer pathologischen Gingivitis (Newbould et al., 2017). Die Signalverstärkung solcher Sequenzen resultiert aus dem Gehalt extrazellulärer Flüssigkeiten oder Ödeme sowie einer Zellschwellung in einem entzündeten Gewebe (Raut, Huryn, Pollack, & Zlotolow, 2000). Als Ziel dieser Studie wurde untersucht, inwiefern eine T2-Kartierung als quantitativer Indikator für das Ausmaß einer Gingivitis genutzt werden kann. Es stellte sich jedoch heraus, dass das Ausmaß der Ödeme oder der Zellschwellung bei mittelschwerer- bis schwerer Gingivitis nicht ausreichend ist, um Unterschiede zu den T2-Kartierungen von gesundem Zahnfleischgewebe zu zeigen. (Newbould et al., 2017) Eine aktuellere Studie untersuchte das gingivale Weichgewebe an Mäusen mit induzierter Parodontitis durch eine T1- und T2-gewichtete Sequenz. Dabei zeigten sich Unterschiede in den T2-Signalintensitäten im Vergleich zum physiologischen Ausgangszustand. Die Gingivadicke wurde in der T1-Sequenz als Ersatzmaß für Ödeme betrachtet und auch hier zeigte sich ein relativer Anstieg nach der

Induktion einer Lipopolysaccharid-induzierten experimentellen Parodontitis. (Leira et al., 2020).

In Bezug auf Parodontalerkrankungen könnte die Kombination aus der erwähnten 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz und der 3D-STIR-Sequenz zusätzliche Informationen über präklinische Veränderungen innerhalb des zahntragenden Knochens liefern und somit einen neuen Ansatz zur parodontalen Diagnostik bieten.

3 Ziele der Studie

Das Ziel der Studie besteht darin, die Methode der Magnetresonanztomografie als diagnostisches Werkzeug im Rahmen einer Parodontitis zu evaluieren.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Erkennung von präklinischen Veränderungen im zahnstützenden Alveolarknochen von Parodontitis-befallenen Zähnen. Dabei wird untersucht, ob mithilfe der MRT-Bildgebung die eigentliche Krankheitsaktivität, die Entzündung des Zahnhalteapparates mit konsekutivem ossären Ödem, direkt dargestellt werden kann. Die ermittelten MRT-Daten, wie sie mit der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz und der 3D-STIR-Sequenz gewonnen werden können, werden mit klinisch erhobenen Patientenbefunden (Sondierungstiefe, Blutung auf Sondierung) korreliert.

Die Nullhypothese lautet:

- 1.) Es gibt keine Korrelation zwischen klinisch erhobenen Befunden und den MRT-Daten und
- 2.) MRT-Aufnahmen liefern keine zusätzlichen Informationen in Bezug auf den Schweregrad und das Ausmaß der Parodontitis.

4 Material und Methoden

4.1 Allgemeine Studienbeschreibung

Die vorliegende Studie wurde zwischen Mai und Dezember 2018 in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Technische Universität München, Deutschland) durchgeführt. Eine Gruppe von Patienten mit klinischen Zeichen einer Parodontitis wird darin mit symptomfreien gesunden Kontrollprobanden mittels MRT-Bildgebung verglichen. Die Rekrutierung der Parodontitispatienten erfolgte über die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU München. Die gesunde Vergleichsgruppe besteht aus freiwilligen Probanden, die über öffentliche Aushänge auf das Forschungsprojekt aufmerksam gemacht wurden.

Jeder Studienteilnehmer wurde sowohl mündlich als auch schriftlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt und unterschrieb eine schriftliche Einverständniserklärung zur Einwilligung an der Teilnahme. Ein Muster der Patienteninformation und der Einverständniserklärung befindet sich in Anhang A.

Die Studie erhielt die Genehmigung des institutionellen Prüfungsausschusses (Technische Universität München: Ref.-Nr.185/18 S und Ludwig-Maximilians-Universität München: Ref.-Nr. 18-657) und wurde beim DRKS registriert (DRKS00020761).

4.2 Studienpopulation

4.2.1 Anamnese und Befunderhebung

Über einen standardisierten Informations- und Aufklärungsbogen der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erfolgt zunächst eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf der MRT-Untersuchung sowie die Erhebung demographischer und anamnestischer Daten eines jeden Studienteilnehmers.

Zusätzlich zu den Anamnesefragen dieses Bogens wird bei den Parodontitispatienten nach speziellen Erkrankungen gefragt, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Parodontopathien stehen oder für die hier erläuterte Studie von Bedeutung sein könnten. Hierzu gehören Osteoporose, Diabetes, ein Tumorleiden sowie die Einnahme von Bisphosphonaten.

Des Weiteren werden die Patienten gebeten, Angaben über den aktuellen oder vorangegangenen Tabakkonsum, dem Vorkommen von parodontalen Erkrankungen bei Familienmitgliedern sowie dem Vorhandensein von Symptomen wie Zahnlockerungen und

Zahnfleischbluten zu machen. Die Patienten werden zudem gefragt, ob ein bereits erfolgter Zahnverlust auf parodontale Ursachen zurückzuführen ist.

Zur sicheren Diagnosestellung wird bei allen Studienteilnehmern eine klinisch-parodontale Untersuchung durchgeführt. Diese erfolgt bei den Parodontitispatienten über Zahnärzte und Zahnmedizinstudenten der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU München. Die parodontale Befunderhebung der gesunden Kontrollprobanden wird separat im Rahmen dieser Studie durchgeführt.

Folgende Parameter werden dabei erhoben:

- Die Sondierungstiefe wird an 6 Messstellen je Zahn (distobukkal, zentrobukkal, mesiobukkal, distopalatinal-/lingual, zentropalatinal-/lingual, mesiopalatinal-/lingual) parallel zur Zahnachse, vom Gingivarand bis zum klinisch tastbaren Boden des Sulkus beziehungsweise der gingivalen/parodontalen Tasche gemessen. Die Messung erfolgt mit einer Parodontalsonde PCP 12.
- Zusätzlich wird bei jeder dieser Messungen die Blutung auf Sondierung bestimmt.
- Zur Untersuchung von Furkationsdefekten an mehrwurzeligen Zähnen wird eine gebogene Nabers-Sonde PQ2N (Kalibrierung in 3-mm-Schritten) verwendet. Dabei wird die horizontale Eindringtiefe der Sonde im Bereich der Furkation bestimmt. Die Einteilung der Furkationsdefekte erfolgt anhand der Klassifikation nach Hamp et. al. 1975 (Hamp, Nyman, & Lindhe, 1975):

Grad I: horizontaler Furkationsbefund bis 3mm

Grad II: horizontaler Furkationsbefund von mehr als 3mm, nicht durchgängig

Grad III: horizontaler Furkationsbefund durchgängig sondierbar

- Die Zahnbeweglichkeit wird manuell bestimmt. Dazu wird ein Finger an die linguale/palatinale Fläche des Zahnes angelegt und ein leichter Gegendruck von vestibulär mittels eines zahnärztlichen Instrumentes erzeugt. Die Unterteilung wird in 4 verschiedenen Graden vorgenommen:

Grad 0: normale Zahnbeweglichkeit

Grad I: Zahnkrone bis 1mm horizontal auslenkbar, gerade sichtbar

Grad II: Zahnkrone über 1mm horizontal auslenkbar, deutlich sichtbar

Grad III: Beweglichkeit des Zahnes auf Wangen- und Zungendruck und/oder in axialer Richtung

- Zur Detektion von mukogingivalen Defekten wird an 6 Stellen je Zahn (distobukkal, zentrobukkal, mesiobukkal, distopalatinal-/lingual, zentropalatinal-/lingual, mesiopalatinal-/lingual) überprüft, ob parodontale Rezessionen vorliegen. Hierzu wird mithilfe einer Parodontalsonde PCP 12 der Abstand der Schmelz-Zementgrenze zum Gingivasaum bestimmt und in Millimetern angegeben.

Zur Beurteilung des Knochenniveaus wird eine OPT - Aufnahme verwendet, welche aufgrund einer medizinischen Indikation innerhalb der zurückliegenden 2 Jahre angefertigt wurde. Dabei wird die Distanz zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem Limbus Alveolaris zur Beurteilung eines horizontalen oder vertikalen Knochenabbaus herangezogen. Das Vorliegen einer solchen Aufnahme gilt als Voraussetzung zur Studienteilnahme. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie wird keine Röntgenstrahlung angewendet.

4.2.2 Kriterien zur Teilnahme an der Studie

4.2.2.1 Patientenkollektiv - Gruppe mit klinisch diagnostizierter Parodontitis

Die Gruppe des Patientenkollektivs umfasst in dieser Studie 42 Personen, die sich von Mai bis Dezember 2018 in der Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München in Behandlung befanden und bei denen durch klinische Untersuchungen eine Parodontitis diagnostiziert wurde.

Um in die Untersuchungsgruppe aufgenommen zu werden, sind folgende Kriterien zu erfüllen: Die Person muss einen Gebissstatus von mindestens 12 Zähnen in situ aufweisen. Außerdem muss ein interdentaler Attachmentverlust an mindestens zwei nicht-benachbarten Zähnen und/oder ein bukkaler/oraler Attachmentverlust $\geq 3\text{mm}$ mit einer Taschenbildung von $> 3\text{mm}$ an mindestens 2 Zähnen vorliegen.

Es wird außerdem vorausgesetzt, dass innerhalb der vergangenen 6 Monate keine zahnärztlich-parodontale Therapie oder eine systemische Antibiotikagabe durchgeführt worden ist.

4.2.2.2 Kontrollgruppe ohne Parodontitis

Die Kontrollgruppe umfasst in dieser Studie 34 Probanden. Zu den Aufnahmekriterien zählen, dass mindestens 22 Zähne in situ sein müssen. An keiner Stelle der 6-Punkt-Messungen darf eine Sondierungstiefe von mehr als 3mm, ein Furkationsbefall größer Grad I oder Gingivarezessionen vorhanden sein. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass in der Vergangenheit noch keine systemische Parodontaltherapie erfolgte und kein Zahnverlust auf eine erhöhte parodontale Zahnbeweglichkeit zurückzuführen ist.

Bei den vorliegenden Panoramaschichtaufnahmen dürfen keine Anzeichen eines marginalen Knochenabbaus vorliegen.

Ein weiteres Kriterium zur Aufnahme in diese gesunde Untersuchungsgruppe ist, dass kein lingualer Retainer, keine festsitzende Zahnsperre und keine metallischen zahnärztlichen Restaurationen, wie Kronen oder Brücken, vorhanden sind. Somit können Suszeptibilitätsartefakte bereits im Voraus vermieden werden.

Das Alter der gesunden Probanden wird bewusst unter 35 Jahren gewählt, sodass weitgehend ausgeschlossen werden kann, dass diese Probandengruppe bereits an Parodontitis leidet (Hellwig et al., 2018).

4.2.3 Kriterien zum Ausschluss von der Studie

Nicht miteinbezogen in die Studie werden Personen mit (magnetischen oder metallischen) Implantaten im Körper, welche für MRT-Aufnahmen nicht zugelassen sind (z.B. Herzschrittmacher, implantierter Defibrillator, Insulinpumpen, künstliche Herzklappen). Schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit starken klaustrophobischen Angststörungen, einer fehlenden Aufklärungsfähigkeit, einer psychomotorischen Unruhe oder einer metastasierten malignen Grunderkrankung werden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

4.3 MRT-Bildgebung – eingesetzte Technik

Sowohl die Probanden der Kontrollgruppe als auch die Patienten mit klinischen Anzeichen einer Parodontitis werden an einem 3 Tesla MRT Scanner (Elition, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) unter der Verwendung einer 16-Kanal-Kopf-Halswirbelsäulenspule, untersucht (siehe Abbildung 2, Abbildung 3).



*Abbildung 2: 3 Tesla MRT Scanner
(Elition, Philips Healthcare, Best, the Netherlands)*



*Abbildung 3: 16-Kanal-Kopf-Hals-Wirbelsäulen- Spule (Elition,
Philips Healthcare, Best, the Netherlands)*

Der maximale Zeitabstand zwischen der klinischen Untersuchung und der MRT-Aufnahme beträgt zwei Wochen. Zwischenzeitlich darf keine klinische Intervention stattgefunden haben. Probanden wie auch Patienten werden zur Aufnahme in Rücklage gelagert und mit dem Kopf voran in die Öffnung des Kernspintomografen gefahren. Vor der Aufnahme wird darauf hingewiesen, dass sich der Mund während des gesamten Vorgangs in einer entspannt-geschlossenen Haltung befinden soll und es wichtig ist, möglichst ruhig zu bleiben. Insbesondere ist dabei auf eine geringe Zungenbewegung während der Aufnahme zu achten. Das Sequenzprotokoll besteht aus einem Survey zur Planung (Aufnahmezeit 0:39 Minuten), einer 3D-STIR- (Aufnahmezeit 6:03 Minuten) und einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz (Aufnahmezeit 5:31 Minuten). Die Aufnahmezeit des gesamten Sequenzprotokolls beträgt 12:13 Minuten. Die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz ist äquivalent zur CT- oder DVT-

Aufnahme anzusehen. Sie zeigt die bereits stattgefundenen Parodontitits-abhängigen Veränderungen des zahntragenden Alveolarknochens. Die 3D-STIR-Sequenz ist eine T2-gewichtete Sequenz mit zusätzlicher Fettsättigung. Das Vorhandensein von H⁺-Ionen führt zur Entstehung eines T2-hyperintensiven Signals, weshalb diese Sequenz hier dazu verwendet wird, um Ödeme im Bereich des Parodontalspalts und des Alveolarknochens abzubilden. Diese Ödeme werden als präklinisches Symptom bei parodontalen Erkrankungen interpretiert. Die Sequenzspezifitäten sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Spezifitäten der Sequenzen (3D-STIR, 3D-FFE-T1-Black-Bone); min = Minute, mm = Millimeter, ms = Millisekunde, mm³ = Kubikmillimeter, pix = Pixel, Hz = Hertz

3D-T2-STIR		3D-FFE-T1-Black-Bone	
Erfassungszeit	06:03 min	Erfassungszeit	05:31 min
Untersuchungsfeld (FOV)	200 mm	Untersuchungsfeld (FOV)	180 mm
Matrix	308 x 308	Matrix	420 x 419
Acquisition Voxel	0,65 x 0,65 x 1 mm ³	Acquisition Voxel	0,43 x 0,43 x 0,5 mm ³
Zahl der durchschnittlichen Signale	1	Zahl der durchschnittlichen Signale	1
Repetitionszeit (TR)	2300 ms	Repetitionszeit (TR)	10 ms
Echozeit (TE)	184 ms	Echozeit (TE)	1,75 ms
Inversion Recovery (IR)	250 ms		
Gap	-0,5 mm	Gap	-0,25 mm
Slice oversample Faktor	1,5		
Compressed-SENSE	ja	Compressed-SENSE	Ja
Reduktion	5	Reduktion	2,3
Water fat shift, WFS (pix) /Bandbreite (Hz)	1766/246	Water fat shift, WFS (pix) /Bandbreite (Hz)	1503/289

4.4 Bildqualität der MRT-Aufnahmen

Sowohl für die MRT-Aufnahmen der Parodontitispatienten als auch für die der gesunden Kontrollgruppe wird eine radiologische Bewertung der MRT-Bildqualität durchgeführt. Die Visualisierung der Sequenzen erfolgt durch die Software „Sectra Workstation IDS7“ (Version 21.2, Linköping Sweden). Bewertet wird die Darstellung von anatomischen Strukturen sowie das Ausmaß von Bewegungsartefakten und Suszeptibilitätsartefakten, welche bei Patienten durch Zahnrestorationen entstehen können. Die Auswertung erfolgt unter der Verwendung einer 5-stufigen Likert Skala:

Kategorie I: massive Artefaktlast, nicht auswertbar

Kategorie II: mangelnde Bildqualität

Kategorie III: befriedigende Bildqualität

Kategorie IV: gute Bildqualität

Kategorie V: sehr gute Bildqualität, artefaktfrei

Bei sehr schweren Artefakten aufgrund von Metallrestorationen oder Bewegungen während der Aufnahme, sind einzelne Zähne beziehungsweise Messstellen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Abbildung 4 zeigt eine 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz (Abbildung 4A und 4B) und eine 3D-STIR-Sequenz (Abbildung 4C und 4D), in der jeweils der Seitenzahnbeziehungsweise Frontzahnbereich dargestellt ist. Beide Sequenzen werden mit der Likert-Kategorie V bewertet.

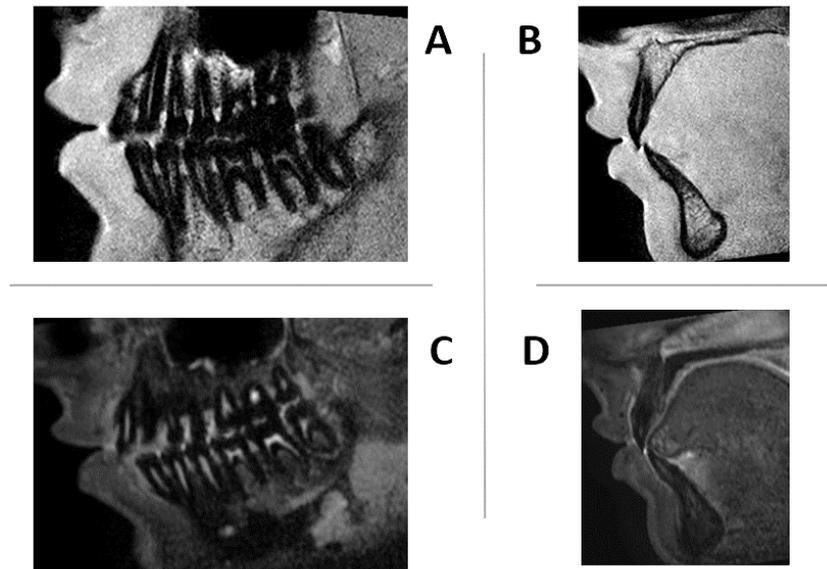


Abbildung 4: MRT-Bildqualität - Likert-Kategorie V; A) 3D-FFE-T1-Black Bone-Sequenz, sagittale Ebene, Seitenzahnbereich B) 3D-FFE-T1-Black- Bone-Sequenz, sagittale Ebene, Frontzahnbereich C) 3D-STIR-Sequenz, sagittale Ebene, Seitenzahnbereich D) 3D-STIR-Sequenz, sagittale Ebene, Frontzahnbereich

4.5 MRT-Analyse der gesunden Kontrollgruppe – Analyse der Signalintensitäten

Zunächst werden die Signalintensitäten im Bereich des Alveolarknochens der 34 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Die Analyse erfolgt an den aufgenommenen 3D-STIR-Sequenzen mithilfe der Software „Sectra Workstation IDS7“ (Version 21.2, Linköping Sweden) in drei Ebenen (axial, coronal, sagittal). In diesen Ebenen werden jeweils 6 „Regions of interest“ (ROI) mit einem Durchmesser von je 0,5 bis 3mm platziert und die Signalintensität sowie die dazugehörige Standardabweichung bestimmt. Dadurch ergeben sich insgesamt 18 Wertepaare pro Sequenz.

Die Regions of interest werden kaudal des Limbus Alveolaris in definierte Bereiche des Alveolarknochens gesetzt. Dies ist zum einem im Oberkiefer-Frontzahnbereich zwischen den Zähnen 11 und 21 sowie im Unterkiefer zwischen den Zähnen 31 und 41. Die vier weiteren Messpunkte sind jeweils interradikulär am ersten Molaren (16, 26, 36, 46) oder zwischen dem ersten und zweiten Molaren platziert. Abbildung 5 zeigt die Regions of interest zur Messung der Signalintensitäten im 4. Quadranten im Seitenzahnbereich, jeweils in den 3 Ebenen axial (siehe Abbildung 5A), coronal (siehe Abbildung 5B) und sagittal (siehe Abbildung 5C).

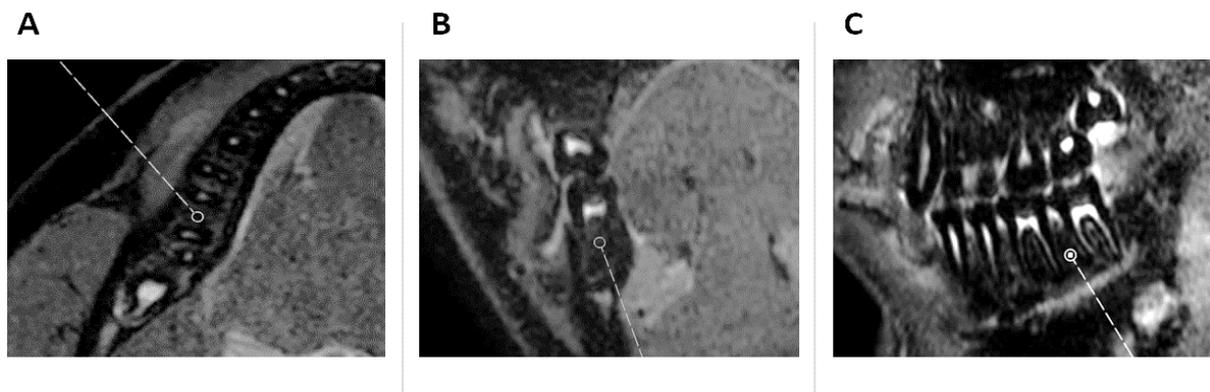


Abbildung 5: Verschiedene Ebenen einer 3D-STIR-Sequenz mit platzierten ROI in definierten Bereichen des Alveolarknochens A) axiale Ebene, ROI Zahn 46, B) coronale Ebene, ROI Zahn 46, C) sagittale Ebene, ROI zwischen Zahn 46 und Zahn 47

Zur Quantifizierung der Signalintensitäten wird das Signal-Rausch-Verhältnis (aSNR) nach Klupp et al. (Klupp et al., 2019) unter Verwendung der Formel „Signalintensität (SI) Knochentrabekel / Standardabweichung (SD) Knochentrabekel“ bestimmt. Die berechneten Parameter dienen als Normwerte für die gesunde Knochenstruktur in der 3D-STIR-Sequenz und werden zur Orientierung verwendet, um anschließend intraossäre Pathologien im Ober- und Unterkieferalveolarknochen im Probandenkollektiv der Patientengruppe mit Parodontitis identifizieren zu können.

4.6 MRT-Analyse des Patientenkollektivs

4.6.1 Visuelle Befundung

Als erster Schritt erfolgt eine visuelle Befundung aller Zähne der Parodontitispatienten anhand der aufgenommenen MRT-Sequenzen. Diese Analyse der MRT-Aufnahmen wird mithilfe der Software „Sectra Workstation IDS7“ in drei Ebenen (axial, coronal, sagittal) durchgeführt. Die 3D-STIR-Sequenzen der Probanden mit Parodontitis zeigen im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe mehrere flächige Hyperintensitäten perifokal um den jeweils untersuchten Zahn. Diese variieren von kleinen punktförmigen Flächen im Millimeterbereich bis hin zu periradikulären Hyperintensitäten, die den gesamten Zahn- beziehungsweise Wurzelradius umgeben. Die hell erscheinenden Flächen werden als pathologisches Ödem interpretiert. In Abbildung 6 ist der Unterschied zwischen den 3D-STIR-Sequenzen eines parodontal-gesunden Probanden (siehe Abbildung 6A) und eines Patienten mit Parodontitis (siehe Abbildung 6B) zu sehen.

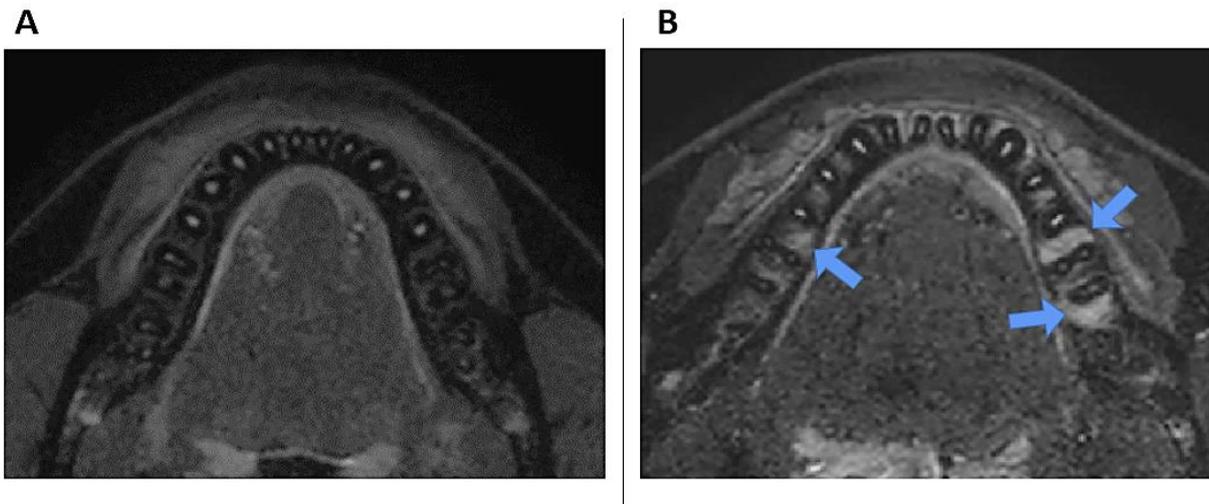


Abbildung 6: 3D-STIR-Sequenzen eines gesunden Probanden und eines Patienten mit Parodontitis; axiale Ebene

A) gesunder Kontrollproband ohne Hyperintensitäten - dunkle Signalwerte eines gesunden Knochens und helle Areale im Bereich der Zahnpulpa

B) Patient mit Parodontitis – Hyperintensitäten deutlich erkennbar (siehe blauer Pfeil), diffuser Anstieg des T2-Signals mesial und distal mehrerer Zahnwurzeln

Wie bereits erläutert, eignet sich die 3D-STIR-Sequenz besonders zur Visualisierung von Flüssigkeitsansammlungen und Weichgeweben (Xenofon Baraliakos et al., 2005). Die Beurteilung von Knochenstrukturen erfolgt jedoch anhand der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz. Die Fusion dieser zwei Sequenzen stellt eine ideale Vorgehensweise dar, um beide Informationen kombiniert zu nutzen. Dadurch kann sowohl der Knochenverlust als auch die exakte Lokalisation des ossären Ödems beurteilt werden.

4.6.2 Analyse der Signalintensitäten

Um eine vorhandene Hyperintensität im Bereich des Alveolarknochens klar identifizieren und analysieren zu können, werden die beiden Sequenzen 3D-STIR und 3D-FFE-T1-Black-Bone fusioniert. Bei dieser Sequenzregistrierung werden die beiden Aufnahmen durch einen Algorithmus in einer bestmöglichen anatomischen Übereinstimmung überlagert (siehe Abbildung 7).

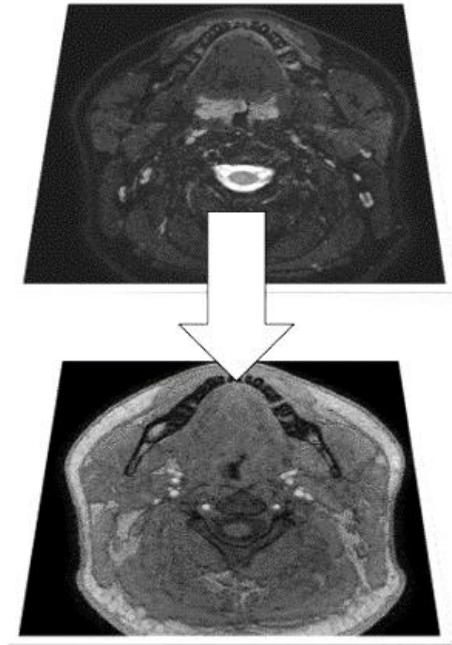


Abbildung 7: Sequenzregistrierung zur anatomischen Übereinstimmung – oben: 3D-STIR-Sequenz, axiale Ebene; unten: 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, axiale Ebene

4.6.2.1 Methode der Sequenzregistrierung

Im ersten Schritt der Sequenzregistrierung wird mit einem geeigneten Dateiformat-Konverter (zum Beispiel „mricron“ (Rorden, 2007)) sowohl die 3D-STIR-Sequenz als auch die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz von DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) (Mildenberger, Eichelberg, & Martin, 2002) in das Format NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) (Li, Morgan, Ashburner, Smith, & Rorden, 2016) konvertiert. Sowohl DICOM als auch NIfTI sind Standarddateiformate, die zur Speicherung, Verwaltung oder Übertragung von medizinischen Bilddaten verwendet werden. Zur Sequenzregistrierung wird die nachfolgend erläuterte Software „Elastix“ eingesetzt.

