

Aus der

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Tübingen
Abteilung Poliklinik für Zahnerhaltung

**Parodontalerkrankungen und Frühgeburtlichkeit - eine
retrospektive Studie**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wittlinger, Rebekka

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Wolff

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hoopmann

Tag der Disputation: 26.05.2025

**Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Parodontalerkrankungen	3
1.1.1 Klinische Befundparameter des Parodonts	4
1.1.2 Der DG PARO-Selbsttest	4
1.1.3 Klassifikation wichtiger parodontaler Erkrankungen	5
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis	7
1.1.5 Erkrankungen des Zahnhalteapparats während der Schwangerschaft	11
1.1.6 Ernährung und orale Entzündung	12
1.2 Parodontitis und Frühgeburtlichkeit	14
1.2.1 Ursachen der Frühgeburt	14
1.2.2 Orale entzündliche Prozesse und Frühgeburtlichkeit	15
1.2.3 Stand der Forschung	17
2 Fragestellung	19
3 Material und Methoden	21
3.1 Rekrutierung der Patientinnen	21
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.3 Untersuchung der Patientinnen	22
3.4 Ernährungsassessment	24
3.5 Dokumentation	25
3.6 Supra- und subgingivale Probenentnahme	26
3.7 DNA-Extraktion und Sequenzierung	26
3.8 Statistische Methoden	27
3.8.1 Analyse der klinischen Daten	27
3.8.2 Analyse der Sequenzierungsdaten	28
3.8.3 Analyse der Ernährungsfragebögen	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Patientinnencharakteristika	30
4.2 Ergebnisse der oralen Befunderhebungen	32
4.3 Parodontale Diagnostik	33
4.4 Evaluation des DG PARO-Selbsttests	38
4.5 Mikrobiomuntersuchung	39
4.6 DEGS-Fragebogen	44
5 Diskussion	47

6	Limitationen und Stärken der Studie	62
7	Ausblick und Forschungsbedarf.....	67
8	Schlussfolgerung	70
9	Zusammenfassung	72
10	Literaturverzeichnis.....	74
11	Erklärung zum Eigenanteil.....	95
12	Veröffentlichungen	97
	Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

<i>A. defectiva</i>	<i>Abiotrophia defectiva</i>
BOP	bleeding on probing
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CAL	klinischer Attachmentverlust
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
IL	Interleukine
<i>P.g.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PGE	Prostaglandin E
PPROM	vorausgegangener vorzeitiger Blasensprung
PSI	parodontaler Screening-Index
PTB	preterm birth group
RANK- Ligand	Receptor-Activator-of-NF-κB-Ligand
RSV	ribosomaler Sequenzvarianten
SB	subgingival
SP	supragingival
<i>SPP</i>	<i>species pluralis</i>
ST	Sondierungstiefen
TB	term birth group
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neue Klassifikation der Parodontitis – Staging (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018)	7
Abbildung 2: Flussdiagramm der Studie	31
Abbildung 3: Boxplots der Entbindungswoche und Geburtsgewicht nach parodontaler Diagnosegruppe, Medianwert und Standardabweichung	38
Abbildung 4: Bakterielle Genera innerhalb supra- und subgingivaler Proben der PTB-Gruppe und der TB-Gruppe	40
Abbildung 5: DESeq2-Analyse mit unterschiedlichen supragingivalen Abundanzen der ribosomalen Sequenzvarianten im Vergleich zwischen der PTB- und TB-Gruppe	41
Abbildung 6: DESeq2-Analyse mit unterschiedlichen subgingivalen Abundanzen der ribosomalen Sequenzvarianten im Vergleich zwischen der PTB- und TB-Gruppe	42
Abbildung 7: Auswirkungen der Gruppen auf die Alpha-Diversität, Dominanz, Evenness und supragingivalem (SP) and subgingivalem (SB) Plaque	43
Abbildung 8: Einfluss der klinischen Parameter und des Alpha-Diversitäts-Index auf den Risikofaktor;	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten und Schwangerschaftsergebnisse.....	32
Tabelle 2: klinisch oral erfasste Daten und Laborwerte	33
Tabelle 3: Parodontaldiagnosen in Bezug zu Schwangerschaftsereignissen.....	35
Tabelle 4: Parameter der Schwangerschaftsereignissen und Laborwerte hinsichtlich Parodontaldiagnosen	37
Tabelle 5: Makro- und Mikronährstoffe	46