Elastix ist eine Open-Source-Software, welche aus einer Sammlung von Algorithmen besteht, die zur Lösung von (medizinischen) Bildregistrierungsproblemen verwendet werden kann (Klein, Staring, Murphy, Viergever, & Pluim, 2009; Shamonin et al., 2014). Mittels dieser Software ist es möglich die 3D-STIR-Sequenz und die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz anatomisch übereinstimmend zu überlagern. Dabei wird die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz als Referenzbild festgelegt. Die 3D-STIR-Sequenz wird durch eine ausgleichende Transformation optimal an die Referenzsequenz angepasst. Der verwendete Befehl zur Überlagerung der MRT Sequenzen ist in Abbildung 8 dargestellt.

```
elastix -f exampleinput/fixed.nii -m exampleinput/moving.nii -out exampleoutput  
-p exampleinput/parameters_BSpline.txt
```

Abbildung 8: Befehlsvorlage zur Sequenzregistrierung, Software Elastix (Elastix, 2020)

Nach dem Öffnen der Konsole wird der in Abbildung 8 gezeigte Steuerbefehl eingegeben, wobei der Befehl „elastix“ das Programm „Elastix“ aufruft. Das Suffix „-f“ und der Pfad zur Datei kennzeichnet das fixierte Referenzbild (3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz), das Suffix „-m“ und darauffolgend wird der Pfad zur bewegten Sequenz (3D-STIR-Sequenz) eingegeben. Mit dem Suffix „-out“ und dem danach folgenden Pfad wird der Speicherplatz der Registrierungsergebnisse angegeben. Nach dem Suffix „-p“ (für Parameter) wird ein Inputfile nach vorheriger Auswahl (verfügbar sind mehrere Inputfiles auf http://elastix.bigr.nl/wiki/index.php/Parameter_file_database (Elastix, 2020)) angegeben, welches die vom Programm ausgeführten Schritte festlegt.

Wie im Abschnitt „Diskussion – Methode der Sequenzregistrierung“ genauer erläutert wird, stellt sich explizit das Inputfile par0023/deformable (Leibfarth et al., 2013) als am besten geeignet dar und wird deshalb auch zur Registrierung der beiden Sequenzen verwendet.

4.6.2.2 Visualisierung und Bearbeitung der Sequenzregistrierung

Zur weiteren Analyse wird die open-source Software „Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK, v2018.04.2) verwendet (Wolf et al., 2004). MITK ist eine Bildverarbeitungssoftware, mit der die Visualisierung von MRT-Sequenzregistrierungen und deren Bearbeitung, wie eine Segmentierung, in 3 Ebenen (axial, coronal, sagittal) möglich ist.

Unter dem Reiter „File“ und dort mit Anwendung des Buttons „Open File“ wird die Referenzsequenz (3D-FFE-T1-Black-Bone) und die koregistrierte 3D-STIR-Sequenz geöffnet. Im Data Manager (siehe Abbildung 9, links oben) erscheint nun eine Liste der verfügbaren Sequenzen. Je nachdem welche der beiden MRT-Sequenzen gewählt wird, erscheint diese in drei Ebenen (axial, coronal, sagittal) und einer zusätzlichen dreidimensionalen Ansicht auf dem Display (siehe Abbildung 9).

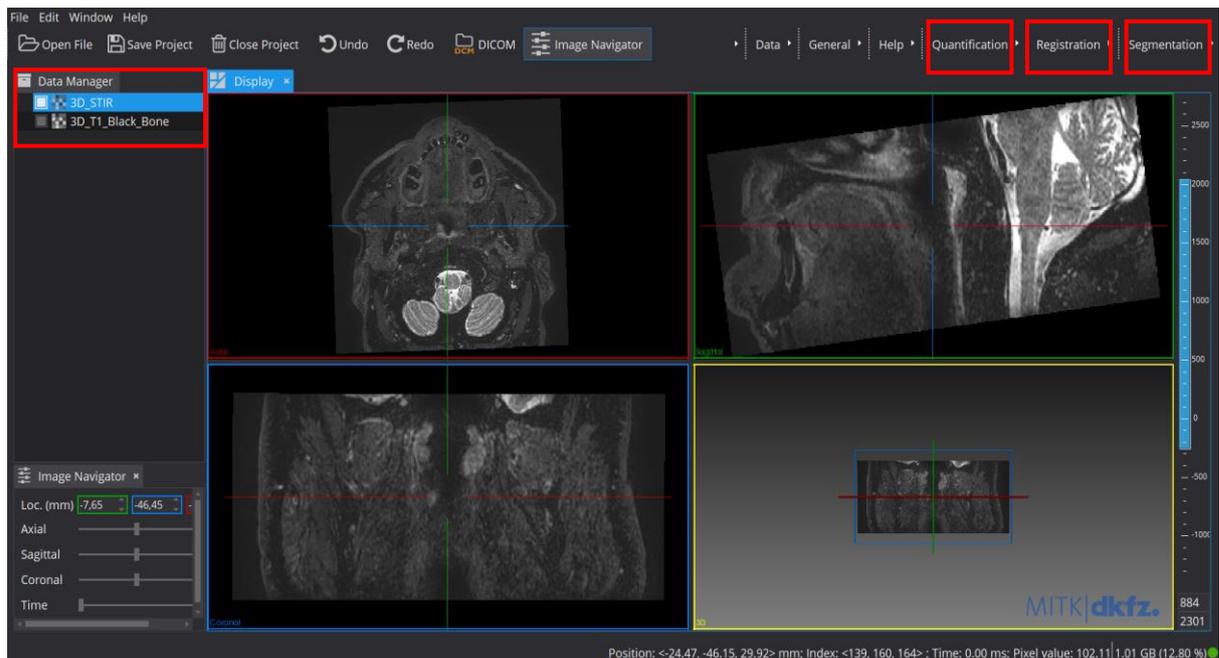


Abbildung 9: MITK Hauptfenster – Übersicht: die rot-gerahmten Rechtecke kennzeichnen die Funktionen „Data Manager“, „Quantification“, „Registration“ und „Segmentation“

Im Menü unter „Registration/Match Point Registration Manipulator“ wird die Qualität der Bildfusionierung überprüft. Wie in Abbildung 10 dargestellt, können hier durch eine sogenannte Blend-Settings-Funktion verschiedene prozentuale Mischungen beider MRT-Sequenzen visualisiert werden. Somit kann die anatomische Überlagerung visuell verifiziert werden. Detaillierte Informationen zu den Teilabbildungen 10A, B, C und D sind der Bildbeschreibung zu entnehmen.

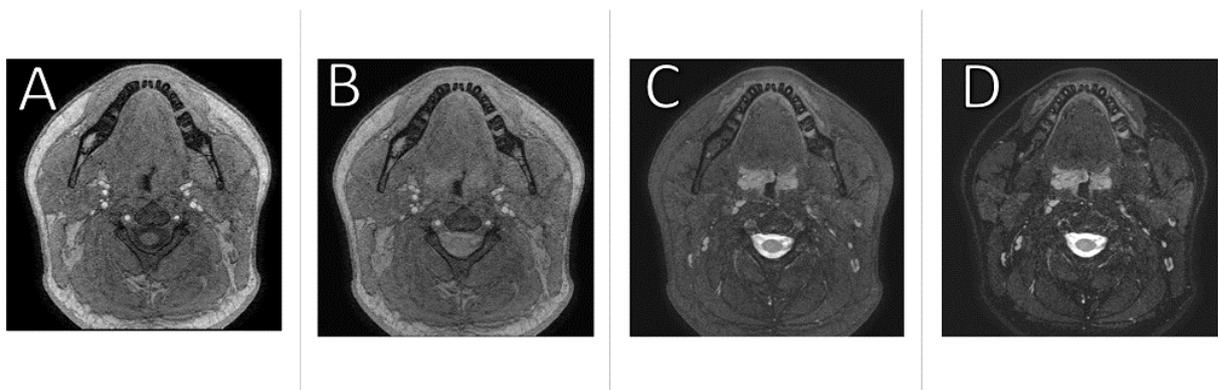


Abbildung 10: Sequenzregistrierung - Blending Funktion

- A) 100% 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz
 B) 75% 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, 25% 3D-STIR-Sequenz
 C) 25% 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, 75% 3D-STIR-Sequenz
 D) 100% 3D-STIR-Sequenz

4.6.2.3 Regions of interest (ROI) im Bereich des Alveolarknochens

Die Erhebung der Signalintensitäten in den Aufnahmen des Patientenkollektivs erfolgt in den 3D-STIR-Sequenzen durch eine gezielte Platzierung von Regions of interest (vergleiche Abschnitt 4.5) im Alveolarknochen. Unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass Sondierungstiefen $> 3\text{mm}$ als pathologischer Attachmentverlust betrachtet werden (= von Parodontitis-betroffene Zähne), wird diese Analyse an allen Molaren durchgeführt, bei denen an mindestens einer Messstelle eine Sondierungstiefe von $\geq 4\text{mm}$ vorliegt. Während dieser radiologischen Auswertung stehen die Ergebnisse der klinischen Befundung nicht zur Verfügung, sodass keine Beeinflussung hierdurch entstehen kann.

Es wird wie folgt vorgegangen:

Wie bereits in Abschnitt 4.6.2.2 beschrieben, wird unter dem Reiter „File“ und mittels des Buttons „Open File“ die Referenzsequenz (3D-FFE-T1-Black-Bone) und die transformierte 3D-STIR-Sequenz geöffnet. In der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz wird diejenige axiale Schicht eingestellt, in welcher der krestale Teil der Alveole, der Limbus Alveolaris, abgebildet wird. In dieser eingestellten Schicht wird auf die 3D-STIR-Sequenz gewechselt, ohne dass dabei anatomische Änderungen entstehen. Somit kann der Bereich des Alveolarknochens in der 3D-STIR-Sequenz exakt definiert werden und es wird verhindert, dass die Analyse ungewollt im Bereich des Weichgewebes stattfindet.

Pro Molar wird jeweils eine Region of interest mit einem Durchmesser von je 0,5 bis 3 mm im Bereich des Alveolarknochens platziert. Sofern visuelle Hyperintensitäten vorzufinden sind, werden die ROI in diesen Bereich platziert. Wie bei den Probanden der gesunden Kontrollgruppe, werden auch hier von jeder ROI die Signalintensität sowie die dazugehörige Standardabweichung bestimmt. Vorliegende Hyperintensitäten werden als Pathologie im Sinne eines ossären Ödems interpretiert. Die Grenze zwischen einer gesunden Knochenstruktur und einem pathologisch ossären Ödem wird dabei visuell anhand des Vergleiches mit der gesunden Kontrollgruppe getroffen. Die bereits vorliegenden Signalintensitätswerte der gesunden Kontrollgruppe werden zur Orientierung und als Maßstab verwendet. Zur Quantifizierung der Signalintensitäten wird das Signal-Rausch-Verhältnis (aSNR) nach Klupp et al. (Klupp et al., 2019) unter Verwendung der Formel „Signalintensität (SI) Knochentrabekel / Standardabweichung (SD) Knochentrabekel“ bestimmt.

4.6.3 Volumenbestimmung des ossären Ödems bei Molaren mit horizontalem Knochenabbau

Aus der Gruppe des Patientenkollektivs werden für diese Analyse 20 zufällige Probanden ausgewählt. Die Analyse wird an allen Molaren durchgeführt, bei denen an mindestens einer Messstelle eine Sondierungstiefe von $\geq 4\text{mm}$ und kein beziehungsweise ein horizontaler Knochenabbau vorliegt. Molaren mit einem vertikalen Knochendefekt werden somit von dieser Analyse ausgeschlossen.

Der Knochenabbau wird mithilfe der vorhandenen OPT - und MRT-Aufnahmen beurteilt.

An diesen ausgewählten Zähnen wird der Teil des zahntragenden Knochens, in dem zuvor ein ossäres Ödem identifiziert wurde, segmentiert und anschließend das Volumen (Volume of interest, VOI) hiervon bestimmt. Während dieser radiologischen Auswertung stehen die Ergebnisse der klinischen Befundung nicht zur Verfügung, sodass keine Beeinflussung hierdurch entstehen kann.

Zur Bestimmung des Knochenödem-Volumens wird die open-source Software „Medical Imaging Interaction Toolkit“ (MITK, v2018.04.2) verwendet. Die Segmentierung des Knochenödems wird in mehreren Schritten durchgeführt.

Dazu werden zunächst die Referenzsequenz (3D-FFE-T1-Black-Bone) und die koregistrierte 3D-STIR-Sequenz geöffnet. Im Menü unter „Segmentation/Segmentation“ finden sich verschiedene Funktionen, um eine Segmentierung des Knochenödems durchzuführen. Die Segmentierung der Ödeme im Alveolarknochen wird mit den 2D-Tools „Add“ und „Subtract“ manuell durchgeführt. Dabei wird zunächst in der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz diejenige axiale Schicht eingestellt, in welcher der Limbus Alveolaris abgebildet wird. Ohne anatomische Veränderungen wird in diesem eingestellten „Slice“ auf die 3D-STIR-Sequenz umgeblendet und anschließend mit der Segmentierung in kaudaler Richtung begonnen. Nachdem der gesamte hyperintense Bereich um den jeweiligen Molaren manuell gekennzeichnet ist, kann unter der Funktion „Segmentation/Interpolation/3-Dimensional“ ein farblich gekennzeichnetes dreidimensionales Körper des Ödems dargestellt werden. Im Menü unter „Quantification/statistics“ wird abschließend das Volumen des segmentierten Körpers in der Einheit mm^3 berechnet. Die Software MITK ermöglicht es, dass die Segmentierung in beiden Sequenzen dargestellt wird.

Die Ergebnisse dieser MRT-basierten Messungen werden mit den klinischen erhobenen Befunden „Sondierungstiefe“ und „Blutung auf Sondierung“ korreliert. Abbildung 11 visualisiert den Segmentationsvorgang eines ossären Ödems im Seitenzahnbereich.

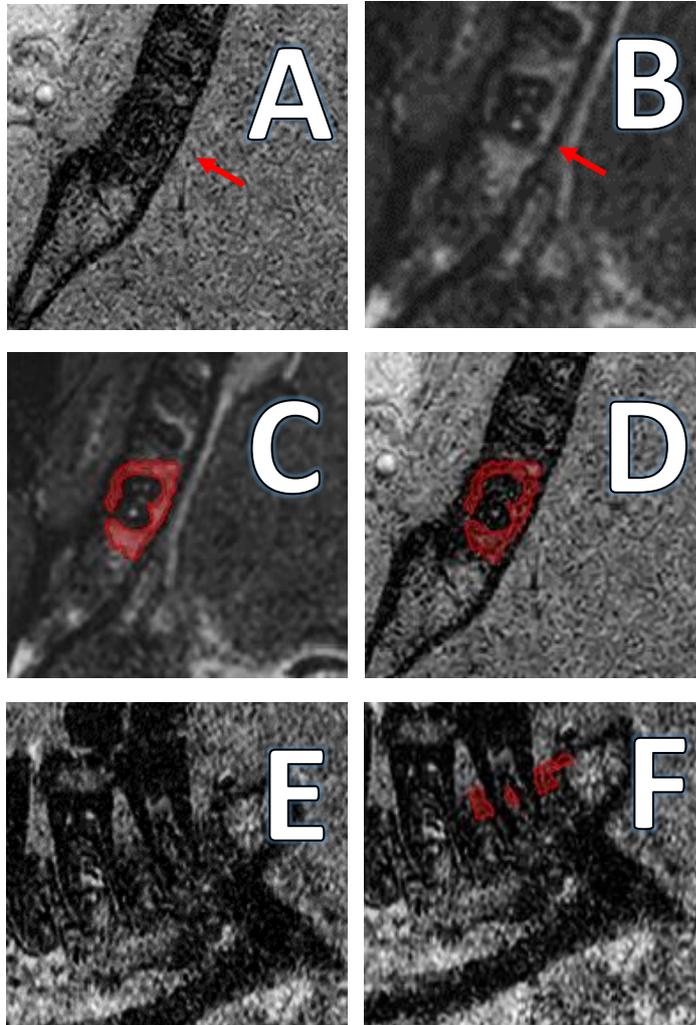


Abbildung 11: Segmentierung eines ossären Ödems an den registrierten Sequenzen 3D-STIR und 3D-FFE-T1-Black-Bone

A) Axialebene einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, Zahn 47 auf Knochenniveau (siehe roter Pfeil)

B) Axialebene einer 3D-STIR-Sequenz, entspricht anatomisch Abbildung A; deutlich erkennbare Hyperintensitäten um den Zahn 47 (siehe roter Pfeil)

C) Axialebene einer 3D-STIR-Sequenz; rot markiert: Volumetrie des, den Zahn 47 umgebenden, Knochenödems

D) Axialebene einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz; rot markiert: Volumetrie des, den Zahn 47 umgebenden, Knochenödems (Ödemmarkierung aus Abbildung C wurde übernommen)

E) Sagittale Rekonstruktion der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz

F) Sagittale Rekonstruktion der 3D-FFE-T1-Black Bone-Sequenz; rot markiert: Volumetrie des ossären Ödems am Zahn 47

4.6.4 Volumenbestimmung des knöchernen Defekts und des Ödems bei Molaren mit vertikalem Knochenabbau

Die Analyse der vertikalen Knochendefekte wird an den MRT-Sequenzen von 20 stichprobenartig ausgewählten Probanden aus der Gruppe des Patientenkollektivs durchgeführt. Aus den Molaren mit einer Sondierungstiefe von ≥ 4 mm an mindestens einer Messstelle, werden diejenigen selektiert, an denen ein vertikaler Knochendefekt vorliegt. Der Knochenabbau wird mithilfe der vorhandenen OPT- und MRT-Aufnahmen beurteilt. An diesen Molaren wird die volumetrische Ausdehnung des knöchernen vertikalen Defekts bestimmt und mit dem, den Zahn umgebenden, pathologischen Ödem verglichen. Dabei handelt es sich nicht nur um ein Ödem des zahntragenden Knochens, sondern auch um ödematöse Veränderung im Bereich des teilweise erweiterten Parodontalspalts. Während dieser radiologischen Auswertung stehen die Ergebnisse der klinischen Befundung nicht zur Verfügung, sodass keine Beeinflussung hierdurch entstehen kann.

Diese Volumenanalyse erfolgt mithilfe der open-source Software MITK (v2018.04.2) und der Sequenzregistrierung aus der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz und der 3D-STIR-Sequenz. Die Segmentierung des knöchernen vertikalen Defekts wird in der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz vorgenommen. Der grundsätzliche Ablauf der Segmentierung entspricht dabei den in Abschnitt 4.6.3 erläuterten Arbeitsschritten. Die X-Achse des Fadenkreuzes wird in der sagittalen Ansicht auf die Höhe des Limbus Alveolaris, der den vertikalen Defekt umgibt, positioniert. Von diesem Slice ausgehend wird der knöcherne Defekt nach kaudal mit den 2D-Tools „Add“ und „Subtract“ manuell segmentiert. Anschließend wird das Volumen des zuvor segmentierten Körpers in der Einheit mm^3 berechnet.

Zur Segmentierung des Ödems wird zunächst in der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz dieselbe axiale Schicht eingestellt, wie bei der Segmentierung des knöchernen Defekts. Das heißt, die X-Achse des Fadenkreuzes wird auf den Limbus Alveolaris positioniert, der den vertikalen Defekt umgibt. Von dieser Einstellung aus wird ohne anatomische Veränderung auf die 3D-STIR-Sequenz gewechselt und das Ödem nach kaudal manuell segmentiert. Somit kann die Ausdehnung des knöchernen Defekts mit der des Ödems verglichen werden. Die Software MITK ermöglicht es, dass beide Segmentierungen gleichzeitig in einer Sequenz dargestellt und verglichen werden können. Abbildung 12 zeigt den Ablauf der Segmentierung eines vertikalen Knochendefektes und des dazugehörigen Ödems.

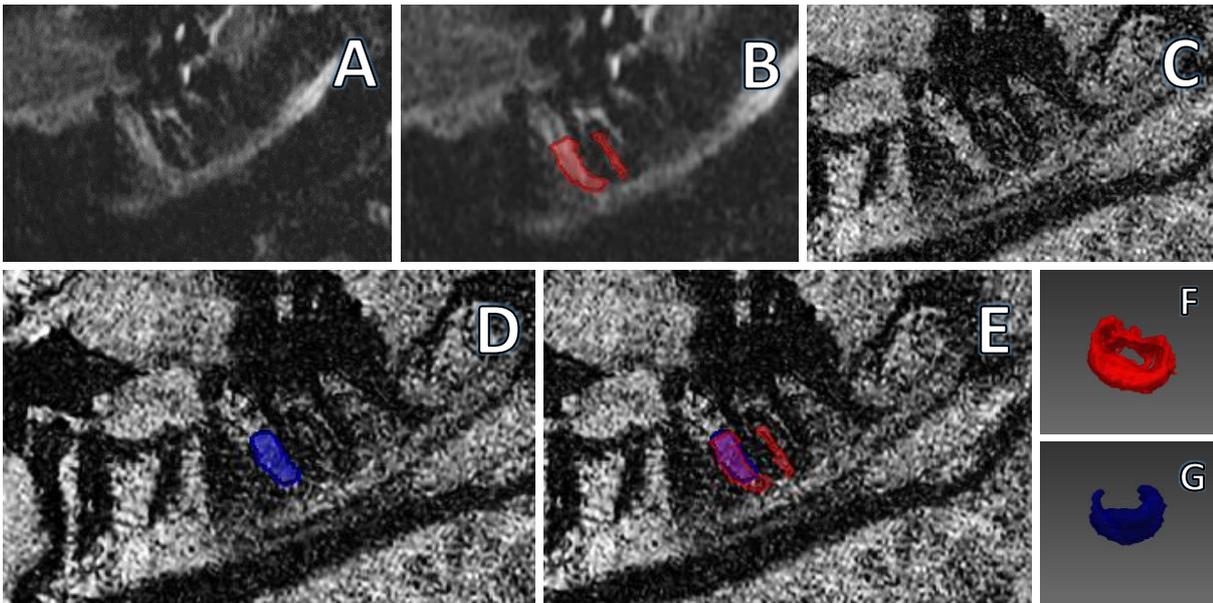


Abbildung 12: Segmentierung eines vertikalen Knochendefekts und des dazugehörigen Ödems

- A) *Sagittale Ebene einer 3D-STIR-Sequenz, Zahn 47: diffuser Anstieg des T2-Signals mesial und interradikulär erkennbar*
- B) *Sagittale Ebene einer 3D-STIR-Sequenz, entspricht Abbildung B; beginnend ab Knochenniveau wurde die Hyperintensität um den Zahn 47 segmentiert (rot markiert)*
- C) *sagittale Ebene einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, entspricht anatomisch Abbildung A und B, vertikaler Knochendefekt am Zahn 47 mesial erkennbar*
- D) *Sagittale Ebene einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, entspricht anatomisch Abbildung A, B, C; Segmentierung des vertikalen, knöchernen Defekts (blau markiert) am Zahn 47*
- E) *Sagittale Ebene einer 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, entspricht anatomisch Abbildung A, B, C, D; Fusion der segmentierten Volumina in der 3D-STIR und der 3D-FFE-T1-Black-Bone Sequenz*
- F) *Dreidimensionale Darstellung des segmentierten Ödems*
- G) *Dreidimensionale Darstellung des segmentierten knöchernen Defekts*

Die aus dieser Analyse hervorgehenden Werte werden in der statistischen Auswertung mit den klinischen Parametern des parodontalen Befundes (Sondierungstiefe und Blutung auf Sondierung) korreliert.

4.6.5 Messstellenspezifische lineare Vermessung des ossären Ödems

Zur messstellenspezifischen linearen Analyse der ossären Ödeme werden alle 42 Probanden des Patientenkollektivs miteinbezogen. Die Messungen werden an denjenigen Molaren durchgeführt, bei denen an mindestens einer Messstelle eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm befundet wurde. Durch die Anwendung der in 4.6.2.1 beschriebenen Bildregistrierung der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz mit der 3D-STIR-Sequenz wird die Tiefe des Knochenödems linear vermessen. Hierzu wird die Software MITK (v2018.04.2) verwendet (vergleiche Abschnitt 4.6.2.2). Während dieser radiologischen Auswertung stehen die Ergebnisse der

klinischen Befundung nicht zur Verfügung, sodass keine Beeinflussung hierdurch entstehen kann.

Die X-Achse des angezeigten Fadenkreuzes wird in der T1-Black-Bone-Sequenz auf die Höhe des Limbus Alveolaris gebracht. Aus dieser Position heraus wird in die 3D-STIR-Sequenz gewechselt, wobei die Position der X-Achse beibehalten wird. Sofern ein hyperintenses Signal kaudal dieser Achse zu erkennen ist, wird die Tiefe in Millimeter vermessen und als parodontale ossäre Ödemitiefe definiert. Gemessen wird die apikale-koronare Ausdehnung des knöchernen Ödems selbst. Zur linearen Quantifizierung wird das im Menü unter „Quantification/Measurement“ bereitgestellte Vermessungstool der Software MITK verwendet. Um eine Korrelation der aus dieser Analyse hervorgehenden Werte mit den klinischen Parametern des parodontalen Befundes (Sondierungstiefe und Blutung auf Sondierung) zu ermöglichen, wird die Messung an 6 Stellen je Zahn (mesiobukkal, zentrobukkal, distobukkal, distolingual, zentrolingual, mesiolingual/ bzw. – palatinal), entsprechend der Messung der Sondierungstiefen, durchgeführt. Abbildung 13 zeigt schematisch den Vorgang zur linearen Vermessung eines ossären Ödems.

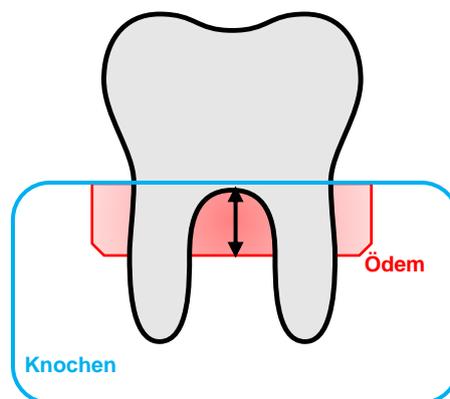


Abbildung 13: Darstellung der angewendeten Methode zur linearen Vermessung eines ossären Ödems

Nachdem in der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz die Höhe des Limbus Alveolaris definiert wurde, wird aus dieser eingestellten Position in die 3D-STIR-Sequenz gewechselt. Während des Sequenzwechsels ergeben sich keine anatomischen Änderungen. Anschließend werden in der 3D-STIR-Sequenz ossäre Hyperintensitäten linear vermessen.

5 Statistische Auswertung

Die Erfassung aller Daten für diese Studie erfolgt mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft Office 365 ProPlus). Für die statistischen Auswertungen wird die SPSS-Software Version 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet.

5.1 Analyse der Signalintensitäten

Für die quantitative Signalanalyse werden die aSNR-Werte im Bereich des umgebenden Unter- bzw. Oberkieferknochens zwischen den gesunden Probanden (n=34) und den Patienten mit klinisch diagnostizierter Parodontalerkrankung (n=42) verglichen.

Dabei wird jeweils der Mittelwert der aSNR-Werte berechnet von:

- a) Gesunde Probanden
- b) Parodontitispatienten ohne Signalauffälligkeiten
- c) Parodontitispatienten mit pathologischen Hyperintensitäten

Die aSNR-Werte der gesunden Probanden und die der Parodontitispatienten ohne Signalauffälligkeiten werden zu einer Gruppe zusammengefasst und gemittelt als „Werte einer gesunden Knochenstruktur“ definiert. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests werden diese aSNR-Werte mit denen der pathologischen Hyperintensitäten verglichen.

Um einen möglichen Grenzwert festzulegen, der pathologische von physiologischen Signalintensitäten trennt, wird eine Receiver Operating Characteristic (ROC) -Analyse durchgeführt (Müller, Hirche, Voss, Buddenbrock, & Gocke, 1995).

Hierzu wird zunächst eine Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte erarbeitet. Für jeden möglichen Grenzwert wird der Anteil der falsch positiven Befunde (1 minus Spezifität) gegen den Anteil der richtig positiven Befunde (Sensitivität) in ein Koordinatensystem eingetragen und die Punkte miteinander verbunden. Die Fläche unter dieser daraus entstandenen ROC-Kurve (Area under the curve, AUC) wird zur Quantifizierung der Güte des Tests berechnet. Dieser ROC-AUC-Wert kann zwischen 0 und 1 liegen. Dabei wird das Modell als umso besser eingestuft, je näher der Wert bei 1 liegt.

5.2 Volumetrische und lineare Analysen

Für die **zahnbezogenen volumetrischen Analysen** werden die von Parodontitis-betroffenen Molaren anhand der durchschnittlichen Sondierungstiefe je Zahn (Mittelwert der 6 Messstellen) und der maximalen Sondierungstiefe je Zahn (Maximalwert der 6 Messstellen) in Gruppen kategorisiert.

Für die **messstellenspezifischen linearen Analysen** werden die Daten anhand der Werte der klinischen Sondierungstiefen jeweils in Millimeterschritten zahnunabhängig gruppiert. Sondierungstiefen von 0 bis 3mm werden dabei zusätzlich zu einer einzigen Gruppe „Sondierungstiefe $\leq 3\text{mm}$ “ zusammengefasst.

Für jede dieser Gruppen wird der Mittelwert und die Standardabweichung der volumetrischen beziehungsweise linearen Größen, wie zuvor in den MRT-Aufnahmen definiert, berechnet. Zusammengefasst besteht die Datenanalyse aus den folgenden volumetrischen und linearen Größen:

- Volumen des intraossären Ödems an Molaren mit keinem/horizontalen Knochenabbau
- Volumen des Ödems an Molaren mit vertikalen Knochendefekten
- Volumen des vertikalen Knochendefektes
- Lineare Ödemptiefen

Die Normalverteilung der Daten wird mit dem **Kolmogoroff-Smirnov-Verfahren** (Massey Jr, 1951) getestet. Der **Levene Test** (Nordstokke & Zumbo, 2010) wird angewendet, um die Homogenität der Varianzen zwischen den Gruppen innerhalb der Studie zu analysieren.

Zum Vergleich der erhobenen volumetrischen/linearen Größen zwischen verschiedenen Zähnen beziehungsweise Messstellen mit unterschiedlichen Sondierungstiefen wird der **Mann-Whitney-U-Test** (McKnight & Najab, 2010) angewendet.

Zusätzlich wird eine **lineare Korrelationsanalyse mithilfe des Spearman-Rho-Koeffizienten** (Bonett & Wright, 2000) durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen den Sondierungstiefen (Messstellenspezifische Sondierungstiefen, Mittelwert der 6 Sondierungstiefen je Zahn und Maximale Sondierungstiefe je Zahn), der Blutung auf Sondierung (BOP), dem Zahntyp und dem ossären Ödemvolumen zu bestimmen. Im Hinblick auf die Analyse der vertikalen Knochendefekte wird die Korrelationsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Ödemvolumen und der mittleren/maximalen Sondierungstiefe je Zahn sowie dem Volumen des Knochendefektes zu untersuchen.

Bei den zahnbezogenen, volumetrischen Untersuchungen an Molaren mit keinem/horizontalem Knochenabbau werden außerdem zwei verschiedene **binäre logistische Regressionsanalysen** (Diaz-Bone & Künemund, 2003) durchgeführt, um:

- 1.) den Einfluss der mittleren und maximalen Sondierungstiefe auf das Vorliegen eines Knochenödems und
- 2.) den Einfluss der Größe des Knochenödems auf die Manifestation von physiologischen beziehungsweise pathologischen Taschentiefen zu bestimmen.

Für die erste Fragestellung wird die abhängige Variable „Knochenödem“ in ein dichotomes Kriterium transformiert, d.h. die Zähne werden nach dem Fehlen oder Vorhandensein eines ossären Ödems kategorisiert. Die Kriterien „Sondierungstiefe Mittelwert“ und „Maximale Sondierungstiefe“ werden als unabhängige Variablen in die Analyse eingebracht. Für die zweite Fragestellung wird der Parameter „Sondierungstiefe“ in ein dichotomes Kriterium umgewandelt, d.h. die Zähne werden nach dem Vorhandensein einer pathologischen Sondierungstiefe (Sondierungstiefe $\leq 3\text{mm}$ versus $> 3\text{mm}$) kategorisiert. Das Kriterium „ossäres Ödemvolumen“ wird als unabhängige Variable in die Berechnungen aufgenommen.

Zusätzlich wird eine **binäre logistische Regressionsanalyse** für messstellenspezifische Sondierungstiefen $\leq 3\text{mm}$ durchgeführt, bei der das Vorhandensein oder das Fehlen eines ossären Ödems als abhängige Variable verwendet wird.

Es werden Odds Ratios (OR), 95% Konfidenzintervalle und die Effektgröße nach Cohen et al. (Cohen, 2013) berechnet. Das ausgewählte Signifikanzniveau α liegt bei 0,05. P-Werte $< 0,05$ werden daher als signifikant betrachtet.

6 Ergebnisse

6.1 Charakteristika der Studienpopulation

6.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden

Wie in Tabelle 4 dargestellt, besteht die Studienpopulation aus insgesamt 76 Personen kaukasischer Abstammung. 42 Personen davon sind an Parodontitis erkrankt und gehörten der Gruppe des Patientenkollektivs an. Der Altersdurchschnitt dieser Patienten liegt bei 56 Jahren (Standardabweichung 14,6 Jahre). Dabei ergibt sich eine Altersspanne von 28 bis 79 Jahre. 17 Individuen dieser Gruppe sind Frauen, 42 sind Männer.

Die parodontal-gesunde Kontrollgruppe besteht aus 34 Probanden. Der Altersdurchschnitt liegt bei 23 Jahren (Standardabweichung 1,9 Jahren), wobei das Maximum bei 32 Jahren und das Minimum bei 21 Jahren liegt. Diese Probandengruppe teilt sich in 19 weibliche und 15 männliche Teilnehmer auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation in der parodontal-gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe des Patientenkollektivs (mit Standardabweichung)*

	Kontrollgruppe	Patientenkollektiv
Anzahl	34	42
Altersverteilung (Jahre)	21-32	28-79
Altersdurchschnitt \pm Standardabweichung (Jahre)	23 \pm 1,9*	56 \pm 14,6*
Geschlechterverhältnis (weiblich/männlich)	19/15	17/25
Anzahl der vorliegenden OPT's	19	42

6.1.2 Daten der Anamneseerhebung

Unter den 42 Parodontitispatienten befinden sich 18 Personen mit aktuellem oder vorangegangenen, regelmäßigen Tabakkonsum (42,9%). Davon weisen 10 Patienten > 10 Packungsjahre (= Zahl der konsumierten Zigarettenspackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre) und 8 Patienten \leq 10 Packungsjahre auf. 11 Patienten ist bekannt, dass direkte Familienmitglieder ebenfalls unter einer parodontalen Erkrankung leiden (26,2%). Das Vorkommen von typischen Symptomen einer Parodontitis, wie Zahnfleischbluten oder Zahnlockerungen, nehmen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung 24 Patienten bei sich wahr, was einem Anteil von 57,1% entspricht. Davon verzeichnen 8 Patienten ausschließlich

Zahnfleischbluten, weitere 8 Patienten ausschließlich Zahnlockerungen und die restlichen 8 Patienten die Kombination aus beiden Symptomen. Außerdem geben 12 Patienten an, bereits einen oder mehrere Zähne aufgrund von Parodontitis verloren zu haben (28,6%).

Aus der allgemeinen Anamnese gehen folgende Daten hervor:

Zwei Patienten sind an Diabetes Typ 2 erkrankt. Ein Patient leidet an einer Osteoporose. Drei Patienten geben an, in der Vergangenheit an einem nicht-metastasierten Hauttumor erkrankt zu sein. Keiner der Patienten hat bereits Bisphosphonate eingenommen.

6.1.3 Zahnstatus und parodontaler Befund

Die Gesamtzahl aller Zähne der 34 gesunden Probanden beträgt 1018. Der Gebissstatus der Patienten mit Parodontitis weist insgesamt 985 Zähne auf, davon 255 Molaren. Hiervon wird an **230 Molaren** an mindestens einer Messstelle eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm befundet. Diese Zähne werden als „von Parodontitis-betroffene Zähne“ definiert. Mit 6 Sondierungstiefen je Zahn, entspricht dies einer Gesamtmessstellenzahl von 1380.

6.2 Bildqualität der MRT-Aufnahmen

Zur Analyse der Bildqualität wird die in Abschnitt 4.4 erläuterte Likert-Skala verwendet.

Bei allen 34 gesunden Kontrollprobanden werden die MRT-Aufnahmen mit der Kategorie V bewertet, was einer sehr guten Bildqualität entspricht. Es sind keine Bewegungs- oder Suszeptibilitätsartefakte erkennbar.

Die Bildqualitäten der 42 Patienten mit Parodontitis teilen sich wie folgt auf: 26 Patienten weisen ein Rating von IV oder V auf (gute und sehr gute Bildqualität), was einem Prozentsatz von 62% entspricht. 24% der Patienten werden mit der Likert-Kategorie III (befriedigende Bildqualität) bewertet und 6 Patienten wird die Likert-Kategorie I oder II (mangelhafte oder nicht auswertbare Bildqualität) zugeordnet. Somit werden 14% der Patientenaufnahmen als schlecht oder besonders schlecht eingestuft. Ursächlich hierfür sind hauptsächlich Suszeptibilitätsartefakte (9%) oder eine zu starke Bewegung während der MRT-Aufnahme (5%). Tabelle 5 zeigt die Auswirkungen von dentalen Restaurationen auf die Bildqualität.

Tabelle 5: Patienten mit Parodontitis - Analyse der Bildqualitäten, Einfluss von dentalen Restaurationen

	Anzahl dentaler Restaurationen				Anzahl dentaler Implantate
	0	1 - 5	6 - 10	≥ 11	≥ 1
Likert Skala					
1 oder 2 (n=6)	0	3	1	2	0
3 (n=10)	0	2	4	3	1
4 oder 5 (n=26)	7	7	3	7	2

Von den insgesamt 230 Molaren, an denen an mindestens einer Messstelle eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm befundet vorliegt, wurden 23 aufgrund von Bewegungs- oder Suszeptibilitätsartefakten nicht in die Analysen miteinbezogen, was einem Prozentsatz von 10% entspricht (Bewegungsartefakt an 5 Molaren, Suszeptibilitätsartefakt an 18 Molaren).

Von den 1380 Messstellen der 230 von Parodontitis-betroffenen Zähne, konnten 201 aufgrund von Artefakten nicht ausgewertet werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 15% (Bewegungsartefakt an 30 Messstellen, Suszeptibilitätsartefakt an 171 Messstellen).

6.3 Analyse der Signalintensitäten der alveolären Knochenstruktur

Erläuterung und Rahmenparameter zur Auswertung der Signalanalysen der gesunden Probanden und des Patientenkollektives sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: Analyse der Signalintensitäten der parodontal-gesunden Probanden und des Patientenkollektivs – Übersichtstabelle/Rahmenparameter

	Gesunde Probanden	Patientenkollektiv
Anzahl der untersuchten Probanden	34	42
Zur Analyse in Betracht gezogene Zähne	11/21, 41/31, 16, 26, 36, 46 (Gesamtzahl = 204)	Molaren mit mind. einer ST ≥ 4 mm (Gesamtzahl = 230)
Davon wegen Artefakten nicht auswertbar	0	23
Analysierte Zähne	204	207
Software	Sectra IDS 7	MITK Workbench
Ausgewählte Sequenz zur Analyse	3D-STIR-Sequenz	3D-STIR-Sequenz (Sequenzregistrierung)
Anzahl der platzierten ROI pro Zahn	3	1
Gesamtzahl der gemessenen Signalintensitäten	612	207

6.3.1 Analyse der aSNR-Werte

Der berechnete Mittelwert der aSNR-Werte der alveolären Knochenstruktur der 34 gesunden Probanden liegt bei **5,03** (vergleiche 4.5).

Die Analyse der Signalintensitäten der Parodontitis-Probanden ergibt einen mittleren aSNR-Wert von **14,01** an den Zähnen, an denen eine pathologische Hyperintensität im Bereich des Alveolarknochens vorzufinden ist (n =139), und **4,12** an Molaren ohne einer Hyperintensität (n=68) (vergleiche Abschnitt 4.6.2). Der mittlere aSNR-Wert bei den Parodontitis-Probanden mit pathologischen Hyperintensitäten ist somit mehr als doppelt so hoch als bei den gesunden Probanden.

In Abbildung 14 wird der Unterschied zwischen den als physiologisch und pathologisch definierten Signalintensitäten visualisiert.

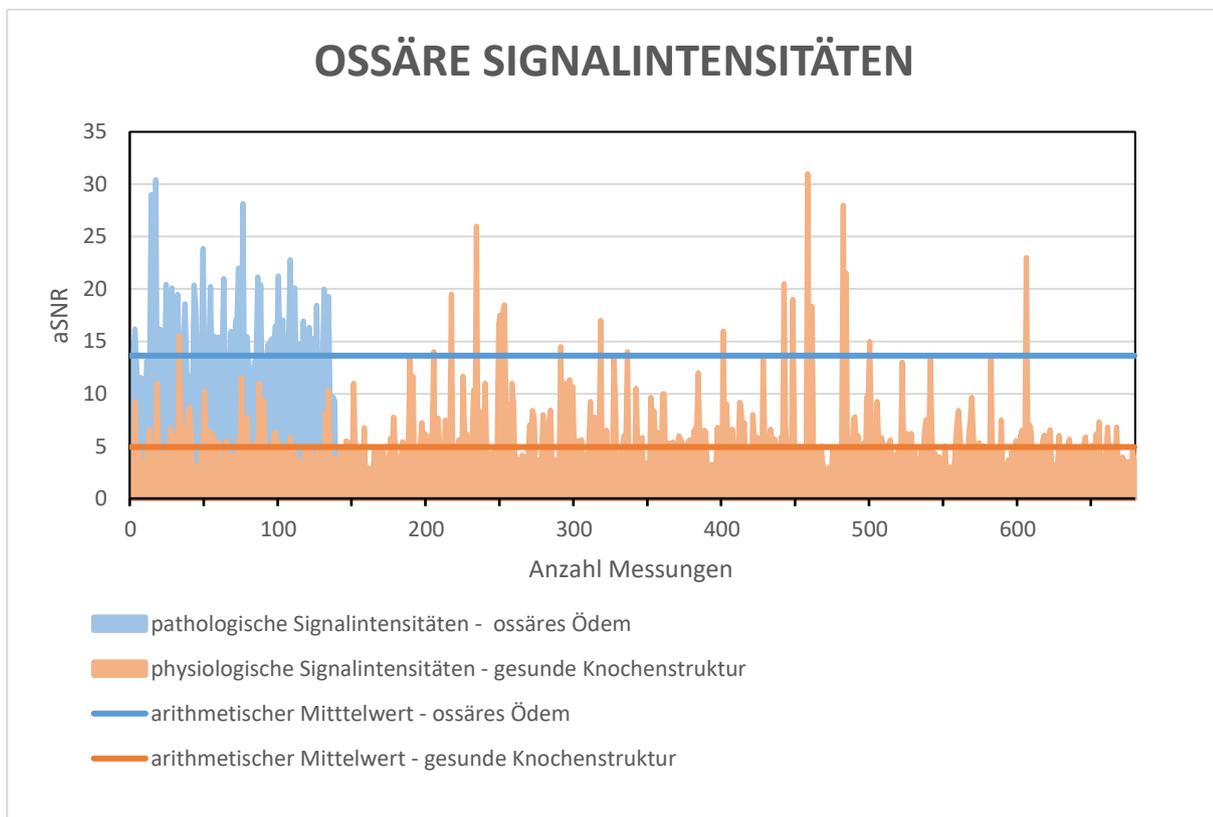


Abbildung 14: Grafische Darstellung der ossären Signalintensitäten der Probanden mit und ohne Parodontitis; die Y-Achse zeigt die aSNR-Werte; die X-Achse zeigt die Zahl der Messung

Zur Kategorie „physiologische Signalintensitäten – gesunde Knochenstruktur“ werden sowohl die Signalintensitäten der gesunden Probanden als auch die der Parodontitispatienten ohne Signalveränderungen im ossären Bereich gezählt. In die Kategorie „pathologische

Signalintensitäten – ossäres Ödem“ fallen die Signalintensitäten der Probanden des Patientenkollektivs, an denen eine ossäre Hyperintensität vorzufinden war.

Der Mann-Whitney-U-Test dieser Analyse ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den aSNR-Werten der gesunden Knochenstruktur und denen der Parodontitis-Probanden mit ossären Hyperintensitäten ($p < 0,0001$).

6.3.2 Receiver Operating Characteristic (ROC) - Analyse

Abbildung 15 zeigt die grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte (vergleiche 5.1). Dargestellt werden zum einen die Verteilungen der aSNR-Werte der physiologischen Knochenstruktur. Hierzu zählen die aSNR-Werte der gesunden Kontrollprobanden sowie die der Parodontitisprobanden, bei denen keine pathologische Hyperintensitäten im Bereich des Alveolarknochens vorzufinden sind. Zum anderen wird die Verteilung der aSNR-Werte der Parodontitisprobanden dargestellt, deren Werte in den Arealen ossärer Ödeme gemessen wurden.

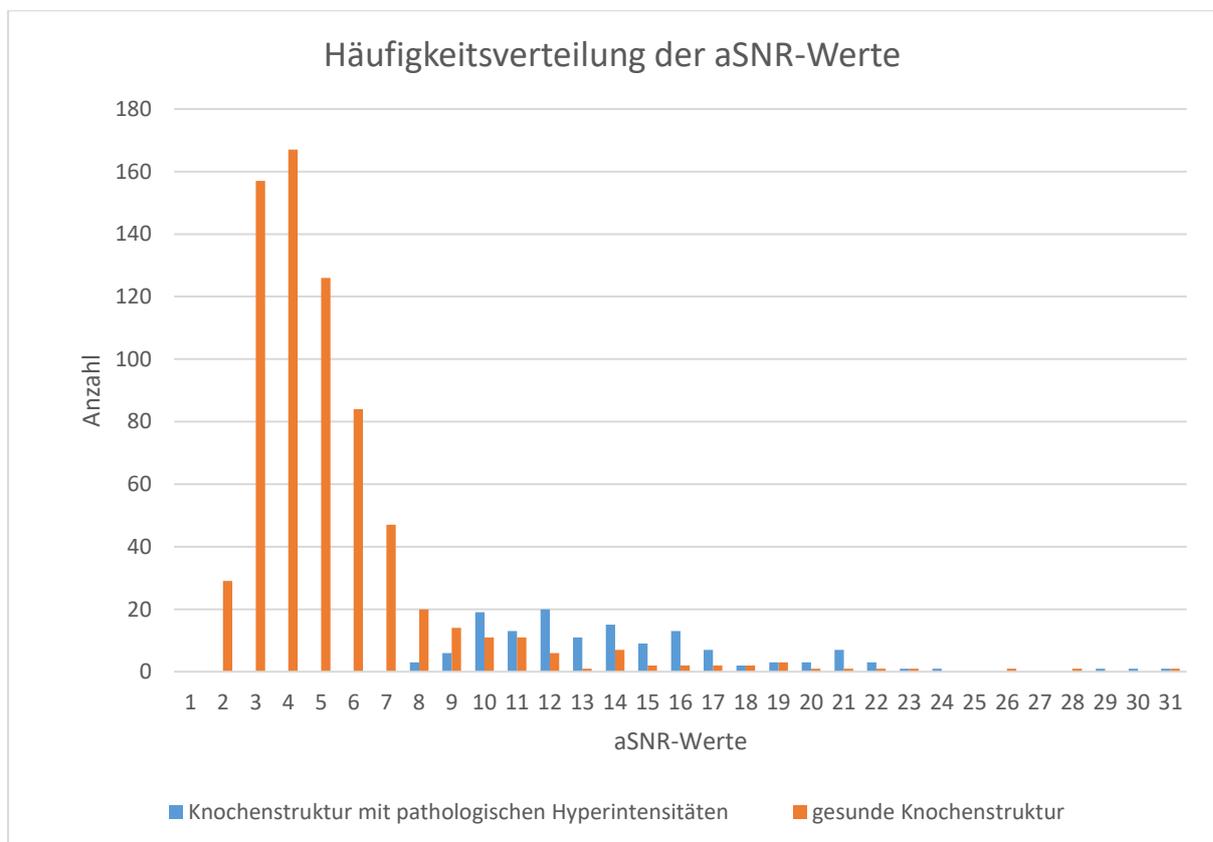


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte der gesunden Knochenstruktur und der Knochenstruktur mit pathologischen Hyperintensitäten; die X-Achse zeigt die aSNR-Werte; die Y-Achse zeigt die Anzahl der Zähne, an denen dieser jeweilige aSNR-Wert im Bereich des Alveolarknochens gemessen wurde

Die Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte aller durchgeführten Signalanalysen lässt erkennen, dass der höchste mittlere aSNR-Wert bei 31 liegt. Die Grenzwertoptimierungs-Analyse wird deshalb für jeden möglichen Grenzwert zwischen 1 und 31 durchgeführt.

Wenn Sensitivität und Spezifität als gleich wichtig erachtet werden, ist ein aSNR-Wert von 9 der optimale Grenzwert, um physiologische von pathologischen ossären Veränderungen zu differenzieren. Bei diesem angenommenen Grenzwert wird eine Sensitivität von 0,94 und eine Spezifität von 0,92 erreicht. Abbildung 16 zeigt eine grafische Darstellung der Sensitivitäts-beziehungsweise Spezifitätswerte, die sich bei einem angenommenen Grenzwert zwischen 1 und 31 ergeben.

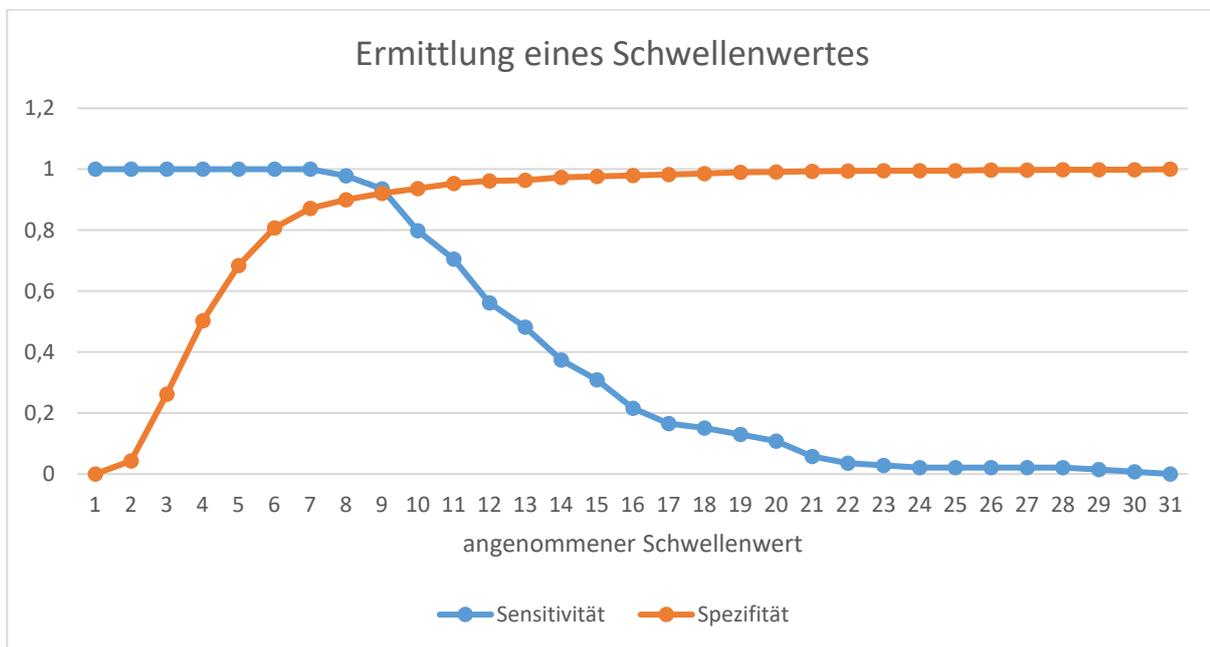


Abbildung 16: Grafische Darstellung zur Ermittlung eines Grenzwertes zur Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Signalintensitäten im Alveolarknochen; bei einem angenommenen aSNR-Schwellenwert von 9 schneiden sich die beiden dargestellten Kurven

Abbildung 17 zeigt die ROC-Kurve (vergleiche Abschnitt 5.1). Die Area under the Curve (AUC) der ROC-Kurve beträgt in dieser durchgeführten Analyse 0,96. Da der maximal-erreichbare Wert der AUC bei 1 liegt, spricht das Ergebnis für eine hohe Güte dieses Studienmodells. Als Referenz wird eine Diagonale in die Grafik in Abbildung 17 (orange dargestellt) eingefügt. Ein Kurvenverlauf nahe der Diagonalen spricht theoretisch für einen Zufallsprozess des Modells. Angestrebt wird ein Sensitivitätswert nahe 1 und ein 1-Spezifitätswert nahe 0. Ein perfekter Klassifikator ergibt also theoretisch einen Punkt in der linken oberen Ecke des Diagramms in Abbildung 17. Dieser theoretische Punkt entspricht einer Trefferquote von 100%, was bedeutet, dass anhand dieses aSNR-Grenzwertes alle Probanden richtig

zugeordnet werden können. Der Wert, der diese Kriterien in der hier durchgeführten Studie am meisten erfüllt, ist in Abbildung 17 rot markiert und stellt einen aSNR-Wert von 9 dar.