1 Einleitung

Weltweit zählt Frühgeburtlichkeit zu den Hauptursachen für die Mortalität von Neugeborenen (Lawn et al., 2010; Sanz & Kornman, 2013). Alle Geburten im Gestationsalter von weniger als 37 Wochen gelten als Frühgeburt. Jährlich werden global ca. 15 Millionen Frühgeburten verzeichnet, dies entspricht 11 % aller Lebendgeburten. Statistiken zeigen, dass die Häufigkeit von Frühgeburten in den letzten Jahren gestiegen ist (Blencowe et al., 2013; Goldenberg & Rouse, 1998; Walani, 2020). Dieser Entwicklung liegen u.a. Faktoren wie die zunehmende Prävalenz von Adipositas und Diabetes zugrunde (Blencowe et al., 2013). Neben der erhöhten Mortalität sind auch mehr als 50 % der Fälle von Entwicklungsstörungen bei Kindern auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen (Goldenberg et al., 2008). Die Prävention der Frühgeburtlichkeit hat somit eine bedeutende Auswirkung auf die Ressourcen der öffentlichen Gesundheit.

Vorzeitige Wehentätigkeit gilt bei fast 50 % aller Frühgeburten als Auslöser, während vorausgegangene vorzeitige Blasensprünge (PPROM) 25–30 % ausmachen. Maternale oder fetale Indikationen liegen bei einem Drittel der Fälle vor (Goldenberg et al., 2008; Mercer, 2003). Während der Schwangerschaft steigen die Konzentrationen der Entzündungsparameter physiologisch fortlaufend bis zu einem kritischen Schwellenwert an. Bei Erreichen des Schwellenwerts wird der Geburtsprozess durch die Gebärmuttermuskelkontraktionen eingeleitet und mittels Entzündungsmediatoren gesteuert.

Es wird vermutet, dass PPRM primär infolge aufsteigender intrauteriner Infektionen entsteht, da hierdurch eine deziduale Aktivierung mit vorzeitiger Wehentätigkeit ausgelöst werden kann (Romero et al., 2014; Surbek et al., 2000). Inwieweit jedoch das Auftreten von PPRM durch andere systemische Infektionen tatsächlich ausgelöst wird, ist noch nicht bekannt (Cetin et al., 2012; Goldenberg et al., 2008).

In den letzten Jahren wurde verstärkt ein Zusammenhang zwischen parodontalen Infektionen und unerwünschten Schwangerschaftsereignissen wie Frühgeburtlichkeit, einem niedrigen Geburtsgewicht und erhöhter neonataler Mortalität diskutiert (Paquette, 2002). Welche Mechanismen der Frühgeburtlichkeit zugrunde liegen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es bestehen Hypothesen zu Pathomechanismen, die

eine signifikante Rolle im Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und Parodontitis spielen.

Sanz und Kornman zeigen zwei mögliche Wege der Auswirkungen der Parodontitis auf die Frühgeburtlichkeit auf: 1. der direkte Weg in die Plazenta und die Amnionhöhle der Mikroorganismen über eine hämatogene Verbreitung und 2. der indirekte Weg über Entzündungsmediatoren, welche im parodontalen Gewebe als Reaktion auf die Infiltration durch Krankheitserreger produziert werden (Sanz & Kornman, 2013).

Infektionen können zu einem eingeschränkten Nährstofftransport oder strukturellen Veränderungen der Plazenta führen und somit das Risiko perinataler Mortalität erhöhen (Madianos et al., 2013).

Der Einfluss von Parodontitis auf den Schwangerschaftsausgang wurde bereits in mehreren Studien untersucht.

Tiermodellstudien wie von Collins et al. deuteten bereits in den 1990er-Jahren auf einen Zusammenhang zwischen Parodontalpathogenen und unerwünschten Schwangerschaftsereignissen, wie erhöhter perinataler Morbidität und reduziertem Geburtsgewicht hin. Kausal wurde eine gesteigerte Prostaglandin- und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) - Produktion durch das orale Pathogen vermutet (Collins et al., 1994). Zwar wurde in den meisten Studien eine Korrelation zwischen Parodontalstatus und Frühgeburtlichkeit aufgezeigt (Dörtbudak et al., 2005; Goepfert et al., 2004; Lafaurie et al., 2020), jedoch wurde in weiteren Studien bei Frauen mit Frühgeburten Gingivitis, aber keine Parodontitis diagnostiziert (Davenport et al., 2002; Kruse et al., 2018).

Ziel dieser Studie war es, anhand unmittelbar nach Geburt erhobener parodontaler Untersuchungsparameter und entnommener Plaqueproben eine möglicherweise bestehende Assoziation zwischen Parodontalerkrankungen und Frühgeburtlichkeit zu analysieren. Innerhalb einer Kohorte von Frauen mit Früh- und Termingeburt wurde ein Parodontalstatus erhoben und hiermit parodontale Diagnosen nach der Klassifikation parodontaler Erkrankungen von 2017 (Chapple et al., 2018; Papapanou et al., 2018) gestellt. Weiterhin wurden systemische und gynäkologisch klinische

Parameter erfasst sowie das orale Mikrobiom mithilfe von 16S-rDNA-Sequenzierungsmethoden analysiert.

1.1 Parodontalerkrankungen

Gingivitis

Die Gingivitis wird vorwiegend durch eine bakterielle Infektion hervorgerufen und beschränkt sich im Gegensatz zur Parodontitis auf den Weichteilbereich des Gingivaepithels und das Bindegewebe. Es kommt zu keinem Attachmentverlust (Marchesan et al., 2020). Diverse Formen unterscheiden die Gingivitis in klinischem Erscheinungsbild, Infektionsdauer, Ausprägung und Ätiologie. Die plaque-induzierte chronische Gingivitis gilt als die am meisten verbreitete Variante. Klinisch zeigen sich Merkmale wie Schwellung, Sensibilität, Rötung und Blutung bei bereits leichtem Sondieren der Zahnfleischtaschen (Rathee & Jain, 2024; Trombelli et al., 2018). Neben den mikrobiellen Plaqueablagerungen gibt es weitere lokale oder systemische Faktoren, die eine Gingivitis fördern können. Darunter kann die Ernährung eine Rolle spielen, da die Infektion durch einfache Kohlenhydrate mit einem hohen glykämischen Index verstärkt werden kann (Dickinson et al., 2008). Zudem können hormonelle Veränderungen, verschiedene Medikamente zur Therapie systemischer Erkrankungen (Epilepsie, Hypertonie) das Zahnfleischgewebe beeinflussen. Weitere Risikofaktoren die die Entstehung von Gingivitis begünstigen sind Rauchen, genetische Faktoren oder lokale Gegebenheiten (Zahnstellung) (Rathee & Jain, 2024). Die entzündliche Läsion einer Gingivitis ist jedoch nach Abklingen reversibel (Perić et al., 2022).

Parodontitis

Die Parodontitis ist eine multifaktoriell bedingte, chronische Entzündungserkrankung, die zu einer Zerstörung des Zahnhalteapparates führt. Betroffen ist dabei sowohl das parodontale Ligament als auch der Alveolarknochen. Der parodontalen Entzündung liegt eine Verschiebung von einer symbiotischen Bakterienbesiedlung zu einer Dysbiose mit einem hohen Anteil pathogener Bakterien zugrunde (Abdulkareem et al., 2023). Diese Verschiebung kann durch Stress, Umweltfaktoren wie Rauchen, Ernährung und systemische Erkrankungen wie Diabetes bedingt werden (Darby,

2022). Auch die Immunantwort des Wirts wird zur Risikobewertung bei Parodontitis herangezogen, da die genetischen Variationen als Risiko- oder Schutzfunktion agieren können. Dabei hängt die Ausprägung der immuninflammatorischen Reaktion des Wirts von den genetischen Polymorphismen ab (Brodzikowska & Górski, 2022).