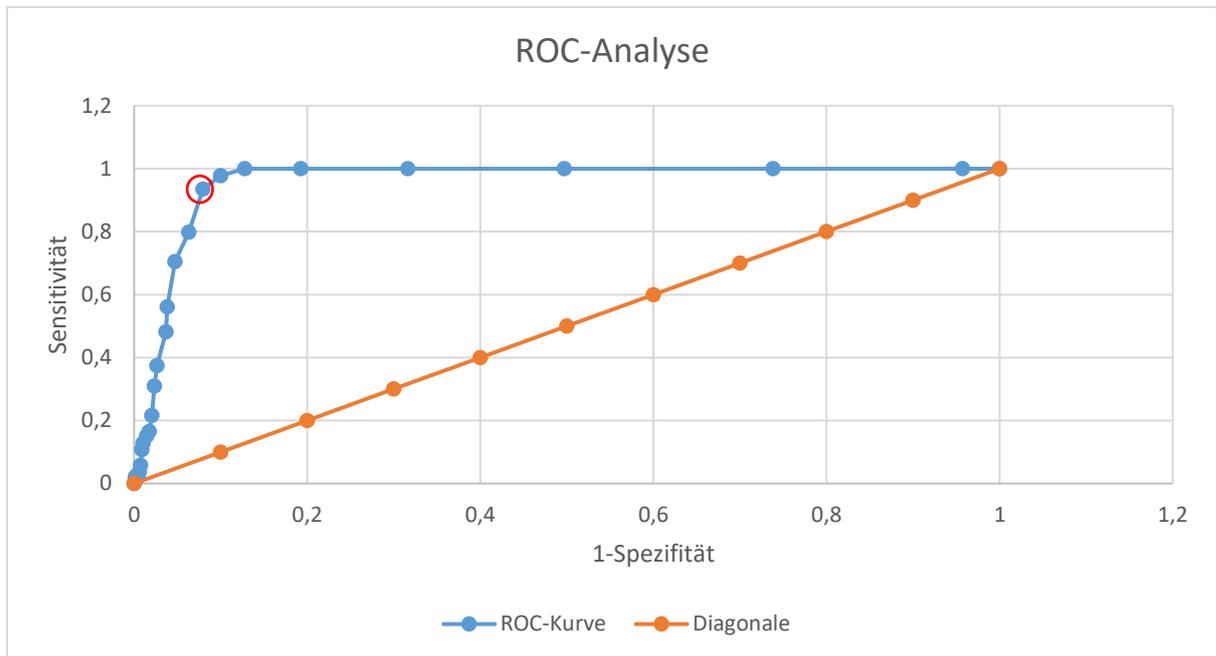


Abbildung 17: Grafische Darstellung der ROC-Analyse; die Y-Achse zeigt die Sensitivität, die X-Achse 1-Spezifität, $AUC = 0,96$ - rot markiert: Schwellenwert bei einem aSNR-Wert von 9

6.4 Ergebnisse der zahnbezogenen-volumetrischen Analysen

Erläuterungen und Rahmenparameter zur zahnbezogenen-volumetrischen Analyse werden in Tabelle 7 zusammengefasst:

Tabelle 7: Zahnbezogene volumetrische Analyse – Übersichtstabelle/Rahmenparameter

	Patientenkollektiv	
	Horizontaler Knochenabbau	Vertikaler Knochenabbau
Anzahl der untersuchten Probanden	20	20
Zur Analyse in Betracht gezogene Zähne	Molaren mit mind. einer Sondierungstiefe $\geq 4\text{mm}$ (Gesamtanzahl= 101)	Molaren mit mind. einer Sondierungstiefe $\geq 4\text{mm}$ (Gesamtanzahl=10)
Davon wegen Artefakte nicht auswertbar	14	0
Analysierte Zähne	87	10
Software	MITK Workbench	MITK Workbench
Ausgewählte Sequenzen zur Segmentierung	3D-STIR-Sequenz (Sequenzregistrierung)	3D-FFE-T1-Black-Bone, 3D-STIR- Sequenz (Sequenzregistrierung)

Ein signifikanter Kolmogorov-Smirnov-Test führt in dieser Analyse zur Ablehnung der Nullhypothese einer Normalverteilung der erhobenen Daten. Der Levene-Test zeigt, dass keine Varianzhomogenität vorliegt.

6.4.1 Molaren - horizontaler Knochenabbau

6.4.1.1 Gruppenbildung zur Analyse der Molaren mit horizontalem Knochenabbau

Abhängig von der mittleren Sondierungstiefe je Zahn, werden die Daten in Untergruppen mit Sondierungswerten von $< 3\text{mm}$, $< 4\text{mm}$, $< 5\text{mm}$, $< 6\text{mm}$ und $< 7\text{mm}$ eingeordnet. Da sich in der Kategorie „Sondierungstiefe $< 7\text{mm}$ “ lediglich ein Wert befindet, ist ein Vergleich mit dieser „Gruppe“ nicht sinnvoll.

Entsprechend der maximalen Sondierungstiefe je Zahn werden Untergruppen von einem Sondierungswert von 4mm bis 9mm gebildet.

6.4.1.2 Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test

Wie aus Tabelle 8 und Abbildung 18 hervorgeht, steigt das Volumen der ossären Veränderungen mit zunehmender mittleren Sondierungstiefe je Zahn.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen dem ossären Ödemvolumen der Kategorie < 5mm und < 6mm im Vergleich zur Gruppe mit einer mittleren Sondierungstiefe von < 3mm.

*Tabelle 8: Volumen der intraossären Veränderungen, abhängig von der mittleren klinischen Sondierungstiefe an sechs Stellen je Zahn; P-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

Sondierungstiefe (Mittel)	Größe des ossären Ödems Volumen (\pm SD) (mm ³)	p-Wert (vs. < 3 mm)
< 3 mm (n=8)	2.10 (\pm 5.95)	n.a.
< 4 mm (n=44)	9.51 (\pm 14.03)	0.066
< 5 mm (n=27)	53.87 (\pm 39.90)	< 0.0001
< 6 mm (n=7)	94.60 (\pm 100.83)	0.002

Die Verteilung des ossären Ödemvolumens in Abhängigkeit von der mittleren Sondierungstiefe je Zahn wird in Abbildung 18 grafisch dargestellt.

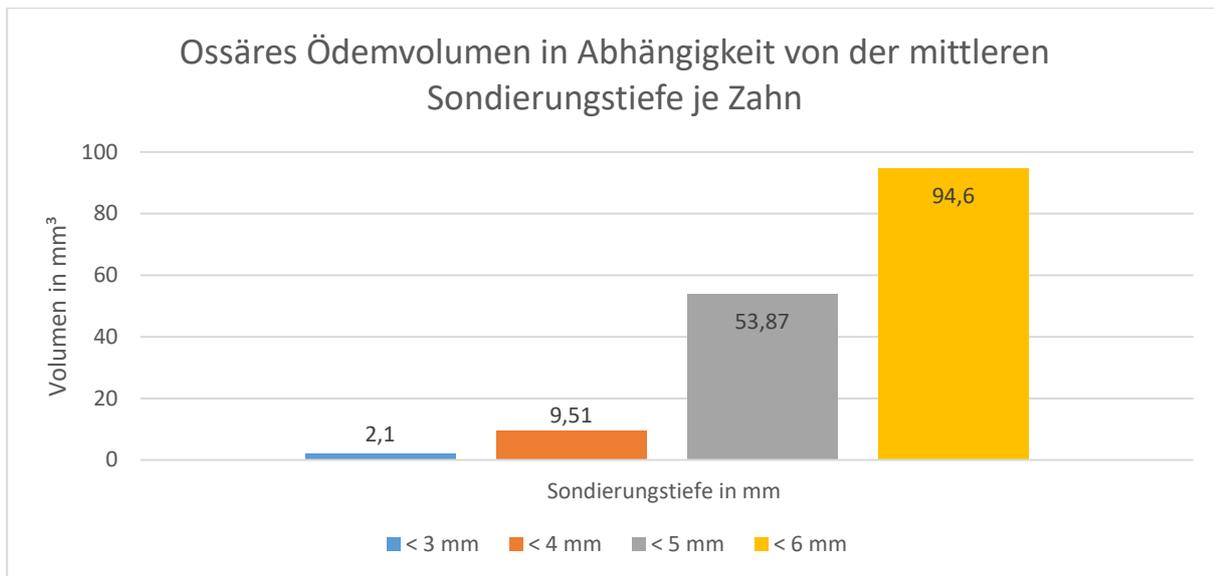


Abbildung 18: Grafische Darstellung des ossären Ödemvolumens in Abhängigkeit von der mittleren Sondierungstiefe je Zahn, die Y-Achse zeigt das ossäre Ödemvolumen in mm³, die X-Achse die mittlere Sondierungstiefe je Zahn in mm

6.4.1.3 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse

Wie in Tabelle 9 dargestellt, zeigen die Ergebnisse der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse einen stark positiven Zusammenhang zwischen dem ossären Ödemvolumen mit der mittleren Sondierungstiefe ($\rho = 0,725$; $p < 0,0001$) und der höchsten Sondierungstiefe je Zahn ($\rho = 0,597$; $p < 0,001$). Höhere mittlere, beziehungsweise maximale Sondierungstiefen sind somit mit einem größeren ossären Ödemvolumen verbunden.

Tabelle 9: Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen dem Volumen der intraossären Veränderungen und der mittleren beziehungsweise maximalen Taschentiefe; P-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman-Rho-Analyse; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert

Zahnspezifische Analyse - horizontal	Größe des Ödems (Volumen in mm ³)	
	ρ	p-Wert
Sondierungstiefe (Mittel)	0.725	< 0.0001
Sondierungstiefe (Maximum)	0.596	< 0.0001

6.4.1.4 Binäre logistische Regressionsanalyse

Die binäre logistische Regressionsanalyse ergibt, dass das Risiko für die Manifestation eines knöchernen Ödems sehr stark von der mittleren Sondierungstiefe beeinflusst wird (OR = 6,32; 95% CI = 1,71-23,30; $p = 0,006$). Die maximale Sondierungstiefe je Zahn weist jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein eines ossären Ödems auf (95% CI = 0,85-3,98; p -Wert = 0,122).

Im Hinblick auf die Fragestellung, ob die Ausdehnung des Knochenödems mit dem Vorliegen von physiologischen (Sondierungstiefe ≤ 3 mm) beziehungsweise pathologischen Sondierungstiefen (Sondierungstiefe > 3 mm) zusammenhängt, zeigt sich eine signifikant positive Korrelation. Im Vergleich zu physiologischen Sondierungstiefen, erhöht sich bei einer Sondierungstiefe mit Werten > 3 mm die Chance für die Manifestation eines ossären Ödems um 10% (OR = 1,1; CI = 1,01-1,20; $p = 0,025$).

Der Regressionskoeffizient B wird in dieser Analyse mit dem Wald-Test getestet und die Ergebnisse werden als p -Werte in Tabelle 10 dargestellt. Die Effektgröße f wird mit dem Nagelkerkes-R-Quadrat berechnet. Die detaillierten Ergebnisse und Zusammenhänge dieser binären logistischen Regressionsanalyse werden in Tabelle 10 dargestellt.

*Tabelle 10: Binäre logistische Regressionsanalyse - Analyse des ossären Ödems (Manifestation versus keine Manifestation) als abhängige Variable; OR = Odds Ratio; CI= Konfidenzintervall, p -Werte mit statistischer Signifikanz, sind **fett** markiert*

Ossäres Ödem	OR (95% CI)	Regressionskoeffizient B	p -Wert	Effektgröße f
Sondierungstiefe (Mittel)	6.32 (1.71-23.30)	1.843	0.006	0.96
Sondierungstiefe (Maximum)	1.84 (0.85-3.98)	0.608	0.122	
Sondierungstiefe (Mittel) (≤ 3 mm vs. > 3 mm)				
Ödem (Volumen)	1.10 (1.01-1.20)	0.097	0.025	0.63

6.4.2 Molaren - vertikaler Knochendefekt

6.4.2.1 Gruppenbildung zur Analyse der Molaren mit vertikalen Knochendefekten

Abhängig von der mittleren Sondierungstiefe je Zahn (Mittelwert der 6 Sondierungsmessstellen), werden die Daten dieser Analyse den Kategorien mit Werten < 4 mm ($n=3$), < 5 mm ($n=3$), < 6 mm ($n=2$) und < 7 mm ($n=2$) zugeordnet.

Entsprechend der maximalen Sondierungstiefe je Zahn werden Untergruppen mit einem Sondierungswert von 4 mm bis 12 mm gebildet.

6.4.2.2 Deskriptive Statistik

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die mittleren beziehungsweise maximalen Sondierungstiefen, die an den 10 Molaren innerhalb dieser Analyse gemessen werden konnten. Außerdem werden die Ergebnisse zur Volumenanalyse des Ödems (segmentiert in der 3D-STIR-Sequenz) sowie die des knöchernen Defektes (segmentiert in der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz) in Tabelle 11 angegeben.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik 1 - Volumenanalyse an Molaren mit vertikalen Knochendefekten

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert (\pm SD)
Sondierungstiefe (Mittel)	10	3,17	6,33	4,63 (\pm 1,13)
Sondierungstiefe (Maximum)	10	4	12	7,50 (\pm 2,51)
Volumen Ödem (mm ³)	10	23,67	500,37	187,42 (\pm 141,47)
Volumen Knochendefekt (mm ³)	10	9,64	338,01	103,05 (\pm 100,63)

Tabelle 12 zeigt eine detailliertere Auflistung der Ödem- und Knochendefektvolumenwerte, bezogen auf die jeweiligen mittleren Sondierungstiefen (Mittelwert der 6 Messstellen je Zahn).

Tabelle 12: Deskriptive Statistik 2 - Volumenanalyse an Molaren mit vertikalen Knochendefekten

Sondierungstiefe (Mittel)	Größe des ossären Ödems Volumen (\pm SD) (mm^3)	Größe des vertikalen Knochendefekts Volumen (\pm SD) (mm^3)
< 4 mm (n=3)	123,37 (\pm 88,13)	46,87 (\pm 22,64)
< 5 mm (n=3)	172,19 (\pm 81,01)	119,43 (\pm 84,42)
< 6 mm (n=2)	88,5 (\pm 76,70)	37,55 (\pm 39,47)
< 7 mm (n=2)	405,25 (\pm 134,53)	228,28 (\pm 155,18)

6.4.2.3 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse

Die Spearman-Rho-Korrelationsanalyse ergibt einen stark positiven Zusammenhang zwischen dem Ödemvolumen und dem Volumen des vertikalen Knochendefekts ($\rho = 0,903$; $p < 0,0001$). Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Ödems und der mittleren ($p = 0,276$), beziehungsweise maximalen Sondierungstiefe ($p = 0,87$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen dem Volumen der ödematösen Veränderungen mit der mittleren beziehungsweise maximalen Taschentiefe sowie dem Volumen des vertikalen Knochendefekts; P-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert

Zahnspezifische Analyse - vertikal	Größe des Ödems (Volumen in mm^3)	
	ρ	p-Wert
Sondierungstiefe (Mittel)	0.382	0.276
Sondierungstiefe (Maximum)	0.568	0.87
Volumen Knochendefekt	0.903	< 0,0001

6.5 Ergebnisse der messstellenspezifischen linearen Analysen

6.5.1 Rahmenparameter zur messstellenspezifischen linearen Analyse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der messstellenspezifischen Analyse des Patientenkollektives dargestellt. Erläuterungen zu den Rahmenparametern für die messstellenspezifischen linearen Analyse sind in Tabelle 14 zusammengefasst:

Tabelle 14: Messstellenspezifische lineare Analyse – Übersichtstabelle/Rahmenparameter

	Patientenkollektiv
Anzahl der untersuchten Probanden	42
Zur Analyse in Betracht gezogene Messstellen	Molaren mit mind. einer Sondierungstiefe $\geq 4\text{mm}$ (Gesamtanzahl Molaren = 230) Gesamtanzahl der Messstellen = 1380
Davon wegen Artefakte nicht auswertbare Messstellen	201
Analysierte Messstellen	1179
Software	MITK Workbench
Ausgewählte Sequenz zur Analyse	3D-STIR-Sequenz (Sequenzregistrierung)

Bei den parodontal erkrankten Zähnen, der in dieser Studie betrachteten Patienten, liegen die Sondierungstiefen zwischen 1 und 12 mm. Basierend hierauf werden zahnunabhängige Gruppen für Sondierungstiefen von 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm und 9 mm gebildet. Ein Vergleich mit den Kategorien „Sondierungstiefe 10, 11 oder 12mm“ ist nicht sinnvoll, da sich in diesen Gruppen jeweils nur ein, beziehungsweise zwei Werte befinden. Zusätzlich werden die Daten der Sondierungstiefen unabhängig von ihren Werten nach Zahntypen geordnet: Zahn 16, Zahn 17, Zahn 18, Zahn 26, Zahn 27, Zahn 28, Zahn 36, Zahn 37, Zahn 38, Zahn 46, Zahn 47 und Zahn 48

Das Ergebnis eines Kolmogorov-Smirnov-Tests führt zur Ablehnung der Nullhypothese einer Normalverteilung der klinisch erhobenen Daten. Der Levene-Test zeigt für diese Messreihe, dass keine Varianzhomogenität vorliegt.

6.5.2 Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test

Wie aus Tabelle 15 hervorgeht, zeigen sich an Messstellen mit einer Sondierungstiefe von 1 mm keine knöcherne Veränderung im Sinne einer pathologischen Hyperintensität. Abgesehen von der Kategorie „Sondierungstiefe 8mm“ ist bei steigender Sondierungstiefe auch die Tiefe des ossären Ödems zunehmend. Der Mann-Whitney-U-Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen der ossären Ödemptiefe der Kategorie 4mm, 5mm, 6mm, 7mm, 8mm und 9mm im Vergleich zur Gruppe „Sondierungstiefe $\leq 3\text{mm}$ “.

*Tabelle 15: Größe der intraossären Veränderungen, abhängig von der Sondierungstiefe je Messstelle; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

Sondierungstiefe und Anzahl der Messstellen	Größe des ossären Ödems Mittelwert (\pm SD) (mm)	p-Wert (≤ 3 mm vs. > 3 mm)
1 mm (n=13)	0 (\pm 0)	n.a.
2 mm (n=145)	0.11 (\pm 0.52)	n.a.
3 mm (n=460)	0.33 (\pm 1.06)	n.a.
4 mm (n=240)	0.68 (\pm 1.34)	< 0.0001
5 mm (n=179)	1.68 (\pm 1.99)	< 0.0001
6 mm (n=90)	2.67 (\pm 2.48)	< 0.0001
7 mm (n=27)	3.30 (\pm 3.10)	< 0.0001
8 mm (n=10)	1.90 (\pm 3.03)	0.004
9 mm (n=11)	3.36 (\pm 2.20)	< 0.0001

Es ist allgemein anerkannt, dass Sondierungstiefen mit Werten > 3 mm als klinischer Attachmentverlust betrachtet werden. Unter der Annahme, dass die gemessene lineare Tiefe des ossären Ödems ein frühes Stadium einer entzündlichen Knochenresorption repräsentiert, kann der gesamte Gewebeverlust, bestehend aus dem bereits manifestierten und dem präklinischen Knochenverlust, den klinisch nachweisbaren Gewebeverlust um bis zu 89% übersteigen. Tabelle 16 zeigt den Zusammenhang zwischen der linearen Tiefe des ossären Ödems, dem zusätzlichen präklinischen Attachmentverlust und der klinisch-gemessenen Sondierungstiefe.

Tabelle 16: Größe der intraossären Veränderung, abhängig vom klinischen Attachmentverlust; Analyse der Sondierungstiefen > 3 mm

Sondierungstiefe	Klinischer Attachmentverlust	Tiefe des ossären Ödems Mittelwert (mm)	Ossäres Ödem (% präklinischer Attachmentverlust)
≤ 4 mm	1 mm	0.68 (\pm 1.34)	68 %
≤ 5 mm	2 mm	1.68 (\pm 1.99)	84 %
≤ 6 mm	3 mm	2.67 (\pm 2.48)	89 %
≤ 7 mm	4 mm	3.30 (\pm 3.10)	83 %
≤ 8 mm	5 mm	1.90 (\pm 3.03)	38 %
≤ 9 mm	6 mm	3.36 (\pm 2.20)	56 %

Wie aus Abbildung 19 hervorgeht, variiert der zusätzliche präklinische Attachmentverlust im Bereich von 38% bis 89%. Der höchste Wert wird bei einer Sondierungstiefe von 6mm erreicht.

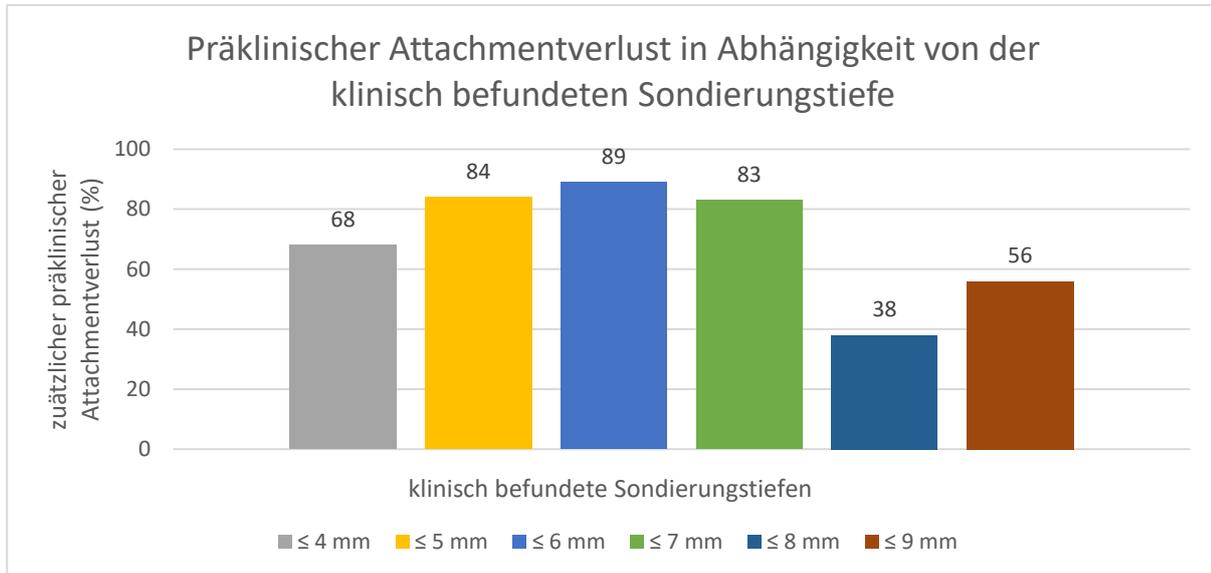


Abbildung 19: Grafische Darstellung des prozentualen präklinischen Attachmentverlusts in Abhängigkeit von der klinisch befundeten Sondierungstiefe; die X-Achse zeigt den zusätzlichen präklinischen Attachmentverlust in Prozent, die Y-Achse zeigt die klinischen befundeten Sondierungstiefen in Millimeter

6.5.3 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse

Der Zusammenhang zwischen der linearen ossären Ödemitiefe und verschiedenen Parametern der klinischen-parodontalen Untersuchung wird mit Hilfe einer Spearman-Rho-Korrelationsanalyse ermittelt. Tabelle 17 zeigt, dass die Spearman-Rho-Korrelationsanalyse einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der linearen ossären Ödemitiefe und der Sondierungstiefe ($\rho = 0,556$; $p < 0,0001$) als auch der Blutung auf Sondierung ($\rho = 0,264$; $p < 0,0001$) ergibt.

Tabelle 17: Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen der Größe der intraossären Veränderungen und der Sondierungstiefe, der Blutung auf Sondierung sowie dem Zahntypen; p-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman-Rho-Analyse; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert

Messstellenspezifische Analyse	Größe des Ödems (linear)	
	ρ	p-Wert
Sondierungstiefe	0.556	< 0.0001
Blutung auf Sondierung	0.264	< 0.0001

6.5.4 Abhängigkeit vom Zahntypen

Wie aus Tabelle 18 hervorgeht, zeigen sich bei der Analyse der ossären Ödemptiefen deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom jeweiligen Zahntypen. Tendenziell sind die Werte des zweiten und dritten Molaren höher als die des ersten Molaren. Außerdem sind die Ödemptiefen im dritten und vierten Quadranten verhältnismäßig höher als die im ersten und zweiten Quadranten.

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Ödemptiefen folgender Zahntypen: 26 versus 27, 36 versus 38, 37 versus 38 und 46 versus 47 (siehe Tabelle 18).

*Tabelle 18: Größe der intraossären Veränderungen, wie sie in der STIR-Sequenz an einzelnen Messstellen detektiert wurden, je nach Zahntyp; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

Zahntyp	Tiefe des ossären Ödems Mittelwert (± SD) (mm)	p-Wert 1. vs. 2. Molar	p-Wert 1. vs. 3. Molar	p-Wert 2. vs. 3. Molar
1. Quadrant				
16	0.63 (± 1.08)	0.788	0.335	0.260
17	0.68 (± 1.33)			
18	0.75 (± 0.87)			
2. Quadrant				
26	0.30 (± 0.76)	0.033	0.132	0.898
27	0.45 (± 0.79)			
28	0.53 (± 0.91)			
3. Quadrant				
36	1.02 (± 2.19)	0.501	0.007	0.032
37	1.43 (± 2.87)			
38	1.82 (± 2.62)			
4. Quadrant				
46	0.96 (± 1.80)	0.007	0.994	0.061
47	1.40 (± 1.90)			
48	0.83 (± 1.32)			

6.5.5 Messstellen ohne klinisch manifeste Parodontitis

6.5.5.1 Deskriptive Statistik und Mann-Whitney-U-Test

Die Subgruppenanalyse unter der Berücksichtigung von Messstellen mit einem Sondierungsmesswert ≤ 3 mm ergibt folgende Ergebnisse: Mit einem p-Wert von $< 0,0001$, zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren ossären Ödemptiefe an Messstellen mit gesunden Sondierungstiefen (≤ 3 mm) und der an pathologischen

Sondierungstiefen (> 3 mm). Die Tiefe des ossären Ödems ist an Messstellen mit behandlungsbedürftigen Sondierungstiefen um den Faktor 5,8 höher als an denen mit physiologischen Sondierungstiefen (siehe Tabelle 19).

*Tabelle 19: Größe der intraossären Veränderungen, abhängig vom Krankheitsstadium (gesund versus krank - ≤ 3 mm versus > 3 mm; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

Sondierungstiefe	Tiefe des Ödems Mittel (\pm SD) (mm)	p-Wert (≤ 3 mm vs. > 3 mm)
gesund (≤ 3 mm)	0.27 (\pm 0.95)	< 0.0001
behandlungsbedürftig (> 3 mm)	1.57 (\pm 2.18)	

Wie aus Tabelle 20 hervorgeht, ergibt sich an Messstellen mit einer Sondierungstiefe von ≤ 3 mm eine signifikant größere ossäre Veränderung an Messstellen mit einem positiven BOP-Wert (0.37 ± 1.01 mm) als an denen ohne Blutung auf Sondierung (0.22 ± 0.91 mm) ($p < 0.0001$).

*Tabelle 20: Analyse der Größe der intraossären Veränderungen abhängig vom Vorhandensein (positiv) oder Fehlen (negativ) einer Blutung auf Sondierung; Analyse an Messstellen mit Sondierungstiefe < 4 mm; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

(Sondierungstiefe ≤ 3 mm) Blutung auf Sondierung (BOP)	Tiefe des Ödems Mittel (\pm SD) (mm)	p-Wert (BOP positiv vs. BOP negativ)
negativ	0.22 (\pm 0.91)	< 0.0001
positiv	0.37 (\pm 1.01)	

6.5.5.2 Binäre logistische Regressionsanalyse

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse an Messstellen mit Sondierungstiefen von ≤ 3 mm. Es geht hervor, dass das klinische Auftreten einer Blutung auf Sondierung signifikant mit der Manifestation einer präklinischen Veränderung innerhalb des Alveolarknochens korreliert. Außerdem wird gezeigt, dass eine 2,51-fach höhere Chance für die Entwicklung eines intraossären Ödems an Stellen mit einer Blutung auf Sondierung besteht (OR 2.51; 95% CI: 1.54-4.11; $p < 0.0001$). Der Zusammenhang zwischen dem Parameter „Sondierungstiefe ≤ 3 mm“ und der Manifestation eines ossären Ödems, erweist sich jedoch als nicht signifikant. Die Signifikanz des Regressionskoeffizient B wird in dieser Studie mit dem

Wald-Test getestet und die Ergebnisse werden als p-Werte dargestellt. Die Effektgröße f wird mit dem Nagelkerkes-R-Quadrat berechnet.

*Tabelle 21: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse unter Verwendung des ossären Ödems und der Sondierungstiefe (≤ 3 mm vs. > 3 mm) als abhängige Variable; OR: Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind **fett** markiert*

(Sondierungstiefen ≤ 3 mm) Ossäres Ödem	OR (95% CI)	Regressions- koeffizient B	p-Wert	Effektgröße f
Sondierungstiefe	2.89 (1.38-6.05)	1.061	0.005	0.29
Blutung auf Sondierung	2.51 (1.54-4.11)	0.922	< 0.0001	

7 Diskussion

7.1 Diskussion der Methode und des Studiendesigns

7.1.1 Kriterien zur Studienaufnahme

In der vorliegenden Studie wird eine Gruppe von Probanden mit physiologischen parodontalen Verhältnissen untersucht, um Referenzdaten zu erhalten, die sich auf den interessierenden anatomischen Bereich des Alveolarknochens beziehen. Mit den Ergebnissen können anschließend pathologische Veränderung innerhalb des Knochengewebes von parodontal-erkrankten Patienten identifiziert werden. Im Gegensatz zu CT-Aufnahmen, bei denen die Bildwerte gegen die sogenannte Hounsfield-Skala kalibriert werden und somit absolute Werte darstellen, kann den MRT-Bildwerten keine absolute physikalische Skalierung zugeschrieben werden (Ritter et al., 2011). Es ist daher der Vergleich und die Anpassung an eine individuelle Referenz, in diesem Falle die Signalintensitätswerte der Knochenstruktur von parodontal-gesunden Probanden, erforderlich.