Klinisch zeigt sich die Gingiva erythematös und ödematös. Eine Blutung bei Sondieren des Sulkus ist erkennbar sowie die Bildung von vertieften Parodontaltaschen. Weitere Merkmale sind gingivale Rezession, Furkationsbeteiligung und bei Persistenz der Entzündung ein röntgenologisch sichtbarer Knochenverlust (Salvi et al., 2023).

1.1.1 Klinische Befundparameter des Parodonts

Die Basisdiagnostik der Parodontitis umfasst die Erhebung klinischer Parameter wie der Sulkussondierungstiefe (ST) oder dem klinischen Attachmentverlust, welcher nach der aktuellen Klassifikation ein unerlässlicher Indikator zur Definition des Schweregrades der Parodontalerkrankung darstellt (Papapanou et al., 2018).

Als Screening-Methode wird der parodontale Screening Index (PSI) herangezogen. Dieser dient der Stratifizierung der parodontalen Gesundheit (parodontale Gesundheit: Code 0, Gingivitis: Codes 1 und 2, Parodontitis: Code 3 und 4). Bei Code 3 oder 4 liegen pathologische Sondierungstiefen vor, was zu einer weiterführenden Diagnostik führt, in deren Rahmen ein Parodontalstatus bestimmt wird, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen und zu spezifizieren (Dannewitz et al., 2021; Khocht et al., 1995; Landry & Jean, 2002). Die Aufnahme des Parodontalstatus beinhaltet die Messung der ST und des Verlustes des Bindegewebsansatzes sowie die Bestimmung des Anteils an Stellen mit Blutung nach Sondierung (Polson et al., 1988), welcher als diagnostischer Indikator für das Vorhandensein von Entzündungen im Parodontalgewebe dient (Carvalho et al., 2023).

1.1.2 Der DG PARO-Selbsttest

Insbesondere in medizinischen Bereichen, in denen Parodontitis mit anderen Erkrankungen assoziiert ist, können Screeningmethoden, die keine zahnärztlichen Untersuchungsmethoden erfordern, von Nutzen sein. Der DG PARO-Selbsttest ermöglicht Patienten selbständig eine Einschätzung des Vorhandenseins einer

Parodontitis anhand von sieben Fragen. Sollte im Selbsttest eine moderate oder schwere Parodontitis diagnostiziert werden, so soll eine weiterführende Diagnostik bei einem Zahnarzt erfolgen. Das Bewusstsein der Patienten für das Vorhandensein einer Parodontalerkrankung ist allgemein oft unzureichend ausgeprägt (Deinzer et al., 2009). Der Test verbessert die Selbstwahrnehmung des eigenen parodontalen Gesundheitszustandes. Er soll beim Erkennen von Parodontalerkrankungen helfen, indem eine „objektive Quantifizierung der Erkrankungswahrscheinlichkeit“ anstelle einer „subjektiven, eher intuitiven klinischen Einschätzung“ ermöglicht wird. Dabei werden klinische Prädiktionsmodelle genutzt, die mittels eines Scores validiert wurden (Holtfreter et al., 2018). Nicht-zahnmedizinische Fachärzte haben in der Regel keine Möglichkeit den parodontalen Gesundheitszustand ihrer Patienten valide festzustellen. Dies gilt beispielsweise für schwangere Frauen, bei denen eine frühzeitige Erkennung von Parodontitis wichtig sein könnte, um mögliche Komplikationen zu vermeiden. Sekundo et al. (2021) bestätigten die Aussagekraft des DG PARO-Selbsttests, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um die Validität und Zuverlässigkeit des Tests in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und klinischen Situationen umfassend zu untersuchen (Sekundo et al., 2021).

1.1.3 Klassifikation wichtiger parodontaler Erkrankungen

Die zum Zeitpunkt unserer Studie gültige Klassifikation parodontaler Erkrankungen wurde im Jahr 2017 im Zuge des gemeinsamen World Workshops der European Federation of Periodontology und der American Association of Periodontology eingeführt.

In Abhängigkeit von Attachmentverlust und Krankheitsprogression wird Parodontitis nach Stadium und Grad klassifiziert (Caton et al., 2018; Papapanou et al., 2018).