Um eine korrekte Unterscheidung zwischen gesunden und erkrankten Probanden zu ermöglichen, gelten eindeutige Kriterien zur Studienaufnahme. Die Auswahl der Teilnehmer wird anhand der Klassifikation der *American Academy of Periodontology* (AAP) und der *European Federation of Periodontology* (EFP) aus dem Jahre 2017 (Panos N Papapanou et al., 2018) getroffen. Die Diagnosestellung beruht dabei hauptsächlich auf klinischen Befunden, wie den Sondierungstiefen der Parodontaltaschen. Diese Messung erfolgt mittels einer manuellen Parodontalsonde, die zwischen Gingiva und Zahnwurzel eingeführt und bis zum klinisch tastbaren Boden des Sulkus beziehungsweise der gingivalen/parodontalen Tasche vorgeschoben wird (Al Shayeb, Turner, & Gillam, 2014).

Die Messergebnisse von Sondierungstiefen variieren oft zwischen den Behandlern. Sie werden von vielen Faktoren beeinflusst und sind deshalb nur bedingt reproduzierbar. Beispielsweise kann der Druck, der während der Sondierung ausgeübt wird, je nach behandelnder Person unterschiedlich sein und somit zu einer Änderung der Sondierungstiefe führen. Ein zu hoher Druck beim Einführen der Sonde führt fälschlicherweise zur Erhöhung der Taschentiefe, während eine Unterschätzung auf einen zu geringen Sondierungsdruck zurückzuführen ist. Überstehende Restaurationsränder sowie anatomische Fehlstellungen der Zähne können den Winkel der Sonden-Einführungsrichtung verändern und ebenfalls zu Abweichungen und Messfehlern führen. (Elashiry et al., 2019; Listgarten, 1980; van der Velden, 1980)

Auch die Dicke der Sonde (Listgarten, 1980), die Tiefe der parodontalen Tasche (Badersten, Nilvéaus, & Egelberg, 1984) sowie das Vorhandensein von subgingivalen Konkrementen (Clerehugh, Abdeia, & Hull, 1996) beeinflussen und verändern die Messung.

In vielen Fachartikeln wird beschrieben, dass insbesondere der Grad der parodontalen Entzündung zur fehlerhaften Taschenmessung beitragen kann. Demnach kann bei einer Gingivitis oder einer Parodontitis die Sondenspitze das entzündete Bindegewebe penetrieren. Ein weiteres Eindringen der Sonde wird erst durch das Auftreffen auf intakte Kollagenfasern verhindert. Dies hat jedoch zur Folge, dass der Wert der gemessenen Sondierungstiefe nicht mit der anatomischen Tiefe des Sulkus beziehungsweise der parodontalen Tasche übereinstimmt. An entzündeten Messstellen kann der tatsächlich vorhandene Attachmentverlust um bis zu 2mm überschätzt werden. Somit ist zu beachten, dass zwischen einer histologischen und einer klinisch gemessenen Taschentiefe unterschieden werden muss. (Armitage, Svanberg, & Loe, 1977; J. Caton, Greenstein, & Polson, 1981; Elashiry et al., 2019)

Ein weiterer klinischer Parameter, der in dieser Studie erhoben wird, ist der BOP-Wert. Das Vorhandensein einer Blutung während der Sondierung spricht für einen aktiven Entzündungszustand an der jeweiligen Messstelle (Armitage, 1995). Durch eine zu forsche Sondierung kann jedoch eine Blutung fälschlicherweise induziert werden, obwohl gesunde parodontale Zustände vorliegen.

Trotz dieser Einschränkungen ist die Diagnosestellung von parodontalen Erkrankungen mittels einer manuellen Parodontalsonde derzeit die Standardmethode (Elashiry et al., 2019) und wird deshalb auch in der hier diskutierten Studie angewendet. Unter der Tatsache, dass die Befunderhebungen in dieser Studie von mehreren Behandlern (Zahnmedizinstudenten und Zahnärzte der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München) durchgeführt wurden, sind die beschriebenen Einschränkungen zu berücksichtigen. Letztendlich stellt die parodontale Sonde eine analoge Technologie dar und liefert keine 3-dimensionalen Informationen über die untersuchte Gewebestruktur (Elashiry et al., 2019). Eine genauere beziehungsweise reproduzierbare Messung der Tiefe und der Form einer Parodontaltasche würde die Beurteilung einer Parodontitis erleichtern und könnte einen diagnostischen Mehrwert liefern. (Windisch et al., 2007)

7.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung zwischen den Probandengruppen

Um die Validität einer Beobachtungsstudie zu sichern, ist auf eine ausgewogene Alters- und Geschlechterverteilung zwischen den Probandengruppen zu achten (Vandenbroucke et al., 2007).

Der Altersdurchschnitt der parodontal-gesunden Kontrollgruppe liegt in der vorliegenden Studie bei 23 ($\pm 1,9$) Jahren und ist somit deutlich niedriger als der, der Parodontitispatienten ($56 \pm 14,6$ Jahren).

Die Differenz von 33 Jahren ist darauf zurückzuführen, dass parodontale Erkrankungen mit zunehmendem Alter häufiger auftreten. Sowohl in Bezug auf den alveolären Knochenverlust als auch auf den Attachmentverlust zeigt sich eine altersbedingte Korrelation. (Johnson, Mulligan, Asuman Kiyak, & Marder, 1989; Nunn, 2003) Erklärt wird dies unter anderem mit einer zunehmenden Plaqueakkumulation bei älteren Personen (Abdellatif & Burt, 1987). Es wird außerdem davon ausgegangen, dass eine Parodontitis das Ergebnis einer lebenslangen, sich summierenden Gewebeerstörung ist und nicht auf einen altersbedingten intrinsischen Mangel zurückgeführt werden kann (Genco, 1996). Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass die globale Prävalenz einer schweren Parodontitis insbesondere zwischen dem dritten und vierten Lebensjahrzehnt ansteigt und sich dabei ein Inzidenzspitzenwert im Alter von etwa 38 Jahren ergibt (Kassebaum et al., 2014). Zwar kann Parodontitis auch im Kindes- oder Jugendalter auftreten, allerdings geht aus den verfügbaren Daten hervor, dass die Prävalenzrate im Milchgebiss europäischer Kinder bei lediglich 5% liegt und das Ausmaß des dabei auftretenden Attachmentverlusts in der Regel unbedeutend ist. Auch in den bleibenden Dentitionen von Jugendlichen kann meist nur eine geringe Menge an Attachment- oder alveolären Knochenverlust festgestellt werden. (Jenkins & Papapanou, 2001) Bei der Untersuchung von 11- bis 25-Jährigen mit kaukasischer Herkunft, zeigt sich eine Prävalenzrate für eine früh einsetzende aggressive Parodontitis von 0,1 bis 0,2 % und eine Prävalenzrate von 1,0 bis 3,0 % für eine chronische Parodontitis (Albandar & Tinoco, 2002). Unter der Berücksichtigung der genannten Faktoren erscheint es für diese Studie vertretbar, dass sich die Altersverteilung der beiden Probandengruppen unterscheiden und die Altersgrenze der gesunden Kontrollprobanden bewusst bei unter 35 Jahren liegt.

Ein weiterer Aspekt, der in Bezug auf den Zusammenhang von Parodontitis und dem Alter beachtet werden muss, ist eine Veränderung der Knochenstruktur. Im Hinblick auf Parodontitis und dem damit verbundenen parodontalen Knochenverlust, ist vor allem die Entwicklung des Alveolarfortsatzes von Interesse. Als Alveolarfortsatz wird der knöcherne Anteil der Maxilla

beziehungsweise der Mandibula definiert. Als Teil des Zahnhalteapparates umgibt und stützt er die Zähne. (Lindhe, Lang, & Karring, 2003). Der Knochen besteht aus einem äußeren kortikalen Anteil und einer inneren Schicht, die aus Knochentrabekel mit Knochenmark, Fett und intertrabekulären Räumen besteht. (Jonasson, Skoglund, & Rythén, 2018; Lindhe et al., 2003) Die Entwicklung des Alveolarfortsatzes beginnt bereits im frühen fetalen Leben und unterliegt lebenslangen Auf- und Abbauprozessen. Bei noch wachsenden Individuen dominiert der Knochenbildungsprozess, bei welchem Osteoklasten und Osteoblasten unabhängig voneinander arbeiten. Die Knochenbildungsprozesse übersteigen die Knochenresorptionsvorgänge und führen zu einer Formung beziehungsweise Umformung des Knochens. Bei erwachsenen Individuen liegen ausgeglichene Auf- und Abbauprozesse vor. Osteoklasten und Osteoblasten arbeiten hierbei aneinandergesekoppelt, was bedeutet, dass nach einer Knochenresorption dieselbe Menge an Knochen neugebildet wird. Die Knochenform wird dabei nicht verändert. Mit zunehmendem Alter übersteigt allerdings die Knochenresorption die Knochenbildung. (Jonasson et al., 2018) Etwa ab dem 50. Lebensjahr erhöht sich die Knochenporosität und die kortikale Knochenbreite sinkt. Es ist daher wahrscheinlich, dass sich bei Personen höheren Alters der Vorgang bis zur vollständigen Knochenmineralisierung verlängert oder sogar ganz ausbleibt. (Manson & Lucas, 1962) Studien belegen, dass ein fortschreitendes Alter mit einer vermehrten Verringerung der Alveolarkammhöhe einhergeht (Belting, 1957; Bjorn, 1996; A. D. Black, 1918). Die Frage ist, inwiefern altersbedingte Vorgänge, wie eine erhöhte Knochenporosität, mit krankheitsbedingten Veränderungen, wie einer Parodontitis, zusammenhängen und den im Alter vermehrt vorkommenden alveolären Knochenverlust beeinflussen.

Untersuchungen an Tieren (Atkinson, Spence, Aitchison, & Sykes, 1982) und Menschen weisen hierzu widersprüchliche Meinungen und Ergebnisse auf. In den Forschungen von Schei et. al. (Schei, Waerhaug, Lovdal, & Arno, 1959) wird von einer Abnahme der Alveolarkammhöhe mit zunehmendem Alter berichtet, allerdings zeigte sich eine Verringerung der Verlustrate bei Verbesserung der Mundhygiene. Auch Boyle et. al. (Boyle Jr, Via Jr, & McFall Jr, 1973) berichten von einer lediglich geringen Abnahme der Alveolarkammhöhe mit steigendem Alter, sofern parodontal-gesunde Verhältnisse vorliegen. Herulf et. al. hingegen zeigen anhand einer Röntgenstudie, dass es auch bei klinisch gesunden Erwachsenen zu einer physiologischen Atrophie des Alveolarkamms mit zunehmendem Alter kommen kann (Gustaf Herulf, 1951; G Herulf, 1968). In den Studien von Atkinson (Atkinson & Woodhead, 1968) und Trotter (Trotter, Broman, & Peterson, 1960) wird von einer zunehmenden Knochenporosität bei steigendem Alter berichtet, allerdings besteht in diesen Studien keine

Verbindung zu den Rezessionen des Alveolarkamms. In mehreren wissenschaftlichen Artikeln wird auf die erhöhte Resorptionsanfälligkeit bei porösen Knochen hingewiesen (Duterloo, Atkinson, Woodhead, & Strong, 1974; Powell, Atkinson, & Woodhead, 1972).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die beiden Probandengruppen dieser Studie eine Altersdifferenz von 33 Jahren aufweisen, müssen die beschriebenen Erkenntnisse über die Änderung der Knochenstruktur beachtet werden. Der Einfluss des Alterungsprozesses auf die Veränderungen des alveolären Knochens wird in dieser Studie nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass neben der parodontalen Entzündung auch andere Faktoren, wie eine gesteigerte Porosität, ein ossäres Ödem begünstigen. Die Interpretation und Bewertung der Ergebnisse dieser Studie ändern sich jedoch nicht. Die Korrelationsanalysen der MRT-Daten mit den klinischen Befunden der Patienten zeigen eine deutliche Abhängigkeit. Es gehen allerdings neue Forschungsbereiche hervor, die in Zusammenhang mit Parodontitis und ossären Ödemen in Zukunft weitere Untersuchungen erfordern. Insbesondere durch histologische Untersuchungen und in-vivo-Studien muss geklärt werden, welche Rolle beispielsweise bestimmte Entzündungsparameter oder eine erhöhte Zahnbeweglichkeit bei der Entstehung von Parodontitis-bedingten ossären Ödemen spielen.

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung der beiden Kollektive, weist die Gruppe der parodontal gesunden Kontrollprobanden mit einem weiblichen Anteil von 56 % (19/34) und einem männlichen Anteil von 44 % (15/34) ein relativ ausgeglichenes Verhältnis auf. Das Kollektiv der Parodontitispatienten besteht zu 40 % (17/42) aus weiblichen und zu 60 % (25/42) aus männlichen Teilnehmern und ist somit ebenfalls relativ ausgewogen. In einigen Studien wird davon berichtet, dass Männer häufiger, beziehungsweise schwerer an Parodontitis erkranken als Frauen (Grossi et al., 1995; Grossi et al., 1994). Erklärt wird dies unter anderem durch eine schlechtere Mundhygiene bei Männern (Genco, 1996) sowie durch hormonelle Ursachen (Norderyd et al., 1993). Die genauen Gründe für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind jedoch noch nicht bekannt (Genco, 1996). Demgegenüber stehen mehrere Studienergebnisse, in denen keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz von Parodontitis zwischen Männern und Frauen festgestellt werden konnten (Kassebaum et al., 2014; P. N Papapanou & Susin, 2017) und somit der beschriebenen, etablierten Vorstellung einer erhöhten männlichen Prävalenz widersprechen. Unabhängig davon wird in der nun diskutierten Studie keine geschlechtsorientierte Analyse durchgeführt und es ist somit nicht erforderlich, dass unausgeglichene Verteilungen genauer in die Ergebnisinterpretation miteinbezogen werden.

7.1.3 Größe der Studienpopulation und Analyse der Teststärke (Poweranalyse)

Wie auch in dieser Forschungsarbeit, wird in nahezu allen klinischen Studien anstelle der gesamten Bevölkerung lediglich eine Stichprobe von Patienten mit bestimmten Merkmalen untersucht. Anhand dieser Studienergebnisse werden anschließend Rückschlüsse auf die gesamte Bevölkerung gezogen. Die Frage ist, wie viele Probanden in einer Studie erforderlich sind, um ein Modell korrekt zu berechnen, ohne dass die Ergebnisse nur dem Zufall zuzuschreiben sind. Die Power- und Stichprobengrößenanalyse wird daher durchgeführt, um zu ermitteln, wie viele Fallzahlen zur Testung einer Nullhypothese (H_0) benötigt werden. (Jones, Carley, & Harrison, 2003)

Bei der Untersuchung, ob die Nullhypothese H_0 abgelehnt oder angenommen werden soll, können zwei Arten von Fehlern entstehen (Kutschmann, Bender, Grouven, & Berg, 2006):

- 1.) Bei einem **Fehler erster Art** kommt es zur Ablehnung der Nullhypothese H_0 , obwohl diese in Wirklichkeit wahr ist
- 2.) Bei einem **Fehler zweiter Art** wird die Nullhypothese H_0 irrtümlicherweise angenommen, obwohl die Alternativhypothese H_1 richtig ist

Bewertet werden diese beiden Fehler anhand der Wahrscheinlichkeiten α und β (Kutschmann et al., 2006):

- β ist die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler zweiter Art zu begehen (H_0 annehmen, obwohl H_1 wahr ist).
- $1 - \beta$ (= **statistische Power/Teststärke**) ist die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese abzulehnen, wenn sie falsch ist.
- α (= **Signifikanzniveau α**) ist die Wahrscheinlichkeit, den Fehler erster Art zu begehen (H_0 ablehnen, obwohl H_0 wahr ist).
- $1 - \alpha$ ist die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese anzunehmen, wenn sie richtig ist.

Die statistische Power beziehungsweise Teststärke bezieht sich demnach auf die erforderliche Fallzahl, um einen Fehler zweiter Art zu vermeiden (Jones et al., 2003). Häufig verwendete Werte für die Wahrscheinlichkeit β sind 0,1 oder 0,2. Somit ergibt sich eine Teststärke/Power von 0,9 beziehungsweise 0,8. (Jones et al., 2003; Kutschmann et al., 2006) Eine Power von 0,8 bedeutet, dass bei einem 100-mal unverändert durchgeführten Testverfahren, in zwanzig dieser

Tests ein Effekt nicht erkannt werden würde, obwohl dieser tatsächlich vorhanden ist. Die statistische Power eines Tests ist demnach umso besser, je näher der Power-Wert an 1 liegt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fehlers erster Art wird durch das Signifikanzniveau α begrenzt. In der hier beschriebenen Studie wird ein Signifikanzniveau mit einem Wert $< 0,05$ gewählt. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit mit welcher ein Effekt angenommen wird, obwohl dieser tatsächlich nicht besteht, bei unter 5% liegt (Faller, 2004).

Die Beurteilung der Anzahl an analysierten Zähnen beziehungsweise Messstellen dieser Studie und der sich daraus ergebenden Teststärke erfolgt mithilfe der Software „G-Power“ (Version 3.1.9.2) (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007). G-Power ist ein kostenloses Programm zur Durchführung vieler statistischer Analysen und zur Ermittlung von erforderlichen Studienpopulationsgrößen (Faul, Erdfelder, Buchner, & Lang, 2009). Statistisch signifikante Ergebnisse sprechen für eine ausreichend große Fallzahl und eine hohe Power. In der folgenden Diskussion wird daher insbesondere auf diejenigen Testergebnisse eingegangen, die keine statistische Signifikanz aufweisen. In diesen Fällen kann eine Power-Analyse Aufschluss darüber geben, wie viele Zähne beziehungsweise Messstellen noch nötig gewesen wären, damit der Effekt doch ein signifikantes Ergebnis geliefert hätte.

Zunächst wird auf das Ergebnis eines Mann-Whitney-U-Tests bei den unter 6.4.1.2 beschriebenen zahnbezogenen, volumetrischen Analysen an den von Parodontitis-betroffenen Molaren mit keinem oder einem horizontalen Knochenabbau eingegangen.

Die Untersuchung inwiefern die mittlere Sondierungstiefe an parodontal-betroffenen Zähnen mit dem Volumen des ossären Ödems zusammenhängt, lässt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Kategorien „mittlere Sondierungstiefe $< 3\text{mm}$ “ und „mittlere Sondierungstiefe $< 4\text{mm}$ “ ($p = 0,066$) erkennen. Der Test weist eine Power von 0,53 auf. Ein tatsächlich vorhandener Effekt wird also zu 47% nicht erkannt. Bei einer angenommenen Effektstärke $d = 0,5$ und einem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ müsste jede der beiden Kategorien aus mindestens 67 Zähnen bestehen, um eine statistische Power von $1 - \beta = 0,8$ zu erreichen. Tatsächlich besteht allerdings die erste Gruppe aus lediglich 8 Zähnen und die zweite aus 44 Zähnen.

Nicht signifikante Ergebnisse müssen daher generell mit Vorsicht behandelt werden, weil es durchaus sein kann, dass ein vorhandener Effekt aufgrund einer zu kleinen Fallzahl nicht erkannt wird.

Um die Auswirkungen von Fallzahlen auf statistische Ergebnisse umfassender zu erläutern, werden nun die Ergebnisse der in Abschnitt 6.4.2.3 erläuterten Spearman-Rho-Korrelationsanalyse der zahnbezogenen-volumetrischen Analysen an den von Parodontitis-betroffenen Molaren mit vertikalen Knochendefekten genauer diskutiert.

Die Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ödemvolumen und der mittleren, beziehungsweise maximalen Sondierungstiefe des jeweiligen Zahnes. Die statistische Power beträgt hier 0,19 in der Kategorie „mittlere Sondierungstiefe“ und 0,43 in der Kategorie „maximale Sondierungstiefe“. Die Untersuchung von vertikalen Knochendefekten wird in der Studie allerdings an lediglich 10 Zähnen durchgeführt. Bei einem angenommenen ρ -Wert von 0,3 und einem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ liegt die benötigte Fallzahl jedoch bei 84, um eine statistische Power von 0,8 zu erreichen. 112 Zähne wären notwendig, um eine Power von 0,9 zu erreichen.

Die Daten und Ergebnisse dieser Analyse sind jedoch trotzdem durchaus interessant und wissenschaftlich relevant. Sie können mit zukünftigen Studienergebnissen desselben Untersuchungsdesigns zusammengefasst werden. In einer aggregierten Metakorrelation könnten die erfordernten Fallzahlen erfüllt und die Power des Tests somit erhöht werden.

7.1.4 Methode der Sequenzregistrierung

Die Bild- beziehungsweise Sequenzregistrierung findet viele Anwendungen in medizinischen Problem- und Fragestellungen. Das Ziel dieser Technik ist es, zwei oder mehrere Aufnahmen in eine bestmögliche räumliche Übereinstimmung zu bringen. Dazu wird ein Bild, das sogenannte bewegte Bild, durch eine Koordinatentransformation derart verformt, dass es an das andere, das sogenannte fixierte Bild, ausgerichtet und angepasst wird. (Klein et al., 2009) Ein Einsatzbereich dieser Bildbearbeitungsmethode ist zum Beispiel der Vergleich einer früheren Untersuchungsaufnahme mit einem aktuellen Follow-Up-Scan (Mehrabian, Richmond, Lu, & Martel, 2018). Auch die Überlagerung von Aufnahmen verschiedener Bildgebungstechniken, wie einer CT- und einer MRT-Aufnahme (Močnik et al., 2018) sowie die Ausrichtung von Bildern vor- und nach einer Kontrastmittelgabe (Rohlfing, Maurer, Bluemke, & Jacobs, 2003; Rueckert et al., 1999) sind mögliche Anwendungen. Ein weiterer Nutzungsbereich ist die Co-Registrierung von Aufnahmen, die zur bildgesteuerten Strahlentherapie (Foskey et al., 2005) oder für chirurgische Eingriffe (Pennec, Cachier, & Ayache, 2003) verwendet werden.

In dieser Studie wird die 3D-STIR-Sequenz mit der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, welche beide eine ähnliche Voxelgröße haben, registriert (vergleiche Abschnitt 4.6.2.1). So können die Informationen beider Sequenzen gleichzeitig und kombiniert genutzt werden und es ist möglich ossäre Ödeme exakt zu identifizieren. Zur Sequenzregistrierung wird die Software „Elastix“ eingesetzt, die auf dem „Insight Segmentation and Registration Toolkit“ (ITK) basiert (Schroeder, Ng, & Cates, 2003). Elastix ermöglicht den einfachen Vergleich verschiedener Registrierungsmethoden, wodurch je nach Anwendungsbereich eine passende Konfiguration ausgewählt werden kann (Klein et al., 2009).

Um eine bestmögliche Überlagerung der beiden Sequenzen 3D-STIR und 3D-FFE-T1-Black-Bone zu erreichen, werden für diese Studie diejenigen Inputfiles getestet, die auf der Website „http://elastix.bigr.nl/wiki/index.php/Parameter_file_database“ (Elastix, 2020) für die beiden Kriterien Bildgebungstechnik „3D MR“ sowie Bildinhalt „Kopf und Hals“ gelistet sind. Die Auswahl der gelisteten Programme beschränkt sich nach diesen Kriterien auf die beiden Inputfiles „par0023“ (Leibfarth et al., 2013) und „par0027“ (Fortunati et al., 2014), die von verschiedenen Forschungsgruppen für spezielle Anwendungsfälle optimiert worden sind. Wie auf der oben genannten Website vorgegeben, wird das Inputfile par0023 sowohl für eine starre als auch für eine verformbare Registrierungstechnik getestet. Das Inputfile par0027 wird in der Studie für zwei starre und drei Spline-basierte Registrierungsmethoden überprüft. Außerdem wird jeweils einmal die 3D-STIR-Sequenz und einmal die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz als fixierte Referenzsequenz angewendet. Insgesamt ergeben sich somit 14 verschiedene Kombinationen, die zur Bestimmung des optimalen Parametersatzes getestet werden. Die Parameter für eine nicht-starre/verformbare Registrierungstechnik des Inputfiles par0023 erweisen sich für die behandelte Problemstellung dieser Studie als am besten geeignet (Inputfile par0023/deformable im Klartext siehe Anhang B). Die genaueste Überlagerung wird dabei erreicht, wenn die 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz als fixierte Referenzsequenz und die 3D-STIR-Sequenz als angepasste bewegte Sequenz verwendet wird. Die vorgegebenen Parametersätze werden nicht verändert. In noch folgenden Forschungsarbeiten bietet es sich an, durch eine individuelle Anpassung des Inputfiles eine weiterführende Optimierung der Methode zu untersuchen.

Die Bewertung der Sequenzregistrierung wird in dieser Studie unter Anwendung der Blend-Setting-Funktion der Software MITK-Workbench vorgenommen (Wolf et al., 2004). Wie bereits in Abschnitt 4.6.2.2 beschrieben, kann dabei die Deckkraft der beiden Sequenzen verändert und somit können eventuelle Überlagerungsfehler identifiziert werden. Um in Zukunft eine noch exaktere Beurteilung der Registrierungsgenauigkeit zu ermöglichen, könnten im Voraus mehrere, eindeutig definierte, Orientierungspunkte festgelegt werden, an

denen anschließend die Größe des Registrierungsfehlers gemessen werden kann (Mehrabian et al., 2018).

7.1.5 Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Knochenstrukturen

Um eine Unterscheidung und Quantifizierung von gesundem Knochengewebe und ossären Pathologien zu ermöglichen, werden von allen Studienteilnehmern die aSNR-Werte im Bereich des Alveolarknochens erhoben. Aus der Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte der physiologischen Knochenstruktur und derer aus den Arealen mit ossären Ödemen zeigt sich, dass es mehrere Überschneidungen zwischen den aSNR-Werten dieser beiden Kategorien gibt (vergleiche Abschnitt 6.3.2).

Zwar wurden vor der Identifizierung von ossären Ödemen die aSNR-Werte der gesunden Kontrollprobanden bestimmt, allerdings dienen diese Werte lediglich zur Orientierung. Auf Grundlage der Signalintensitätsanalyse der Kontrollprobanden wurde zunächst kein Grenzwert festgelegt, der eine eindeutige Trennung von pathologischen und physiologischen Bereichen erlauben würde. Der Grund hierfür besteht darin, dass bestimmte Knochenbereiche der Parodontitispatienten im Vergleich zu umgebenden Knochenarealen eindeutig heller dargestellt werden, obwohl der an dieser Stelle gemessene aSNR-Wert noch im Bereich der gesunden Referenz liegt. Ein Grenzwert, der ausschließlich aus den aSNR-Referenzwerten der Kontrollprobanden hervorgeht, würde die Unterscheidung von pathologischen und physiologischen Arealen zwar objektivieren, allerdings würde diese Untersuchungsmethode die Qualität des Tests nicht erhöhen. Es lässt die Vermutung zu, dass das Verhältnis der aSNR-Werte von einem ossären Ödem und der umgebenden, noch gesunden Knochenstruktur entscheidender sei als die alleinige Signalintensität der Hyperintensität.