Bei der Bestimmung des Stadiums, dem Staging, erfolgt die Einteilung hinsichtlich des Schweregrades und nach Komplexitätsfaktoren der Erkrankung (Tonetti et al., 2018). Die 4-stufige Stadieneinteilung basiert auf dem zum Zeitpunkt der Befunderhebung festgestellten klinischen Attachment-, Knochen- und Zahnverlust (Schweregrad). Sie wird durch Faktoren wie Sondierungstiefe, Furkationsbeteiligung, Zahnbeweglichkeit und Zahnverlust ergänzt, welche Einfluss auf die Komplexität der notwendigen

Therapie haben (Komplexitätsfaktoren). Die Parodontitis wird hierbei wie folgt eingeteilt:

Stadien der Parodontitis

Stadium I:

Vorliegen einer initialen Parodontitis mit beginnendem klinischem und radiologischem Gewebeverlust.

Stadium II:

Etablierte Parodontitis, mit im Vergleich zu Stadium I deutlicherer parodontaler Destruktion und Taschenbildung.

Stadium III:

Der Zahnhalteapparat ist durch die Destruktion weiter fortgeschritten geschädigt. Auch Zahnverluste bis zu vier Zähnen können binnen dieser Phase auftreten. Die parodontalen Läsionen erstrecken sich bis bzw. über das mittlere Wurzeldrittel hinaus, vertikale Knocheneinbrüche und/oder Furkationsbeteiligung können vorliegen.

Stadium IV:

Unterscheidet sich von Stadium III durch den im größeren Ausmaß Parodontitis bedingt stattgefundenen Zahnverlust von mindestens fünf Zähnen und / oder von der Anwesenheit von klinischen Faktoren, die eine komplexe orale Rehabilitation erfordern (Tonetti et al., 2018).

Parodontitis: Staging					
Parodontitis-Stadium		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Schwere	interdentaler CAL an Stelle mit höchstem Verlust	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	röntgenologischer Knochenabbau	koronales Drittel (< 15%)	koronales Drittel (< 15%)	bis ins mittlere oder apikale Wurzel Drittel	bis ins mittlere oder apikale Wurzel Drittel
	Zahnverlust	Kein Zahnverlust aufgrund von Parodontitis		Zahnverlust aufgrund von Parodontitis von ≤ 4 Zähnen	Zahnverlust aufgrund von Parodontitis ≥ 5 Zähnen
Komplexität	lokal	maximale Sondierungstiefe, 3-4 mm, zumeist horizontaler Knochenabbau	maximale Sondierungstiefe, 4-5 mm, zumeist horizontaler Knochenabbau	zusätzlich zu Stadium-II-Komplexität: ≥ 6 mm, vertikaler Knochenabbau ≥ 3 mm, Furkationsbeteiligung Grad II oder III moderater Kammdefekt	zusätzlich zu Stadium-III-Komplexität: Notwendigkeit für komplexe Rehabilitation wegen: mastikatorischer Dysfunktion; sekundärem okklusalem Trauma; (Zahnbeweglichkeit ≥ Grad 2); Bisskollaps; Zahnwanderung, Auffächerung; weniger als 20 verbleibende Zähne (10 gegenüberliegende Paare); schwerer Kammdefekt
Ausmaß & Verteilung	Als Deskriptor zum Stadium hinzufügen	Für jedes Stadium Ausmaß als lokalisiert (< 30% der Zähne betroffen), generalisiert oder Molaren-Inzisiven-Muster beschreiben			

Abbildung 1: Neue Klassifikation der Parodontitis – Staging (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018)

Das Grading-System erlaubt eine Einschätzung hinsichtlich der Progressionsrate. Diese kann direkt anhand von Daten früherer Röntgenaufnahmen oder indirekt anhand des Knochenverlustes des am stärksten betroffenen Zahnes in Bezug zum Patientenalter bestimmt werden (Tonetti et al., 2018).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

Mikrobiologische Aspekte

Die Mundhöhle wird stetig von einem komplexen Geflecht verschiedenartiger Mikroorganismen kolonisiert (Schuster, 1999).