Die Identifizierung von ossären Ödemen erfolgt daher in dieser Studie bewusst visuell, unter der Berücksichtigung der bereits erhobenen Referenzwerte der gesunden Kontrollprobanden. Bei der im Anschluss an die Signalintensitätsanalyse durchgeführte ROC-Analyse werden jedem möglichen Grenzwert eindeutige Werte für Sensitivität und Spezifität zugeordnet. Basierend darauf stellt ein aSNR-Wert von 9 den optimalen Grenzwert dar. Es ist jedoch zu beachten, dass dieser Grenzwert aus einer subjektiven Zuordnung von pathologischen und physiologischen Knochenarealen hervorgeht und ausschließlich auf den Ergebnissen der hier

durchgeführten Studie basiert. Wichtig sind weiterführende Untersuchungen, die zeigen, inwiefern die Signalintensität eines ossären Ödems mit der Signalintensität des umgebenden Knochens zusammenhängt und ob ein bestimmtes Verhältnis dieser beiden Werte zu einer objektiveren Unterscheidungsmethode führen kann. Da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine vergleichbaren Daten vorlagen, erscheint die angewandte Zuordnungsmethode als am besten geeignet. Für nachfolgende Studien wird empfohlen, dass der Grenzwert der Signalintensitäten interindividuell bestimmt wird. Dies beruht darauf, dass es sich bei der MRT nicht um Absolutwerte, sondern um relative Signalintensitäten handelt.

7.2 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die MRT präklinische entzündungsbedingte Veränderungen im zahnstützenden Knochen darstellen kann. Somit ist es mithilfe dieses Bildgebungsverfahrens möglich, Gewebeveränderungen zu analysieren, bevor diese klinisch zur Demineralisierung führen und durch herkömmliche Röntgenaufnahmen zu detektieren sind. Um zu erläutern durch welche Mechanismen ossäre Hyperintensitäten zustande kommen, werden in diesem Abschnitt genauer die Knochenresorptionsvorgänge auf molekularer und zellulärer Ebene diskutiert.

7.2.1 Möglichkeiten zur Erklärung des Entstehungsmechanismus ossärer Hyperintensitäten

Wie bereits in Abschnitt 1.4.4 beschrieben, ist die Remodellierung des Knochens ein grundlegendes physiologisches Phänomen (Hienz et al., 2015). Jährlich werden rund 30% des gesamten menschlichen Skelettsystems umgebaut (Moreira, Dempster, & Baron, 2019). Durch zyklische Prozesse wird altes Knochengewebe entfernt und anschließend neuer Knochen gebildet (Teitelbaum, 2007). Die Dauer eines solchen „Bone-Remodeling“-Prozesses liegt in etwa bei 3 Monaten (Moreira et al., 2019). Der Knochenumbau ist unter anderem für das Wachstum (Kimmel & Jee, 1980) oder für die Heilung von Knochenbrüchen (Frost, 1964) essentiell und außerdem für die Serumkalziumhomöostase verantwortlich (Teitelbaum, 2000). Insbesondere der Alveolarknochen ist eine Knochenstruktur, die aufgrund verschiedener Belastungen, wie kieferorthopädischen Zahnstellungskorrekturen, okklusalen Kaukräften oder Zahnverlusten, häufigen Umbau- und Erneuerungsprozessen ausgesetzt ist (Sodek & Mckee, 2000).

Der Knochenumbauzyklus kann in vier verschiedene Phasen eingeteilt werden (Hienz et al., 2015):

1. Die Phase der Aktivierung
2. Die Phase der Resorption
3. Die Phase der Umkehrung
4. Die Phase der Bildung

In der Phase der Aktivierung erfolgt zunächst durch ein bestimmtes Signal die Einleitung des Knochenumbauprozesses. Dieses Signal kann beispielsweise durch eine mechanische Belastung des Knochens oder durch hormonelle Veränderungen hervorgerufen werden. (Raggatt & Partridge, 2010) Daraufhin kommt es zur Rekrutierung von mononukleären Osteoklasten-Vorläuferzellen hin zur Knochenoberfläche sowie deren Differenzierung zu mehrkernigen Osteoklasten. Nachdem sich die Osteoklasten an die Knochenmatrix angeheftet haben, kommt es zur Reorganisation ihres Zytoskeletts und zur Einleitung der Resorption. (Hadjidakis & Androulakis, 2006; Hienz et al., 2015)

In der Phase der Resorption wird Knochengewebe durch Osteoklasten abgebaut. Auf der Knochenoberfläche bilden sich dabei sogenannte Howship- beziehungsweise Resorptionslakunen. (Hadjidakis & Androulakis, 2006)

Die darauffolgende Phase der Umkehrung dauert in etwa 7 bis 14 Tage. Nachdem ein Großteil der Knochenmatrix abgebaut wurde, wird der Übergang zur Knochenerneuerung eingeleitet. (Gehron, 1989; Hienz et al., 2015)

Während der Bildungsphase kommt es zur Ablagerung von neuem Knochengewebe durch reife Osteoblasten in den zuvor entstandenen Resorptionslakunen. Zunächst entsteht dabei ein nicht mineralisiertes Osteoid. Abschließend erfolgen die Reifung sowie die Mineralisierung des neu gebildeten Knochens. (Hadjidakis & Androulakis, 2006)

Unter der Annahme, dass die ossären Ödeme präklinische Veränderungen darstellen, erscheint insbesondere die Anfangsphase der Resorption interessant, um die Entstehung der Hyperintensitäten zu erklären. Im Folgenden werden daher die Mechanismen dieses Stadiums der Knochenresorption genauer erläutert.

Nach der erfolgten Differenzierung von mononukleären Vorläuferzellen zu reifen Osteoklasten, ist deren Synthese von abbauenden Elektrolyten und Enzymen ausschlaggebend für den Prozess der Knochenresorption. Entscheidend hierfür ist, dass eine isolierte Mikroumgebung zwischen dem Osteoklasten und der Knochenoberfläche gebildet wird. (Teitelbaum, 2007) Um dies zu ermöglichen, verfügt die Zelle über ein einzigartiges Zytoskelett, das sich durch die Ausbildung eines Aktinringes auszeichnet. Durch diesen Aktinring wird ein direkter Kontakt des Osteoklasten mit dem Knochen hergestellt. Es bildet sich die sogenannte *Sealing Zone*, ein versiegelter Bereich zwischen dem Osteoklasten und der Knochenoberfläche. Auf der Seite des Aktinrings, die dem Knochen zugewandt ist, entsteht eine gewellte Membran, die sogenannte Saummembran beziehungsweise *ruffled border*. In dieser Saummembran befinden sich v-Typ H^+ -ATPase Komplexe (Protonenpumpen), die Protonen in die isolierte Mikroumgebung abgeben und ein saures Milieu erzeugen. Generiert werden die H^+ - Ionen über das Enzym Carboanhydrase II. Durch dieses Enzym wird Kohlenstoffdioxid zu Kohlensäure hydratisiert, welche anschließend zu Bikarbonat und einem Proton dissoziiert. (Hienz et al., 2015; Schulz & Komak, 2008; Teitelbaum, 2007)

Um den physiologischen pH-Wert im Osteoklasten aufrechtzuerhalten und eine intrazelluläre Alkalität zu verhindern, befindet sich ein Cl^-/HCO_3^- Austauscher in der Zelle (Teti et al., 1989). Überschüssiges Bicarbonat verlässt den Osteoklasten und stattdessen gelangt Chlorid in die Zelle. Dieses wird anschließend über einen Chloridkanal in die isolierte Mikroumgebung transportiert. Gekoppelt an die H^+ -ATPase entsteht HCl (Salzsäure) und es wird ein Umgebungs-pH-Wert von ungefähr 4,5 erzeugt. Dieser massive Protonentransport und die daraus entstehende Säure löst die kristalline Hydroxylapatitstruktur aus der Knochenmatrix. Das herausgelöste Knochengewebe wird anschließend durch die lysosomale Protease Cathepsin K abgebaut. (Gelb, Shi, Chapman, & Desnick, 1996; Schlesinger, Blair, Teitelbaum, & Edwards, 1997; Teitelbaum, 2007)

Beendet wird der Resorptionsvorgang unter anderem durch das Calcium-bindende Protein *Calmodulin*, das den ATP-abhängigen Protonentransport über die Saummembran steuert. Bei einer fortgeschrittenen Knochenresorption führt ein Anstieg des zytoplasmatischen Calciums letztendlich zur Ablösung der Osteoklasten von der Knochenmatrix und zum Verlust der Saummembran. (Baron, 1989; Hienz et al., 2015)

Eine Möglichkeit, um die Hyperintensitäten im Bereich des Alveolarknochens zu erklären, besteht in einer erhöhten pathologischen Ansammlung von H^+ Ionen, aufgrund einer gesteigerten Knochenresorption. Es gibt mehrere Studien über verschiedene Krankheiten mit pathologischen Knochenresorptionen, die auf eine Fehlregulation der eben beschriebenen

Vorgänge zurückzuführen sind. Beispielsweise gilt eine Mutation der H⁺-ATPase als häufigste Ursache für eine Osteopetrose, bei der es aufgrund einer Osteoklasten-Unterfunktion zu einer übermäßigen Anhäufung von Knochengewebe kommt (Frattini et al., 2000). Eine Inaktivierung des Chloridkanals wird ebenfalls die für Entstehung einer Osteopetrose verantwortlich gemacht (Kornak et al., 2001). Die sklerosierende Knochenkrankung Pyknodysostose ist auf eine zu geringe Produktion der Protease Cathepsin K zurückzuführen (Gelb et al., 1996). Es bleibt jedoch zu evaluieren, ob sich diese Erkenntnisse auf die Parodontitis übertragen lassen.

Neben der Parodontitis, wird auch bei verschiedenen Formen der rheumatoiden Arthritis von einem Knochenödem berichtet, das mittels MRT dargestellt werden kann. In diesen Studien wird beschrieben, dass das Ödem auf eine zelluläre Infiltration innerhalb des Knochens zurückzuführen ist. Histologische Untersuchungen zeigen, dass dabei Knochengewebe durch angesammelte Entzündungszellen ersetzt werden. (Jimenez-Boj et al., 2007; McQueen & Ostendorf, 2006) Es wird zudem erläutert, dass diese entzündlichen, ossären Infiltrate mehr einer Osteitis oder einer Osteomyelitis ähneln, als einem echten Ödem (Jimenez-Boj et al., 2007).

Es ist zu beachten, dass eine Vielzahl von Ereignissen und Modulatoren an der Knochenresorption bei Parodontitis beteiligt sind. Der Resorptionsvorgang kann auf Zellebene, beispielsweise bei der Differenzierung von Präosteoklasten zu Osteoklasten aufgrund einer gesteigerten Expression des RANK-Liganden, aber auch bei der Sekretion von proteolytischen Enzymen oder beim Transport von H⁺ Ionen verändert werden. Zusammenfassend sind viele verschiedene Zelltypen und Signalkaskaden, mit zum Teil gegenseitigen Wechselwirkungen, an der Knochenresorption involviert. Dabei ist es schwierig die spezifische Rolle einer jeden einzelnen Komponente festzustellen. Um genaue Angaben über die Entstehungsmechanismen der ossären Hyperintensitäten zu ermöglichen, sind deshalb weitere Untersuchungen erforderlich. (Bruzzaniti & Baron, 2006; Elashiry et al., 2019)

7.2.2 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse der statistischen Analysen

7.2.2.1 Ergebnisse der linearen und volumetrischen Analysen ossärer Ödeme

Die Ergebnisse der statistischen Analyse dieser Studie zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Größe der ossären Veränderungen von der jeweils gemessenen Sondierungstiefe. Dieser Zusammenhang geht sowohl aus den messstellenspezifischen linearen als auch aus den

zahnbezogenen volumetrischen Analysen hervor. Die Studienresultate stimmen somit mit den Erkenntnissen mehrerer wissenschaftlicher Forschungsarbeiten überein, in denen gezeigt wird, dass die Aktivität einer parodontalen Entzündung positiv mit der jeweiligen Sondierungstiefe korreliert (Pradeep, Daisy, Hadge, Garg, & Thorat, 2009; Zhong, Slade, Beck, & Offenbacher, 2007). Die in Abschnitt 3 beschriebene Nullhypothese dieser Studie kann somit eindeutig abgelehnt werden. Es gibt eine eindeutige Korrelation zwischen klinisch erhobenen Befunden und den erhobenen MRT-Daten. Außerdem sind MRT-Aufnahmen in der Lage zusätzliche Informationen in Bezug auf den Schweregrad und das Ausmaß der Parodontalerkrankung zu liefern.

In Bezug auf die zahnspezifische Analyse zeigt die Volumengröße der ossären Ödeme eine stärkere Abhängigkeit von dem Sondierungsmittelwert der sechs Messstellen als von der maximalen Sondierungstiefe je Zahn. Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass die in Abschnitt 1.4.5 erläuterten Läsionstypen zur Pathogenese einer Parodontopathie simultan in einem Gebiss vorkommen können. So ist es möglich, dass direkt neben einem schwerdestruierten parodontalen Bereich ein gesundes Parodont vorliegt. (Hellwig et al., 2018) Sofern an einem Zahn beispielsweise nur eine der 6 Messstellen eine besonders hohe Sondierungstiefe aufweist, können demnach an den anderen Bereichen um den jeweiligen Zahn dennoch gesunde parodontale Verhältnisse vorliegen.

Interessanterweise sind in dieser Studie auch an Messstellen mit Sondierungstiefen von bis zu 3mm ossäre Pathologien zu erkennen, obwohl diese klinisch mit keinem progredienten Knochen- oder Attachmentverlust einhergehen (Chapple et al., 2018). Sowohl an Bereichen mit einer Sondierungstiefe von 2mm als auch an denen mit 3mm können ödematöse Knochenveränderungen festgestellt werden. Lediglich Messstellen mit einer Sondierungstiefe von 1mm sind frei von Hyperintensitäten im Bereich des Alveolarknochens.

Aus klinischer Sicht sprechen Sondierungswerte von ≤ 3 mm und einem positiven BOP-Wert für das Vorhandensein einer Entzündung im Bereich der Gingiva. Die Diagnose einer Gingivitis wird dabei gestellt, wenn an mindestens 10% der Messstellen mit Sondierungswerten von ≤ 3 mm eine Blutung auf Sondierung vorliegt. (Chapple et al., 2018) Die Gingivitis wird als Vorstufe einer Parodontitis betrachtet. Jede Parodontitis entsteht aus einer Gingivitis, aber nicht jede Gingivitis entwickelt sich weiter zur Parodontitis. Bezogen auf das beschriebene PSD-Modell (siehe Abschnitt 1.4.2), verursacht eine beginnende Dysbiose zunächst eine Entzündung im Bereich der Gingiva. Ein zunehmendes Ausmaß dieses mikrobiellen Ungleichgewichts führt schließlich zur Destruktion von parodontalem Gewebe. (Meyle & Chapple, 2015)

Unter der Annahme, dass die mit der MRT gezeigten intraossären Veränderungen präklinische Stadien eines späteren klinischen Bindungsverlustes darstellen, stimmen die Studienresultate der durchgeführten Subgruppenanalysen an Messstellen ohne Parodontitis (Sondierungstiefe bis höchstens 3mm) mit diesem Pathogenesemodell überein. Wie aus Abschnitt 6.5.5.1 zu entnehmen ist, zeigt sich eine signifikant größere ossäre Veränderung an Messstellen mit einem positiven BOP-Wert. Auch die durchgeführte Regressionsanalyse zeigt, dass ein 2,51-fach höhere Chance für die Entwicklung eines intraossären Ödems an Stellen mit einer Blutung auf Sondierung besteht (vergleiche Abschnitt 6.5.5.2).

Die Prognose eines parodontal geschädigten Zahnes sowie die Wahl einer korrekten Behandlungsmethode basieren hauptsächlich auf klinischen und röntgenologischen Befunden. Eine falsch eingeschätzte Prognose kann sowohl die Behandlungskosten als auch die Behandlungsdauer unnötig erhöhen. Obwohl klinische Parameter, wie die Sondierungstiefe, der Furkationsbefund oder der gemessene Knochenverlust die prognostische Beurteilung eines jeweiligen Zahnes erleichtern, ist es dennoch schwierig eine korrekte Vorhersage über die Entwicklung der Erkrankung zu treffen. (McGuire, 1991) Es ist weitgehend unbekannt in welcher Gewichtung die jeweiligen klinischen Befunde für die korrekte Prognose eines parodontal-geschädigten Zahnes zu bewerten sind. (Faggion, Petersilka, Lange, Gerss, & Flemmig, 2007) Basierend auf dieser prognostischen Beurteilung einer Parodontitis wird allerdings die Entscheidung darüber getroffen, ob der Erhalt eines parodontal geschädigten Zahnes möglich ist und somit eine Überführung in einen sicheren parodontalen Zustand erfolgen kann, oder ob der Zahn extrahiert werden muss. Mehrere Studien weisen auf die schlechte Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufes hin und zeigen, dass der Erhalt von „als hoffnungslos“ eingestuften Zähnen über mehrere Jahre hinweg möglich ist (Cecchi, Montevicchi, Gatto, & Trombelli, 2002; Schlagenhauf, 2013). Unter der Annahme, dass diese schlechte Vorhersagbarkeit zumindest teilweise auf den Mangel an Informationen über den Verlust der präklinischen Anhaftung zurückzuführen ist, könnte eine ergänzende MRT-Untersuchung von parodontal-betroffenen Zähnen einen nützlichen Beitrag zur Prognoseoptimierung liefern. Zusätzlich könnte sie auch die Entscheidung, ob der Erhalt eines jeweiligen Zahnes möglich ist und die Überführung in einen sicheren parodontalen Zustand erfolgen kann, beeinflussen und erleichtern.

7.2.3 Analyseergebnisse der Molaren mit vertikalen Knochendefekten

Hinsichtlich der Analyse von Molaren mit vertikalem Knochenabbau zeigt sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Volumen des vorhandenen Ödems und dem des vertikalen Knochendefekts ($\rho = 0,903$; $p < 0,0001$). Je größer das Volumen des Knochendefekts, desto mehr nimmt auch das Volumen des Ödems zu.

Vertikale Knochendefekte sind ein Zeichen für eine deutlich ausgeprägte und fortschreitende Parodontitis. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung kann sich ein zuvor horizontales Resorptionsmuster in eine vertikale Richtung verändern und letztendlich zum Zahnverlust führen. Eine Früherkennung dieser Art von Gewebeverlust ist daher von hoher klinischer Bedeutung. (Baljoon, Natto, Abanmy, & Bergstrom, 2005) Die derzeitige Methode zur Beurteilung von Knochenverlusten anhand radiologischer Aufnahmen führt tendenziell zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Ausmaßes und ist häufig mit Messfehlern verbunden (Kim, Benn, & Eickholz, 2002). Die Ergebnisse der Analyse in Abschnitt 6.4.2.2 zeigen, dass bei jeder der 10 ausgewerteten Molaren das Volumen des Ödems deutlich größer ist als das des vertikalen Knochendefektes. Als präklinisches Zeichen einer fortschreitenden Knochenresorption, könnte dieser zusätzliche Befund die Beurteilung von vertikalen Knochenverlusten verbessern und die tendenzielle Unterschätzung des tatsächlichen Ausmaßes verhindern.

Die Spearman-Rho-Korrelationsanalyse ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des Ödems und der mittleren ($p = 0,276$) beziehungsweise maximalen ($p = 0,87$) Sondierungstiefe. Dieses Resultat widerspricht anderen Studienergebnissen, in denen von einer positiven Korrelation zwischen der Sondierungstiefe und der Manifestation von vertikalen Knochendefekten berichtet wird (Baljoon et al., 2005; Panos N Papapanou & Wennström, 1990). Wie bereits beschrieben, kann dies allerdings durch die zu geringen Fallzahlen dieser Analyse erklärt werden (vergleiche Abschnitt 7.1.3).

7.3 Ausblick für die Zukunft

Die vorliegende Studie zeigt sehr deutlich, dass die MRT-Untersuchung von parodontal-erkrankten Zähnen entzündungsbedingte Veränderungen im Alveolarknochen darstellen kann. Die Visualisierung früher Stadien einer Knochenresorption ist ein vielversprechender Ansatz in der Diagnostik parodontaler Erkrankungen. In zukünftigen Forschungsarbeiten muss bewertet werden, ob dieser zusätzliche präklinische Befund auch zu einem Vorteil hinsichtlich der Patientenbehandlung führt. Es könnten sich neue Optionen für patientenindividuelle

Therapie- und Prognoseansätze ergeben. Ein Anwendungsbereich könnte beispielsweise die Überwachung verschiedener Behandlungsmethoden sowie die Verlaufsbeurteilung einer Parodontitis sein.

Entscheidend ist der Mehrwert der zusätzlichen diagnostischen Informationen, der durch die Magnetresonanztomografie gewonnen werden kann. Die MRT soll dabei als ergänzende Bildgebungstechnik zu Röntgenaufnahmen betrachtet werden.

Als Hauptnachteile der Magnetresonanztomografie, insbesondere bezogen auf das Anwendungsgebiet der Zahnmedizin, gelten die damit verbundenen hohen Kosten sowie die immer noch begrenzte Verfügbarkeit der Anlagen. Eine weitere Einschränkung ist die beeinträchtigte Bildqualität, die durch metallisches Zahnrestaurationsmaterial verursacht wird. Dentale Fremdkörper, wie ein Implantat oder eine Zahnspange, führen zu einer Inhomogenität des Magnetfeldes und dadurch zur Entstehung von Suszeptibilitätsartefakten. Chockattu et al. (Chockattu et al., 2018) zeigen, dass der Schweregrad eines Artefakts von vielen verschiedenen Faktoren, wie z.B. den verwendeten Sequenzparametern, abhängt. Auch die magnetischen Eigenschaften des Restaurationsmaterials beeinflussen das resultierende Ausmaß an Suszeptibilitätsartefakten. Diamagnetische Materialien, wie z.B. Silber oder Gold, sind demnach weniger magnetisierbar als ferromagnetische Materialien, wie z.B. Edelstahl. Es werden bereits einige Möglichkeiten diskutiert, mit denen das Ausmaß der Beeinflussung der Bildqualität durch metallische Artefakte reduziert werden kann. Die Verwendung von Spin-Echo basierten Sequenzen, die Verringerung der Schichtdicke sowie die Verwendung von RF-Pulsen mit größerer Bandbreite stellen nur eine Auswahl an angepassten Sequenzspezifitäten dar, die in diesem Zusammenhang aufgeführt werden (Hargreaves et al., 2011; Stradiotti, Curti, Castellazzi, & Zerbi, 2009). Auch die Verwendung von WARP-Sequenzen mit SEMAC- und VAT Techniken führen zu einer Minimierung der Signalstörung durch dentale Metalle (Ai et al., 2012; Probst et al., 2017).

In einer Studie aus dem Jahr 2011, in der erforscht wurde, inwiefern die MRT zur Kariesdiagnostik genutzt werden kann, wurde mit dem damaligen Unternehmen *Sirona Dental Systems GmbH* kooperiert (Geibel et al., 2015). Seit 2016 firmiert dieses Unternehmen als *Dentsply Sirona* und gilt als einer der größten Hersteller für dentale Bildgebungstechniken (Dentsply Sirona, 2020). Der an dieser Studie beteiligte Forscher, Volker Rasche, sprach Anfang 2011 davon, dass an einem MRT-Prototypen für zahnmedizinische Anwendungsbereiche gearbeitet wird. Als möglicher limitierender Faktor wurden jedoch auch hier die hohen Kosten, die mit dieser Bildgebungstechnik verbunden sind, angeführt. (Gesundheitsindustrie BW, 2011, February 01; Informationsdienst Wissenschaft & Ulm, 2011,

February 01) Die Frage wann, beziehungsweise ob solche Geräte entwickelt werden und verfügbar sein könnten, bleibt daher offen.

Die dentale MRT ist ein vielversprechendes Forschungsgebiet. Die Vorteile, welche die Magnetresonanztomografie hinsichtlich zahnmedizinischer Fragestellungen liefert, werden bereits in vielen Studien erläutert und unumstritten belegt. Gerade im Bereich der parodontalen Erkrankungen kann durch weiterführende Studien untersucht werden, inwiefern eine Integrierung der MRT in den zahnmedizinischen Alltag sinnvoll ist und ob daraus ein optimierender Beitrag zur bestmöglichen Patientenbehandlung entstehen kann.

8 Zusammenfassung

Die Parodontitis ist eine weit verbreitete Erkrankung und gilt zudem als eine der Hauptursachen für Zahnverlust. Die derzeitigen Methoden zur Diagnosestellung einer Parodontitis beruhen auf der Beurteilung der bereits eingetretenen parodontalen Gewebeerstörung. Sowohl die klinische Befunderhebung als auch die sich darauf stützende Prognosestellung sind allerdings mit deutlichen Einschränkungen verbunden.

Das Ziel dieser Studie besteht darin, die Bildgebungstechnik der Magnetresonanztomografie als Diagnostikum im Rahmen einer Parodontitis zu evaluieren. Insbesondere wird analysiert, inwiefern die eigentliche Krankheitsaktivität, die Entzündung des Zahnhalteapparates mit konsekutivem ossären Ödem dargestellt werden kann.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung werden in der Studie die MRT-Aufnahmen von 42 Patienten, bei denen eine Parodontitis diagnostiziert wurde, mit denen von 34 parodontal-gesunden Kontrollprobanden verglichen. Durch die Registrierung der „3D-STIR-Sequenz“ mit der „3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz“ ist es möglich Parodontitis-assoziierte Veränderungen im Bereich des Alveolarknochens zu identifizieren. Es zeigen sich deutlich erhöhte Signalintensitäten in bestimmten Bereichen perifokal um parodontal-geschädigte Zähne. Diese werden als präklinischer Attachmentverlust im Sinne eines ossären Ödems interpretiert. Die daraus abgeleiteten MRT-Daten werden mit den klinischen Patientenbefunden, der zuvor durchgeführten parodontalen Untersuchungen, korreliert.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen, dass die MRT-Daten mit mehreren klinisch erhobenen Parametern korrelieren. Sowohl die lineare Tiefe als auch das Volumen der intraossären Veränderungen steigen mit zunehmenden klinischen Sondierungstiefen. Die lineare Tiefe des ossären Ödems korreliert zudem signifikant mit einem positiven BOP-Wert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mithilfe einer Sequenzregistrierung aus der 3D-STIR-Sequenz und der 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz die MRT entzündungsbedingte Veränderungen im zahnstützenden Knochen darstellen kann, bevor diese klinisch oder mittels konventioneller Radiographie nachweisbar sind. Die Magnetresonanztomografie stellt somit eine Möglichkeit dar, um pathologische Knochenveränderungen zu detektieren, bevor diese zu einem irreversiblen Knochenabbau führen und liefert somit einen diagnostischen Mehrwert in Hinblick auf parodontale Erkrankungen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehungsmechanismen einer Parodontitis nach George Hajishengallis (Hajishengallis, 2015).....	17
Abbildung 2: 3 Tesla MRT Scanner (Elition, Philips Healthcare, Best, the Netherlands)	31
Abbildung 3: 16-Kanal-Kopf-Hals-Wirbelsäulen- Spule (Elition, Philips Healthcare, Best, the Netherlands)	31
Abbildung 4: MRT-Bildqualität - Likert-Kategorie V	34
Abbildung 5: Verschiedene Ebenen einer 3D-STIR-Sequenz mit platzierten ROI in definierten Bereichen des Alveolarknochens	35
Abbildung 6: 3D-STIR-Sequenzen eines gesunden Probanden und eines Patienten mit Parodontitis; axiale Ebene	36
Abbildung 7: Sequenzregistrierung zur anatomischen Übereinstimmung – oben: 3D-STIR-Sequenz, axiale Ebene; unten: 3D-FFE-T1-Black-Bone-Sequenz, axiale Ebene	37
Abbildung 8: Befehlsvorlage zur Sequenzregistrierung, Software Elastix (Elastix, 2020)	38
Abbildung 9: MITK Hauptfenster – Übersicht: die rot-gerahmten Rechtecke kennzeichnen die Funktionen „Data Manager“, „Quantification“, „Registration“ und „Segmentation“	39
Abbildung 10: Sequenzregistrierung - Blending Funktion	39
Abbildung 11: Segmentierung eines ossären Ödems an den registrierten Sequenzen 3D-STIR und 3D-FFE-T1-Black-Bone	42
Abbildung 12: Segmentierung eines vertikalen Knochendefekts und des dazugehörigen Ödems.....	44
Abbildung 13: Darstellung der angewendeten Methode zur linearen Vermessung eines ossären Ödems.....	45
Abbildung 14: Grafische Darstellung der ossären Signalintensitäten der Probanden mit und ohne Parodontitis; die Y-Achse zeigt die aSNR-Werte; die X-Achse zeigt die Zahl der Messung.....	52
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der aSNR-Werte der gesunden Knochenstruktur und der Knochenstruktur mit pathologischen Hyperintensitäten.....	53
Abbildung 16: Grafische Darstellung zur Ermittlung eines Grenzwertes zur Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Signalintensitäten im Alveolarknochen.....	54
Abbildung 17: Grafische Darstellung der ROC-Analyse	55

Abbildung 18: Grafische Darstellung des ossären Ödemvolumens in Abhängigkeit von der mittleren Sondierungstiefe je Zahn	58
Abbildung 19: Grafische Darstellung des prozentualen präklinischen Attachmentverlusts in Abhängigkeit von der klinisch befundeten Sondierungstiefe	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung der Parodontitis nach Papanou und Mitarbeitern (Panos N Papanou et al., 2018); max = maximal, pa = parodontal	11
Tabelle 2:	Gradeinteilung der Parodontitis nach Papanou und Mitarbeitern (Panos N Papanou et al., 2018); HbA1c = glykiertes Hämoglobin.....	12
Tabelle 3:	Spezifitäten der Sequenzen (3D-STIR, 3D-FFE-T1-Black-Bone); min = Minute, mm = Millimeter, ms = Millisekunde, mm ³ = Kubikmillimeter, pix = Pixel, Hz = Hertz	32
Tabelle 4:	Charakteristika der Studienpopulation in der parodontal-gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe des Patientenkollektivs (* mit Standardabweichung)	49
Tabelle 5:	Patienten mit Parodontitis - Analyse der Bildqualitäten, Einfluss von dentalen Restaurationen	51
Tabelle 6:	Analyse der Signalintensitäten der parodontal-gesunden Probanden und des Patientenkollektivs – Übersichtstabelle/Rahmenparameter	51
Tabelle 7:	Zahnbezogene volumetrische Analyse – Übersichtstabelle/Rahmenparameter	56
Tabelle 8:	Volumen der intraossären Veränderungen, abhängig von der mittleren klinischen Sondierungstiefe an sechs Stellen je Zahn; P-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	57
Tabelle 9:	Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen dem Volumen der intraossären Veränderungen und der mittleren beziehungsweise maximalen Taschentiefe; P-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman-Rho-Analyse; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert.....	58
Tabelle 10:	Binäre logistische Regressionsanalyse - Analyse des ossären Ödems (Manifestation versus keine Manifestation) als abhängige Variable; OR = Odds Ratio; CI= Konfidenzintervall, p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert.....	59
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik 1 - Volumenanalyse an Molaren mit vertikalen Knochendefekten.....	60
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik 2 - Volumenanalyse an Molaren mit vertikalen Knochendefekten.....	61
Tabelle 13:	Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen dem Volumen der ödematösen Veränderungen mit der mittleren beziehungsweise maximalen Taschentiefe sowie dem Volumen des vertikalen Knochendefekts; P-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert.....	61

Tabelle 14:	Messstellenspezifische lineare Analyse – Übersichtstabelle/ Rahmenparameter	62
Tabelle 15:	Größe der intraossären Veränderungen, abhängig von der Sondierungstiefe je Messstelle; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	63
Tabelle 16:	Größe der intraossären Veränderung, abhängig vom klinischen Attachmentverlust; Analyse der Sondierungstiefen > 3mm	63
Tabelle 17:	Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen der Größe der intraossären Veränderungen und der Sondierungstiefe, der Blutung auf Sondierung sowie dem Zahntypen; p-Werte und Korrelationskoeffizient ρ nach der Spearman-Rho-Analyse; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert.....	64
Tabelle 18:	Größe der intraossären Veränderungen, wie sie in der STIR-Sequenz an einzelnen Messstellen detektiert wurden, je nach Zahntyp; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	65
Tabelle 19:	Größe der intraossären Veränderungen, abhängig vom Krankheitsstadium (gesund versus krank - ≤ 3 mm versus > 3 mm; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	66
Tabelle 20:	Analyse der Größe der intraossären Veränderungen abhängig vom Vorhandensein (positiv) oder Fehlen (negativ) einer Blutung auf Sondierung; Analyse an Messstellen mit Sondierungstiefe < 4 mm; p-Werte ermittelt durch den Mann-Whitney-U-Test; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	66
Tabelle 21:	Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse unter Verwendung des ossären Ödems und der Sondierungstiefe (≤ 3 mm vs. > 3 mm) als abhängige Variable; OR: Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall; p-Werte mit statistischer Signifikanz sind fett markiert	67

Literaturverzeichnis

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I. und Dewhirst, F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*, 43 (2005), 5721-5732.
- Abdellatif, H. und Burt, B. An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *Journal of dental research*, 66 (1987), 13-18.
- Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., Gamonal, J. und Diaz, P. I. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*, 7 (2013), 1016-1025.
- Ai, T., Padua, A., Goerner, F., Nittka, M., Gugala, Z., Jadhav, S., Trelles, M., Johnson, R. F., Lindsey, R. W. und Li, X. SEMAC-VAT and MSVAT-SPACE sequence strategies for metal artifact reduction in 1.5 T magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology*, 47 (2012), 267-276.
- Al Shayeb, K. N. A., Turner, W. und Gillam, D. G. Periodontal probing: a review. *Primary dental journal*, 3 (2014), 25-29.
- Albandar, J. M. und Tinoco, E. M. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000*, 29 (2002), 153-176.
- Armitage, G. C. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 7 (1995), 39-53.
- Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4 (1999), 1-6.
- Armitage, G. C., Svanberg, G. K. und L oe, H. Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. *Journal of clinical periodontology*, 4 (1977), 173-190.
- Assaf, A. T., Zrnc, T. A., Remus, C. C., Khokale, A., Habermann, C. R., Schulze, D., Fiehler, J., Heiland, M., Sedlacik, J. und Friedrich, R. E. Early detection of pulp necrosis and dental vitality after traumatic dental injuries in children and adolescents by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43 (2015), 1088-1093.
- Atkinson, P., Spence, J., Aitchison, G. und Sykes, A. Mandibular bone in ageing sheep. *Journal of comparative pathology*, 92 (1982), 51-67.
- Atkinson, P. und Woodhead, C. Changes in human mandibular structure with age. *Archives of Oral Biology*, 13 (1968), 1453-IN1416.
- Badersten, A., Nilv aus, R. und Egelberg, J. Reproducibility of probing attachment level measurements. *Journal of clinical periodontology*, 11 (1984), 475-485.
- Bahekar, A. A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J. und Arora, R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American heart journal*, 154 (2007), 830-837.
- Baljoon, M., Natto, S., Abanmy, A. und Bergstrom, J. Smoking and vertical bone defects in a Saudi Arabian population. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 3 (2005), 173.
- Baraliakos, X., Hermann, K. A., Landewe, R., Listing, J., Golder, W., Brandt, J., Rudwaleit, M., Bollow, M., Sieper, J. und van der Heijde, D. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 (2005), 1141-1144.

- Baraliakos, X., Kleyer, A., Simon, D., Köhm, M., Ohrndorf, S. und Sewerin, P. Bildgebung bei der Psoriasisarthritis und Aspekte der röntgenologischen Progression. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79 (2020), 40-52.
- Baron, R. Molecular mechanisms of bone resorption by the osteoclast. *Anat Rec*, 224 (1989), 317-324. doi:10.1002/ar.1092240220
- Bekkering, S. und Torensma, R. Another look at the life of a neutrophil. *World Journal of Hematology*, 2 (2013), 44-58.
- Belibasakis, G. N. und Bostanci, N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*, 39 (2012), 239-248.
- Belting, C. M. A review of the epidemiology of periodontal diseases. *The Journal of periodontology*, 28 (1957), 37-45.
- Bjorn, H. Radiographic determination of periodontal bone destruction in epidemiological research. *Odontol Revy*, 17 (1996), 232-250.
- Black, A. D. Roentgenographic studies of tissues involved in chronic mouth infections. *Journal of the American Medical Association*, 71 (1918), 1279-1283.
- Black, G. V. *The Formation of Poisons by Micro-organisms: A Biological Study of the Germ Theory of Disease*: P. Blakiston, son & Company, (1884).
- Bonett, D. G. und Wright, T. A. Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations. *Psychometrika*, 65 (2000), 23-28.
- Bostanci, N. und Belibasakis, G. N. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS microbiology letters*, 333 (2012), 1-9.
- Boyle Jr, W. D., Via Jr, W. F. und McFall Jr, W. T. Radiographic analysis of alveolar crest height and age. *Journal of periodontology*, 44 (1973), 236-243.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S. und Lacey, D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423 (2003), 337-342.
- Bracher, A. K., Hofmann, C., Bornstedt, A., Boujraf, S., Hell, E., Ulrici, J., Spahr, A., Haller, B. und Rasche, V. Feasibility of ultra-short echo time (UTE) magnetic resonance imaging for identification of carious lesions. *Magnetic resonance in medicine*, 66 (2011), 538-545.
- Bruzzaniti, A. und Baron, R. Molecular regulation of osteoclast activity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 7 (2006), 123-139.
- Burns, E., Bachrach, G., Shapira, L. und Nussbaum, G. Cutting Edge: TLR2 is required for the innate response to *Porphyromonas gingivalis*: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption. *The Journal of Immunology*, 177 (2006), 8296-8300.
- Caton, J., Greenstein, G. und Polson, A. Depth of periodontal probe penetration related to clinical and histologic signs of gingival inflammation. *Journal of periodontology*, 52 (1981), 626-629.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M. und Tonetti, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89 (2018), S1-S8.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M. und Goldstein, M. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 (2018), S74-S84.

- Checchi, L., Montevecchi, M., Gatto, M. R. A. und Trombelli, L. Retrospective study of tooth loss in 92 treated periodontal patients. *Journal of clinical periodontology*, 29 (2002), 651-656.
- Cho, S. B., Baek, H. J., Ryu, K. H., Choi, B. H., Moon, J. I., Kim, T. B., Kim, S. K., Park, H. und Hwang, M. J. Clinical Feasibility of Zero TE Skull MRI in Patients with Head Trauma in Comparison with CT: A Single-Center Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 40 (2019), 109-115. doi:10.3174/ajnr.A5916
- Chockattu, S. J., Suryakant, D. B. und Thakur, S. Unwanted effects due to interactions between dental materials and magnetic resonance imaging: a review of the literature. *Restorative dentistry & endodontics*, 43 (2018).
- Clerehugh, V., Abdeia, R. und Hull, P. The effect of subgingival calculus on the validity of clinical probing measurements. *Journal of dentistry*, 24 (1996), 329-333.
- Clohisy, J. C., Roy, B. C., Biondo, C., Frazier, E., Willis, D., Teitelbaum, S. L. und Abu-Amer, Y. Direct inhibition of NF- κ B blocks bone erosion associated with inflammatory arthritis. *The Journal of Immunology*, 171 (2003), 5547-5553.
- Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press, (2013).
- Corey, L. A., Nance, W. E., Hofstede, P. und Schenkein, H. A. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *Journal of periodontology*, 64 (1993), 1205-1208.
- Darveau, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (2010), 481-490. doi:10.1038/nrmicro2337
- Delfaut, E. M., Beltran, J., Johnson, G., Rousseau, J., Marchandise, X. und Cotten, A. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics*, 19 (1999), 373-382.
- Delima, A. J. und Van Dyke, T. E. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31 (2003), 55-76.
- Dentsply Sirona. (2020). Über Dentsply Sirona Retrieved from <https://www.dentsplysirona.com/de-de/ueber-dentsply-sirona.html>, Stand: 2020, July 07
- Detterbeck, A., Hofmeister, M., Hofmann, E., Haddad, D., Weber, D., Hölzing, A., Zabler, S., Schmid, M., Hiller, K.-H. und Jakob, P. MRI vs. CT for orthodontic applications: comparison of two MRI protocols and three CT (multislice, cone-beam, industrial) technologies. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 77 (2016), 251-261.
- Diaz-Bone, R. und Künemund, H. *Einführung in die binäre logistische Regression*: Freie Univ. Berlin, Fachbereich Soziologie, (2003).
- Du, J., Carl, M., Bydder, M., Takahashi, A., Chung, C. B. und Bydder, G. M. Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone. *Journal of Magnetic Resonance*, 207 (2010), 304-311.
- Duterloo, H., Atkinson, P., Woodhead, C. und Strong, M. Bone density changes in the mandibular cortex of the rhesus monkey *Macaca mulatta*. *Archives of Oral Biology*, 19 (1974), 241-IN245.
- Elashiry, M., Meghil, M., Arce, R. und Cutler, C. W. From manual periodontal probing to digital 3-D imaging to endoscopic capillaroscopy: Recent advances in periodontal disease diagnosis. *Journal of periodontal research*, 54 (2019), 1-9.
- Elastix. (2020). Parameter file database. Retrieved from http://elastix.bigr.nl/wiki/index.php/Parameter_file_database, Stand: 2020, July 28
- Faggion, C. M., Jr., Petersilka, G., Lange, D. E., Gerss, J. und Flemmig, T. F. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34 (2007), 226-231. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01045.x
- Faller, H. Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall. *Die Rehabilitation*, 43 (2004), 174-178.

- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A. und Lang, A.-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*, 41 (2009), 1149-1160.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. und Buchner, A. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39 (2007), 175-191.
- Fortunati, V., Verhaart, R. F., Angeloni, F., Van Der Lugt, A., Niessen, W. J., Veenland, J. F., Paulides, M. M. und Van Walsum, T. Feasibility of multimodal deformable registration for head and neck tumor treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 90 (2014), 85-93.
- Foskey, M., Davis, B., Goyal, L., Chang, S., Chaney, E., Strehl, N., Tomei, S., Rosenman, J. und Joshi, S. Large deformation three-dimensional image registration in image-guided radiation therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 50 (2005), 5869.
- Frattoni, A., Orchard, P. J., Sobacchi, C., Giliani, S., Abinun, M., Mattsson, J. P., Keeling, D. J., Andersson, A.-K., Wallbrandt, P. und Zecca, L. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nature genetics*, 25 (2000), 343-346.
- Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Lavery, D. und Dietrich, T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis—a comprehensive review. *Journal of clinical periodontology*, 44 (2017), S94-S105.
- Frost, H. M. *Mathematical Elements of Lamellar Bone Remodeling*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 34 (1964), 315.
- Gaudino, C., Cosgarea, R., Heiland, S., Csernus, R., Beomonte Zobel, B., Pham, M., Kim, T. S., Bendszus, M. und Rohde, S. MR-Imaging of teeth and periodontal apparatus: an experimental study comparing high-resolution MRI with MDCT and CBCT. *Eur Radiol*, 21 (2011), 2575-2583. doi:10.1007/s00330-011-2209-0
- Gehron, R. P. The biochemistry of bone. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 18 (1989), 858.
- Geibel, M.-A., Schreiber, E., Bracher, A., Hell, E., Ulrici, J., Sailer, L., Ozpeynirci, Y. und Rasche, V. (2015). Assessment of apical periodontitis by MRI: a feasibility study. Paper presented at the RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.
- Gelb, B. D., Shi, G.-P., Chapman, H. A. und Desnick, R. J. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science*, 273 (1996), 1236-1238.
- Genco, R. J. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 67 (1996), 1041-1049.
- Gersing, A. S., Pfeiffer, D., Kopp, F. K., Schwaiger, B. J., Knebel, C., Haller, B., Noël, P. B., Settles, M., Rummeny, E. J. und Woertler, K. Evaluation of MR-derived CT-like images and simulated radiographs compared to conventional radiography in patients with benign and malignant bone tumors. *European radiology*, 29 (2019), 13-21.
- Gesundheitsindustrie BW. (2011, February 01). *Folgenreicher Ausflug in die Kariesdiagnostik* Retrieved from <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/fachbeitrag/pm/folgenreicher-ausflug-in-die-kariesdiagnostik>, Stand: 2020, November 26
- Graves, D. T. und Cochran, D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 74 (2003), 391-401.
- Gray, C. F., Redpath, T. W., Smith, F. W. und Staff, R. T. Advanced imaging: magnetic resonance imaging in implant dentistry: a review. *Clinical oral implants research*, 14 (2003), 18-27.

- Greenstein, G., Caton, J. und Polson, A. Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *Journal of periodontology*, 52 (1981), 420-425.
- Grodzki, D. M., Jakob, P. M. und Heismann, B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *Magnetic resonance in medicine*, 67 (2012), 510-518.
- Grossi, S. G., Genco, R., Machtet, E., Ho, A., Koch, G., Dunford, R., Zambon, J. und Hausmann, E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology*, 66 (1995), 23-29.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O. M. und Genco, R. J. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*, 65 (1994), 260-267.
- Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Janshipura, K. und Kent, R. L. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*, 64 (1993), 16-23.
- Hadjidakis, D. J. und Androulakis, I. I. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092 (2006), 385-396.
- Hajishengallis, G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35 (2014), 3-11.
- Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15 (2015), 30-44.
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P. und Curtis, M. A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*, 10 (2012), 717-725.
- Hajishengallis, G. und Lamont, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27 (2012), 409-419.
- Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, M. A., Hashim, A., Jotwani, R., Eskan, M. A., McIntosh, M. L., Alsam, A., Kirkwood, K. L. und Lambris, J. D. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*, 10 (2011), 497-506.
- Hamp, S. E., Nyman, S. und Lindhe, J. Periodontal treatment of multi rooted teeth. Results after 5 years. *Journal of clinical periodontology*, 2 (1975), 126-135.
- Han, X., Kawai, T., Eastcott, J. W. und Taubman, M. A. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *The Journal of Immunology*, 176 (2006), 625-631.
- Hargreaves, B. A., Worters, P. W., Pauly, K. B., Pauly, J. M., Koch, K. M. und Gold, G. E. Metal-induced artifacts in MRI. *American Journal of Roentgenology*, 197 (2011), 547-555.
- Hellwig, E., Schäfer, E., Klimek, J. und Attin, T. Einführung in die Zahnerhaltung (Vol. 7). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag (2018).
- Herulf, G. ON THE MARGINAL ALVEOLAR RIDGE IN STUDENTS: A Röntgenographic Study. *Acta genetica et statistica medica* (1951), 256-288.
- Herulf, G. On the marginal alveolar ridge in adults. *Svensk tandlakare tidskrift. Swedish dental journal*, 61 (1968), 675.
- Hetland, M. L., Ejbjerg, B., Hørslev-Petersen, K., Jacobsen, S., Vestergaard, A., Jurik, A. G., Stengaard-Pedersen, K., Junker, P., Lottenburger, T. und Hansen, I. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68 (2009), 384-390.
- Hienz, S. A., Paliwal, S. und Ivanovski, S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research*, 2015 (2015).
- Hövenner, J. B., Zwick, S., Leupold, J., Eisenbeiß, A. K., Scheifele, C., Schellenberger, F., Hennig, J., Elverfeldt, D. v. und Ludwig, U. Dental MRI: imaging of soft and solid

- components without ionizing radiation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36 (2012), 841-846.
- Hubálková, H., La Serna, P., Linetskiy, I. und Dostálová, T. j. Dental alloys and magnetic resonance imaging. *International dental journal*, 56 (2006), 135-141.
- Informationsdienst Wissenschaft und Ulm, U. (2011, February 01). Realistische Perspektive: MRT in der Kariesdiagnostik Retrieved from <https://idw-online.de/de/news407006>, Stand: 2020, November 26
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J. und Abdelalim, A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet*, 392 (2018), 1789-1858.
- Jenkins, W. M. und Papapanou, P. N. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontol 2000*, 26 (2001), 16-32. doi:10.1034/j.1600-0757.2001.2260102.x
- Jimenez-Boj, E., Nöbauer-Huhmann, I., Hanslik-Schnabel, B., Dorotka, R., Wanivenhaus, A. H., Kainberger, F., Trattnig, S., Axmann, R., Tsuji, W. und Hermann, S. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 56 (2007), 1118-1124.
- Jin, Q., Cirelli, J. A., Park, C. H., Sugai, J. V., Taba Jr, M., Kostenuik, P. J. und Giannobile, W. V. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *Journal of periodontology*, 78 (2007), 1300-1308.
- Johnson, B. D., Mulligan, K., Asuman Kiyak, H. und Marder, M. Aging or Disease? Periodontal Changes and Treatment Considerations in the Older Dental Patient 1. *Gerodontology*, 8 (1989), 109-118.
- Jonasson, G., Skoglund, I. und Rythén, M. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects. *Archives of Oral Biology*, 96 (2018), 195-200.
- Jones, S., Carley, S. und Harrison, M. An introduction to power and sample size estimation. *Emergency medicine journal: EMJ*, 20 (2003), 453.
- Jordan, R. A., Bodechtel, C., Hertrampf, K., Hoffmann, T., Kocher, T., Nitschke, I., Schiffner, U., Stark, H., Zimmer, S. und Micheelis, W. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V)–rationale, design, and methods. *BMC oral health*, 14 (2014), 161.
- Jusko, M., Potempa, J., Karim, A. Y., Ksiazek, M., Riesbeck, K., Garred, P., Eick, S. und Blom, A. M. A metalloproteinase karilysin present in the majority of *Tannerella forsythia* isolates inhibits all pathways of the complement system. *The Journal of Immunology*, 188 (2012), 2338-2349.
- Kamada, N., Seo, S.-U., Chen, G. Y. und Núñez, G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13 (2013), 321-335.
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L. und Marcenes, W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *Journal of dental research*, 93 (2014), 1045-1053. doi:10.1177/0022034514552491
- Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihira, S., Seki, M., Karimbux, N. Y., Goncalves, R. B., Valverde, P., Dibart, S. und Li, Y.-P. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *The American journal of pathology*, 169 (2006), 987-998.

- Kim, T.-S., Benn, D. K. und Eickholz, P. Accuracy of computer-assisted radiographic measurement of interproximal bone loss in vertical bone defects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94 (2002), 379-387.
- Kimmel, D. B. und Jee, W. S. A quantitative histologic analysis of the growing long bone metaphysis. *Calcified Tissue International*, 32 (1980), 113-122.
- Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M. A. und Pluim, J. P. Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE transactions on medical imaging*, 29 (2009), 196-205.
- Klupp, E., Cervantes, B., Sollmann, N., Treibel, F., Weidlich, D., Baum, T., Rummeny, E. J., Zimmer, C., Kirschke, J. S. und Karampinos, D. C. Improved brachial plexus visualization using an adiabatic iMSDE-prepared STIR 3D TSE. *Clinical neuroradiology*, 29 (2019), 631-638.
- Kornak, U., Kasper, D., Bösl, M. R., Kaiser, E., Schweizer, M., Schulz, A., Friedrich, W., Dellling, G. und Jentsch, T. J. Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell*, 104 (2001), 205-215.
- Kornman, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology*, 79 (2008), 1560-1568.
- Kress, B., Buhl, Y., Anders, L., Stippich, C., Palm, F., Bahren, W. und Sartor, K. Quantitative analysis of MRI signal intensity as a tool for evaluating tooth pulp vitality. *Dentomaxillofacial Radiology*, 33 (2004), 241-244.
- Kutschmann, M., Bender, R., Grouven, U. und Berg, G. Aspects of sample size determination and power calculation illustrated on examples from rehabilitation research. *Rehabilitation (Stuttg)*, 45 (2006), 377-384. doi:10.1055/s-2006-940113
- Laine, M. L., Crielaard, W. und Loos, B. G. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*, 58 (2012), 37-68.
- Lamont, R. J., Koo, H. und Hajishengallis, G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16 (2018), 745-759.
- Landzberg, M., Doering, H., Aboodi, G., Tenenbaum, H. und Glogauer, M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research*, 50 (2015), 330-336.
- Lang, N. P. und Hill, R. W. Radiographs in periodontics. *Journal of clinical periodontology*, 4 (1977), 16-28.
- Leibfarth, S., Mönnich, D., Welz, S., Siegel, C., Schwenzer, N., Schmidt, H., Zips, D. und Thorwarth, D. A strategy for multimodal deformable image registration to integrate PET/MR into radiotherapy treatment planning. *Acta oncologica*, 52 (2013), 1353-1359.
- Leira, Y., Iglesias-Rey, R., Gomez-Lado, N., Aguiar, P., Sobrino, T., D'Aiuto, F., Castillo, J., Blanco, J. und Campos, F. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats. *Odontology*, 108 (2020), 202-212. doi:10.1007/s10266-019-00461-3
- Lerner, U. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of dental research*, 85 (2006), 596-607.
- Li, X., Morgan, P. S., Ashburner, J., Smith, J. und Rorden, C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *Journal of neuroscience methods*, 264 (2016), 47-56.
- Liang, S., Krauss, J. L., Domon, H., McIntosh, M. L., Hosur, K. B., Qu, H., Li, F., Tzekou, A., Lambris, J. D. und Hajishengallis, G. The C5a receptor impairs IL-12-dependent clearance of *Porphyromonas gingivalis* and is required for induction of periodontal bone loss. *The Journal of Immunology*, 186 (2011), 869-877.
- Lindhe, J., Hamp, S. E. und Løe, H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs: A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. *Journal of periodontal research*, 10 (1975), 243-255.

- Lindhe, J., Lang, N. P. und Karring, T. Clinical periodontology and implant dentistry (Vol. 4): Blackwell Munksgaard Copenhagen, (2003).
- Listgarten, M. Periodontal probing: what does it mean? *Journal of clinical periodontology*, 7 (1980), 165-176.
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H. und Morrison, E. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of clinical periodontology*, 13 (1986), 431-440.
- Loesche, W. J. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiological reviews*, 50 (1986), 353.
- Maekawa, T., Krauss, J. L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Hashim, A., Hoch, S., Curtis, M. A. und Nussbaum, G. *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell host & microbe*, 15 (2014), 768-778.
- Manfredini, D. und Guarda-Nardini, L. Agreement between Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders and magnetic resonance diagnoses of temporomandibular disc displacement in a patient population. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37 (2008), 612-616.
- Manson, J. und Lucas, R. A microradiographic study of age changes in the human mandible. *Archives of Oral Biology*, 7 (1962), 761-IN714.
- Massey Jr, F. J. The Kolmogorov-Smirnov test for goodness of fit. *Journal of the American statistical Association*, 46 (1951), 68-78.
- Masthoff, M., Gerwing, M., Masthoff, M., Timme, M., Kleinheinz, J., Berninger, M., Heindel, W., Wildgruber, M. und Schulke, C. Dental Imaging - A basic guide for the radiologist. *Rofo*, 191 (2019), 192-198. doi:10.1055/a-0636-4129
- McGonagle, D., Gibbon, W., O'Connor, P., Green, M., Pease, C. und Emery, P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 41 (1998), 694-700.
- McGuire, M. K. Prognosis versus actual outcome: a long-term survey of 100 treated periodontal patients under maintenance care. *Journal of periodontology*, 62 (1991), 51-58.
- McKnight, P. E. und Najab, J. Mann-Whitney U Test. *The Corsini encyclopedia of psychology* (2010), 1-1.
- McQueen, F. M. und Ostendorf, B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis research & therapy*, 8 (2006), 1-5.
- Mehrabian, H., Richmond, L., Lu, Y. und Martel, A. L. Deformable registration for longitudinal breast MRI screening. *Journal of Digital Imaging*, 31 (2018), 718-726.
- Meyle, J. und Chapple, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69 (2015), 7-17.
- Michalowicz, B., Aeppl, D., Kuba, R., Bereuter, J., Conry, J., Segal, N., Bouchard Jr, T. und Pihlstrom, B. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *Journal of dental research*, 70 (1991), 1431-1435.
- Mildenberger, P., Eichelberg, M. und Martin, E. Introduction to the DICOM standard. *European radiology*, 12 (2002), 920-927.
- Miller, T., Randolph Jr, D. A., Staron, R. B., Feldman, F. und Cushin, S. Fat-suppressed MRI of musculoskeletal infection: fast T2-weighted techniques versus gadolinium-enhanced T1-weighted images. *Skeletal radiology*, 26 (1997), 654-658.
- Miller, W. (1890). *Microorganisms of the Human Mouth Philadelphia: SS White Dental Mfg. In: Co.*

- Močnik, D., Ibragimov, B., Xing, L., Strojjan, P., Likar, B., Pernuš, F. und Vrtovec, T. Segmentation of parotid glands from registered CT and MR images. *Physica Medica*, 52 (2018), 33-41.
- Moreira, C. A., Dempster, D. W. und Baron, R. (2019). Anatomy and Ultrastructure of Bone—Histogenesis, Growth and Remodeling. In *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.
- Moutsopoulos, N. M., Konkel, J., Sarmadi, M., Eskan, M. A., Wild, T., Dutzan, N., Abusleme, L., Zenobia, C., Hosur, K. B. und Abe, T. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17–driven inflammatory bone loss. *Science translational medicine*, 6 (2014), 229ra240-229ra240.
- Müller, R.-D., Hirche, H., Voss, M., Buddenbrock, B. und Gocke, V. J. P. (1995). ROC-analyse zur Bildnachverarbeitung digitaler Thoraxaufnahmen. Paper presented at the RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.
- Mundgesundheitsstudie, F. D. Kurzfassung. Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung, 1 (2016), 6-8.
- Nagasawa, T., Kiji, M., Yashiro, R., Hormdee, D., Lu, H., Kunze, M., Suda, T., Koshy, G., Kobayashi, H. und Oda, S. Roles of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000, 43 (2007), 65-84.
- Newbould, R. D., Bishop, C. A., Janiczek, R. L., Parkinson, C. und Hughes, F. J. T2 relaxation mapping MRI of healthy and inflamed gingival tissue. *Dentomaxillofac Radiol*, 46 (2017), 20160295. doi:10.1259/dmfr.20160295
- Newman, M. G. Anaerobic oral and dental infection. *Reviews of infectious diseases*, 6 (1984), S107-S114.
- Norderyd, O. M., Grossi, S. G., Machtei, E. E., Zambon, J. J., Hausmann, E., Dunford, R. G. und Genco, R. J. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *Journal of periodontology*, 64 (1993), 957-962.
- Nordstokke, D. W. und Zumbo, B. D. A new nonparametric Levene test for equal variances. *Psicologica*, 31 (2010), 401-430.
- Nunn, M. E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000, 32 (2003), 11-23.
- Oates, T. und Cochran, D. Bone cell interactions and regulation by inflammatory mediators. *Current opinion in periodontology*, 3 (1996), 34-44.
- Orth, R. H., O'Brien-Simpson, N., Dashper, S. und Reynolds, E. Synergistic virulence of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in a murine periodontitis model. *Molecular oral microbiology*, 26 (2011), 229-240.
- Østergaard, M. und Boesen, M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med*, 124 (2019), 1128-1141. doi:10.1007/s11547-019-01014-y
- Page, R. C. und Schroeder, H. E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34 (1976), 235-249.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V. und Graziani, F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89 (2018), S173-S182.
- Papapanou, P. N. und Susin, C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol* 2000, 75 (2017), 45-51. doi:10.1111/prd.12200
- Papapanou, P. N. und Wennström, J. L. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression Clinical characteristics of subjects with pronounced and minimal disease development. *Journal of clinical periodontology*, 17 (1990), 78-84.

- Pape, H.-C., Kurtz, A. und Silbernagl, S. Physiologie: Georg Thieme Verlag, (2018).
- Pasler, F. A. Zahnärztliche Radiologie: Georg Thieme Verlag, (2008).
- Patel, K., Chavda, S., Violaris, N. und Pahor, A. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *The Journal of Laryngology & Otology*, 110 (1996), 649-651.
- Pennec, X., Cachier, P. und Ayache, N. Tracking brain deformations in time sequences of 3D US images. *Pattern Recognition Letters*, 24 (2003), 801-813.
- Periodontitis, O. American Academy of Periodontology Task Force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*, 86 (2015), 835-838.
- Petersen, P. E. und Ogawa, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*, 60 (2012), 15-39.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S. und Johnson, N. W. Periodontal diseases. *The lancet*, 366 (2005), 1809-1820.
- Pillay, J., Den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L. M., De Boer, R. J., Borghans, J. A., Tesselaar, K. und Koenderman, L. In vivo labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116 (2010), 625-627.
- Popadiak, K., Potempa, J., Riesbeck, K. und Blom, A. M. Biphasic effect of gingipains from *Porphyromonas gingivalis* on the human complement system. *The Journal of Immunology*, 178 (2007), 7242-7250.
- Potempa, M., Potempa, J., Kantyka, T., Nguyen, K.-A., Wawrzonek, K., Manandhar, S. P., Popadiak, K., Riesbeck, K., Eick, S. und Blom, A. M. Interpain A, a cysteine proteinase from *Prevotella intermedia*, inhibits complement by degrading complement factor C3. *PLoS Pathog*, 5 (2009), e1000316.
- Powell, K., Atkinson, P. und Woodhead, C. (1972). COMPARISON OF MANDIBULAR CORTEX IN DIFFERENT SPECIES. Paper presented at the Journal of dental research.
- Pradeep, A. R., Daisy, H., Hadge, P., Garg, G. und Thorat, M. Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*, 80 (2009), 1454-1461.
doi:10.1902/jop.2009.090117
- Pretzl, B., Sälzer, S., Ehmke, B., Schlagenhauf, U., Dannewitz, B., Dommisch, H., Eickholz, P. und Jockel-Schneider, Y. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy—a consensus report. *Clinical oral investigations*, 23 (2019), 3073-3085.
- Probst, M., Richter, V., Weitz, J., Kirschke, J. S., Ganter, C., Troeltzsch, M., Nittka, M., Cornelius, C.-P., Zimmer, C. und Probst, F. A. Magnetic resonance imaging of the inferior alveolar nerve with special regard to metal artifact reduction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45 (2017), 558-569.
- Raggatt, L. J. und Partridge, N. C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, 285 (2010), 25103-25108.
- Raut, A., Huryn, J., Pollack, A. und Zlotolow, I. Unusual gingival presentation of post-transplantation lymphoproliferative disorder: a case report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90 (2000), 436-441.
- Ritter, F., Boskamp, T., Homeyer, A., Laue, H., Schwier, M., Link, F. und Peitgen, H.-O. Medical image analysis. *IEEE pulse*, 2 (2011), 60-70.
- Rohlfing, T., Maurer, C. R., Bluemke, D. A. und Jacobs, M. A. Volume-preserving nonrigid registration of MR breast images using free-form deformation with an

- incompressibility constraint. *IEEE transactions on medical imaging*, 22 (2003), 730-741.
- Rorden, C. (2007). Mricron [computer software]. In.
- Rosier, B. T., De Jager, M., Zaura, E. und Krom, B. P. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4 (2014). doi:10.3389/fcimb.2014.00092
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O. und Hawkes, D. J. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE transactions on medical imaging*, 18 (1999), 712-721.
- Ruetters, M., Juerchott, A., El Sayed, N., Heiland, S., Bendszus, M. und Kim, T. S. Dental magnetic resonance imaging for periodontal indication - a new approach of imaging residual periodontal bone support. *Acta Odontol Scand*, 77 (2019), 49-54. doi:10.1080/00016357.2018.1499959
- Rungelrath, V., Kobayashi, S. D. und DeLeo, F. R. Neutrophils in innate immunity and systems biology-level approaches. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 12 (2020), e1458.
- Ryder, M. I. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontology 2000*, 53 (2010), 124-137.
- Saffar, J. L., Lasfargues, J. J. und Cherruau, M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*, 13 (1997), 76-90.
- Sakir, M. und Ercalik Yalcinkaya, S. Associations between Periapical Health of Maxillary Molars and Mucosal Thickening of Maxillary Sinuses in Cone-beam Computed Tomographic Images: A Retrospective Study. *J Endod*, 46 (2020), 397-403. doi:10.1016/j.joen.2019.12.004
- Sanz-Sánchez, I., Montero, E., Citterio, F., Romano, F., Molina, A. und Aimetti, M. Efficacy of access flap procedures compared to subgingival debridement in the treatment of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology* (2020).
- Schara, R., Sersa, I. und Skaleric, U. T 1 relaxation time and magnetic resonance imaging of inflamed gingival tissue. *Dentomaxillofacial Radiology*, 38 (2009), 216-223.
- Schei, O., Waerhaug, J., Lovdal, A. und Arno, A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of periodontology*, 30 (1959), 7-16.
- Schlagenhauf, U. Parodontal hoffnungslose Zähne—stimmen die alten Konzepte noch. *Dtsch Zahnärztl* (2013), 405-410.
- Schlesinger, P. H., Blair, H. C., Teitelbaum, S. L. und Edwards, J. C. Characterization of the osteoclast ruffled border chloride channel and its role in bone resorption. *J Biol Chem*, 272 (1997), 18636-18643. doi:10.1074/jbc.272.30.18636
- Schroeder, W., Ng, L. und Cates, J. *The ITK software guide*. (2003).
- Schulz, A. und Komak, U. Osteopetrose-aktuelle Diagnostik und Therapie. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*, 15 (2008), 174-182.
- Schwenzer, N. und Ehrenfeld, M. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*: Georg Thieme Verlag, (2010).
- Sempere, G. J., Martinez Sanjuan, V., Medina Chulia, E., Benages, A., Tome Toyosato, A., Canelles, P., Bulto, A., Quiles, F., Puchades, I. und Cuquerella, J. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology*, 184 (2005), 1829-1835.
- Settem, R. P., El-Hassan, A. T., Honma, K., Stafford, G. P. und Sharma, A. *Fusobacterium nucleatum* and *Tannerella forsythia* induce synergistic alveolar bone loss in a mouse periodontitis model. *Infection and immunity*, 80 (2012), 2436-2443.
- Shamonin, D. P., Bron, E. E., Lelieveldt, B. P., Smits, M., Klein, S. und Staring, M. Fast parallel image registration on CPU and GPU for diagnostic classification of Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroinformatics*, 7 (2014), 50.

- Sima, C. und Glogauer, M. Neutrophil dysfunction and host susceptibility to periodontal inflammation: current state of knowledge. *Current Oral Health Reports*, 1 (2014), 95-103.
- Slots, J. Subgingival microflora and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 6 (1979), 351-382.
- Slots, J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontology 2000*, 62 (2013), 7-19.
- Slots, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*, 75 (2017), 7-23. doi:10.1111/prd.12221
- Socransky, S. Microbiology of periodontal disease—present status and future considerations. *Journal of periodontology*, 48 (1977), 497-504.
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C. und Kent Jr, R. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25 (1998), 134-144.
- Sodek, J. und Mckee, M. D. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*, 24 (2000), 99-126.
- Stabholz, A., Soskolne, W. A. und Shapira, L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53 (2010), 138-153.
- Stradiotti, P., Curti, A., Castellazzi, G. und Zerbi, A. Metal-related artifacts in instrumented spine. Techniques for reducing artifacts in CT and MRI: state of the art. *European Spine Journal*, 18 (2009), 102-108.
- Summers, C., Rankin, S. M., Condliffe, A. M., Singh, N., Peters, A. M. und Chilvers, E. R. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in immunology*, 31 (2010), 318-324.
- Tanner, A. C., Kent Jr, R., Kanasi, E., Lu, S. C., Paster, B. J., Sonis, S. T., Murray, L. A. und Van Dyke, T. E. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Journal of clinical periodontology*, 34 (2007), 917-930.
- Taubman, M. A., Valverde, P., Han, X. und Kawai, T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 76 (2005), 2033-2041.
- Teitelbaum, S. L. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289 (2000), 1504-1508.
- Teitelbaum, S. L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *The American journal of pathology*, 170 (2007), 427-435.
- Teles, R., Sakellari, D., Teles, F., Konstantinidis, A., Kent, R., Socransky, S. und Haffajee, A. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *Journal of periodontology*, 81 (2010), 89-98.
- Teti, A., Blair, H., Teitelbaum, S., Kahn, A., Koziol, C., Konsek, J., Zambonin-Zallone, A. und Schlesinger, P. Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *The Journal of clinical investigation*, 83 (1989), 227-233.
- Theilade, E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 13 (1986), 905-911.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H. und Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89 (2018), S159-S172.
- Trotter, M., Broman, G. E. und Peterson, R. R. Densities of bones of white and negro skeletons. *JBJS*, 42 (1960), 50-58.
- Tymofiyeva, O., Rottner, K., Gareis, D., Boldt, J., Schmid, F., Lopez, M., Richter, E. J. und Jakob, P. In vivo MRI-based dental impression using an intraoral RF receiver coil. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering: An Educational Journal*, 33 (2008), 244-251.
- van der Velden, U. Influence of periodontal health on probing depth and bleeding tendency. *J Clin Periodontol*, 7 (1980), 129-139. doi:10.1111/j.1600-051x.1980.tb01956.x

- Vandenbroucke, J. P., Von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., Poole, C., Schlesselman, J. J., Egger, M. und Initiative, S. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*, 4 (2007), e297.
- Vernal, R., Dutzan, N., Hernández, M., Chandía, S., Puente, J., León, R., García, L., Valle, I. D., Silva, A. und Gamonal, J. High expression levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4+ T lymphocytes. *Journal of periodontology*, 77 (2006), 1772-1780.
- Weiger, M., Pruessmann, K. P., Bracher, A. K., Köhler, S., Lehmann, V., Wolfram, U., Hennel, F. und Rasche, V. High-resolution ZTE imaging of human teeth. *NMR in Biomedicine*, 25 (2012), 1144-1151.
- Windisch, S. I., Jung, R. E., Sailer, I., Studer, S. P., Ender, A. und Hämmerle, C. H. A new optical method to evaluate three-dimensional volume changes of alveolar contours: a methodological in vitro study. *Clinical oral implants research*, 18 (2007), 545-551.
- Wolf, I., Vetter, M., Wegner, I., Nolden, M., Bottger, T., Hastenteufel, M., Schobinger, M., Kunert, T. und Meinzer, H.-P. (2004). The medical imaging interaction toolkit (MITK): a toolkit facilitating the creation of interactive software by extending VTK and ITK. Paper presented at the Medical Imaging 2004: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display.
- Zhang, X., Li, Y., Ge, Z., Zhao, H., Miao, L. und Pan, Y. The dimension and morphology of alveolar bone at maxillary anterior teeth in periodontitis: a retrospective analysis-using CBCT. *Int J Oral Sci*, 12 (2020), 4. doi:10.1038/s41368-019-0071-0
- Zhong, Y., Slade, G. D., Beck, J. D. und Offenbacher, S. Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *J Clin Periodontol*, 34 (2007), 285-293. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01057.x

Anhang A (Patienteninformation und Einwilligungserklärung)

Abt. für Neuroradiologie - Klinikum rechts der Isar - 81664 München



Patienteninformation zur wissenschaftlichen Studie MRT Bildgebung zur Detektion und Verlaufsbeurteilung parodontaler Erkrankungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir möchten Sie bitten, an der wissenschaftlichen Untersuchung, „MRT Bildgebung zur Detektion und Verlaufsbeurteilung parodontaler Erkrankungen“ teilzunehmen.

Erkrankungen des Zahnhalteapparates können zu einem frühzeitigen Zahnverlust führen. Es gibt viele mögliche Ursachen für diese Erkrankung, welche meist nicht eindeutig identifiziert werden können. Bislang wird eine Parodontitis mittels klinischer Tests sowie mit Zahnrontgenaufnahmen diagnostiziert. Dabei wird der Knochenabbau der Kiefer gemessen, was einem Spätstadium der Erkrankung entspricht.

Die Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München entwickeln und optimieren im Rahmen von wissenschaftlichen Studien Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Sequenzen zur Darstellung der Struktur der verschiedenen Bestandteile des Zahnhalteapparats und der nervalen Strukturen der Kiefer (Knochen, kollagene Fasern, Pulpa) sowie deren pathologischen Veränderungen. Diese sollen bei Ihrer MRT-Untersuchung angewendet werden. Ziel ist es - mit Hilfe dieser MRT-Sequenzen - gesunde von krankhaft veränderten Hart- und Weichgewebsstrukturen des Zahnhalteapparats zu unterscheiden und in ihrer genauen Anatomie und ihrer Pathophysiologie darzustellen. Ferner wird angestrebt Frühstadien einer Parodontitis mittel MRT zu erfassen sowie Therapieerfolge darzustellen. In der MRT werden keine Röntgenstrahlen eingesetzt. Der zeitliche Aufwand für die Untersuchungen beträgt ca. 30 Minuten. Ein separater Informations- und Aufklärungsbogen über die MRT-Untersuchung liegt dieser Patienteninformation bei. Diesen Informations- und Aufklärungsbogen wird ein Arzt mit Ihnen durchsprechen. In dieser Studie werden keine risikobehafteten Untersuchungen durchgeführt, es handelt sich um eine wissenschaftliche Studie zu Forschungszwecken. Es kann jedoch sein, dass im Rahmen dieser Untersuchung Auffälligkeiten bzw. Zufallsbefunde erhoben werden (z.B. Tumoren der Kiefer bzw. der Speicheldrüsen, diese stellen ca. 3-5% der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich dar und sind in 2/3 der Fälle gutartig), die weitere diagnostische Untersuchungen und / oder eine Behandlung notwendig machen. Die Erhebung von solchen Zufallsbefunden ist insgesamt sehr selten, bietet dann jedoch die Möglichkeit der Therapie dieser Veränderungen in einem frühen Stadium. Bitte setzen Sie sich im Vorfeld der Studie mit dieser Situation auseinander und klären Sie Fragen im Gespräch mit dem Studienleiter. Unsere Vorgehensweise bei Zufallsbefunden orientiert sich an Richtlinien, die von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar veröffentlicht wurden. Die Richtlinien sehen vor, dass Sie mit der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, dass Ihnen diese Zufallsbefunde in jedem Fall mitgeteilt werden und zu diesem Zweck die Pseudonymisierung aufgehoben wird (Wiederherstellung des Personenbezugs).

Klinikum rechts der Isar Anstalt
des öffentlichen Rechts

Abteilung für Diagnostische und
Interventionelle Neuroradiologie
Univ.-Prof. Dr. Claus Zimmer

Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: claus.zimmer@tum.de
Tel: (089) 41 40 - 4851
Fax: (089) 41 40 - 4887
www.neurokopfzentrum.med.tum.de/
neuroradiologie

Oberärzte
Dr. Tobias Boeckh-Behrens
Dr. Komella Kreiser
PD Dr. Jan S. Kirschke
Dr. Benjamin Friedrich
PD Dr. Nina Lummel
Dr. Christian Maegerlein

Forschung
Dr. Afra Wohlschläger
PD Dr. Christine Preibisch

Sekretariat
Sigrid Matussek (089) 4140 - 4851

Kontakt
Anmeldung: (089) 4140 - 4652
Dienstarzt: (089) 4140 - 5656
(Notfälle/Befundauskunft)
MRT/CT: (089) 4140 - 7803
Angio: (089) 4140 - 7833
Forschung: (089) 4140 - 7866

Rufbereitschaft: 0173 5953807
(cerebro-vasculäre Notfälle u.a.)

Vorstand:
Prof. Dr. Markus Schwaiger
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)
Markus Zender
(Kaufmännischer Direktor)
Robert Jeske
(Pflegedirektor)
Prof. Dr. Peter
Henningsen (Dekan)

Bankverbindung:
Bayer. Landesbank Girozentrale
Kto-Nr. 20 272
BLZ 700 500 00

BIC: BYLADE33
IBAN: DE82 7005 0000 0000 0202 72
UST-IdNr. DE 129 52 3996

Ein individueller Verzicht auf solch eine Befundmitteilung ist nicht möglich. Die Entdeckung eines Zufallsbefundes kann eine weitere Diagnostik möglich machen. Daher ist die Studienteilnahme an die Voraussetzung gebunden, dass bei Ihnen ein ausreichender Krankenversicherungsschutz besteht. Zudem ist die Einwilligung zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde ärztliche Kollegen im Falle eines relevanten Zufallsbefundes Voraussetzung. Bitte beachten Sie auch versicherungsrechtliche Konsequenzen aus Zufallsbefunden, insbesondere gegebenenfalls die Mitteilungspflicht gegenüber privaten Krankenversicherungen oder Lebensversicherungen.

Die Teilnahme an dieser Studie beruht auf freiwilliger Basis. Es erfolgt keine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an dieser Studie. Im Falle einer Teilnahme an dieser Studie können Sie Ihre Zustimmung ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen. Falls Sie sich dafür entscheiden, die Studie abzubrechen, entstehen Ihnen daraus keine Nachteile. Bei Veröffentlichung von MRT-Bildern im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation werden nur Ausschnitte dargestellt, sodass eine Identifikation über den Zahnstatus oder die Topographie der Nasennebenhöhlen nicht möglich ist.

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere MRT-Bilder über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere MRT-Bilder, über mich erhoben und auf elektronischen Datenträgern in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a. An institutsinterne Mitarbeiter und deren wissenschaftliche Kooperationspartner zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung
 - b. zur Publikation in wissenschaftlichen Fachjournalen
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

In dieser Studie sind Frau Dr. Monika Probst und Herr Egon Burian (Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Tel. 089 4140 7639) für die Datenverarbeitung verantwortlich.

Ihre Daten werden ausschließlich im Rahmen dieser Studie verwendet. Dazu gehören personenidentifizierende Daten wie Name, Anschrift und sensible personenbezogene Gesundheitsdaten.

Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten werden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert). Dies schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte weitgehend aus.

Ihre Daten werden in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar gespeichert. Sie werden nach Ablauf 21 Jahren gelöscht.

Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten ist freiwillig. Sie können jederzeit die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden Daten zu erhalten, auch in Form einer unentgeltlichen Kopie. Darüber hinaus können Sie die Berichtigung oder Löschung Ihrer Daten verlangen. Wenden Sie sich in diesen Fällen an Herrn Egon Burian oder Frau Dr. Monika Probst.

Bei Rückfragen können Sie sich jederzeit wenden an:

Egon Burian
Arzt und Zahnarzt
Assistenzarzt
Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: +49.89.4140.5654; Fax: +49.89.4140.4834
E-mail: egon.burian@tum.de

Dr. Monika Probst
Fachärztin für Radiologie
Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: +49.89.4140.5654; Fax: +49.89.4140.4834
E-mail: monika.probst@tum.de



Einverständniserklärung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie

MRT Bildgebung zur Detektion und Verlaufsbeurteilung parodontaler Erkrankungen

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Ich, _____, bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich über die oben genannte wissenschaftliche Studie von Ärztin / Arzt _____ vollständig und umfassend informiert wurde und erkläre mein Einverständnis, an dieser Studie teilzunehmen. In die für diese Studie vorgesehene MRT-Untersuchung habe ich schriftlich auf dem entsprechenden Informations- und Aufklärungsbogen eingewilligt.

Inhalte, Ziele und Risiken der Studie sowie persönlicher Zeitaufwand, der aus der Studienteilnahme resultiert, habe ich vollständig verstanden und meine sämtlichen Fragen diesbezüglich wurden von der oben genannten Ärztin / dem oben genannten Arzt ausreichend beantwortet.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme an dieser Studie auf vollkommen freiwilliger Basis beruht und keine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme erfolgt.

Mir ist ebenso bekannt, dass ich meine erteilte Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden kann und mir durch einen solchen Widerruf keinerlei Nachteile entstehen.

Eine Patienteninformation bezüglich der oben genannten Studie wurde mir in schriftlicher Form zusätzlich zum persönlichen Aufklärungsgespräch ausgehändigt.

Ich bin darüber hinaus damit einverstanden, dass durch klinisch-zahnärztliche Untersuchung und durch bildgebende Diagnostik erhobene Daten zwischen der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie und der Abteilung für Neuroradiologie ausgetauscht werden dürfen.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich mein Einverständnis zur Teilnahme an der oben genannten Studie.

.....
Datum, Unterschrift des Patienten

.....
Datum, Unterschrift der aufklärenden Ärztin / des aufklärenden Arztes

Anhang B (Inputfile par0023 – deformable)

```

(FixedInternalImagePixelType "float")
(MovingInternalImagePixelType "float")
(FixedImageDimension 3)
(MovingImageDimension 3)
(UseDirectionCosines "true")

// ***** Main Components *****

(Registration "MultiMetricMultiResolutionRegistration")
(Interpolator "BSplineInterpolator")
(ResampleInterpolator "FinalBSplineInterpolator")
(Resampler "DefaultResampler")

(FixedImagePyramid "FixedSmoothingImagePyramid")
(MovingImagePyramid "MovingSmoothingImagePyramid")

(Optimizer "AdaptiveStochasticGradientDescent")
(Transform "BSplineTransform")
(Metric "AdvancedMattesMutualInformation" "TransformBendingEnergyPenalty")
(Metric0Weight 1)
(Metric1Weight 50) // OPTIMIZED BY QUANTITATIVE MEASURES

// ***** Transformation *****

(GridSpacingSchedule 4 2 1)
(FinalGridSpacingInPhysicalUnits 15)
(HowToCombineTransforms "Compose")

// ***** Similarity measure *****

(NumberOfHistogramBins 60) // OPTIMIZED BY QUANTITATIVE MEASURES

// ***** Multiresolution *****

(NumberOfResolutions 3)
(ImagePyramidSchedule 8 8 2 4 4 1 1 1 0.5) // ACCOUNTING FOR ANISOTROPIC
RESOLUTION

// ***** Optimizer *****

(MaximumNumberOfIterations 5000) // COULD PROBABLY BE LOWERED, ESPECIALLY
FOR THE FIRST LEVELS OF THE IMAGE PYRAMID

// ***** Image sampling *****

(NumberOfSpatialSamples 10000) // COULD PROBABLY BE LOWERED, ESPECIALLY FOR
THE FIRST LEVELS OF THE IMAGE PYRAMID
(NewSamplesEveryIteration "true")
(ImageSampler "MultiInputRandomCoordinate")
(SampleRegionSize 40) // OPTIMIZED BY QUANTITATIVE MEASURES
(UseRandomSampleRegion "true")
(MaximumNumberOfSamplingAttempts 5)
(RequiredRatioOfValidSamples 0.05)

// ***** Interpolation and Resampling *****

(BSplineInterpolationOrder 1)

```

```
(FinalBSplineInterpolationOrder 3)

(ShowExactMetricValue "false")
(WriteTransformParametersEachResolution "true")
// (WriteResultImageAfterEachResolution "true")
// (WritePyramidImagesAfterEachResolution "true")

(DefaultPixelValue 0)
(WriteResultImage "true")
(ResultImagePixelFormat "short")
(ResultImageFormat "nii.gz")
```

Danksagung

Die Studie entstand aus einer Zusammenarbeit zwischen der Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar der TU München und der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU München.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Promotion unterstützt und einen wesentlichen Beitrag zur Erstellung dieser Arbeit geleistet haben:

Zunächst danke ich ganz herzlich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Jan Kirschke, der sich auch als Erstgutachter dieser Dissertation zur Verfügung gestellt hat.

Als Direktor der Abteilung für Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der TUM danke ich Herrn Prof. Dr. Claus Zimmer für die Bereitstellung der erforderlichen Mittel zur erfolgreichen Durchführung dieses Forschungsprojektes.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mentorin, Frau Dr. Monika Probst. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung, die stete Erreichbarkeit und für all die Bemühungen während der letzten 3 Jahre. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Matthias Folwaczny für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für die wertvollen Anregungen bei zahnmedizinischen Fragen.

Mein Dank gilt außerdem: Herrn Dr. Dr. Egon Burian, meiner MRT-Kollegin Lisa Maier, Dominik Weidlich sowie Angelina Mooseder, die mir für statistische Erklärungen und Hilfestellungen zur Seite stand.

Der Hanns-Seidel-Stiftung e.V. gebühre ich ein großes Dankeschön für die finanzielle Unterstützung und der ideellen Förderung während meines Studiums und der Promotion.

Schließlich möchte ich mich bei allen Patienten und Probanden bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Von Herzen danke ich den Menschen, die mich auf meinem Lebensweg begleiten und immer für mich da sind: meinen Eltern, meinen Brüdern Benedikt und Jonas sowie meiner Oma.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Freund Mathias danken– für seine Geduld, seine seelische Unterstützung, für sein offenes Ohr bei Fragen aller Art und für seine technischen Ratschläge, die das Gelingen dieser Arbeit weitgehend erleichtert haben.