Wird die Zahnplaque (Biofilm) über mehrere Tage oder Wochen angesammelt und nicht entfernt, kann eine lokale Entzündungsreaktion eingeleitet werden (Murakami et al., 2018; Theilade, 1986). Durch die entzündungsbedingte Auflockerung des epithelialen Attachments entsteht eine neue biologische Nische, in der sich

insbesondere parodontalpathogene Keime ansiedeln können (Murakami et al., 2018; Theilade, 1986).

Im Jahre 2012 wurde von der „Keystone-Plaque Hypothese“ berichtet (Hajishengallis et al., 2012). Bereits 1996 wurde durch Power et al. festgestellt, dass einige „Keystone“-Bakterien - trotz geringer Konzentration- einen hohen Einfluss auf ihre Umgebung haben, (Power et al., 1996) und eine mikrobielle Dysbiose begünstigen können (Hajishengallis et al., 2012).

Vorherrschende parodontalpathogene Mikroorganismen sind gramnegative Bakterien wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. g.*), und *Prevotella intermedia* sowie grampositive Bakterien wie *Streptococcus intermedius* und *Peptostreptococcus* (Socransky et al., 1998). Durch die Varietät der Verbindungen der Bakterien untereinander entsteht ein hochkomplexes Netzwerk aus Stoffwechselprodukten, die zur Steigerung der Pathogenität führen (Page, 1991).

Ein Prädiktor für die Parodontitis ist die Alpha-Diversität. Die Alpha-Diversität bestimmt die biologische Artenvielfalt als auch die Abweichung der Artenverteilung in einem Lebensraum (Ai et al., 2017). Diese wird von der Richness, der Gesamtzahl der Bakterien, und der Evenness, der relativen Häufigkeit, begleitet. Parodontal gesunde Probanden weisen eine höhere Alpha-Diversität auf, wohingegen parodontal erkrankte Probanden einen niedrigeren Wert zeigen. Dies deutet daraufhin, dass die Artendiversität in parodontal erkranktem Gewebe reduziert ist, was sich in der hohen Abundanz von dominanten parodontalpathogenen Arten widerspiegelt (Ai et al., 2017). Bezogen auf den bakteriellen Status, bedeutet eine vielfältige Bakteriengemeinschaft ein stabiles und intaktes Ökosystem (Abusleme et al., 2013; Griffen et al., 2012). Die beta-Diversität stellt einen Index dar, der die Artenvielfalt zwischen zwei Proben in einem Lebensraum schätzt (Plachokova et al., 2021). Je kleiner der Abstandskoeffizient ist, desto größer ist die Vergleichbarkeit beider Proben (Han et al., 2017; Zhang et al., 2021). Eine Parodontalerkrankung bringt subgingival meistens eine höhere Richness und Evenness mit sich (Shi et al., 2015).

Parodontalerkrankungen werden jedoch nicht nur bakteriell, sondern auch durch die Stimulation des angeborenen Immunsystems verursacht. Toll-like-Rezeptoren

initiiert eine Wirtsantwort, indem sie die mikrobiellen Strukturen erkennen und Transkriptionsfaktoren aktivieren, was die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und Leukozyten auslöst (Di Benedetto et al., 2013; Hong et al., 1999). Diese Mediatoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Progression der Parodontitis, indem sie die Gefäßpermeabilität steigern und der Stimulation von Osteoklasten hervorrufen (Teng, 2006). Die verstärkte lokale Wirtsreaktion führt zu Gewebsdestruktion, tiefer Taschenbildung und zu einem progressiven Knochenabbau. Eine Schlüsselrolle spielt auch der RANK- Ligand (Receptor-Activator-of-NF- κ B-Ligand) bei der Stimulation der Osteoklastendifferenzierung. Da bei einer Parodontitis der Inhibitor des RANKL herabgesetzt wird, was zu erhöhter RANKL-Synthese und verstärkter Knochenresorption führt (Di Benedetto et al., 2013).

Weiterhin werden polymorphkernige neutrophile Granulozyten aktiviert (PMN), welche die Mikroben durch proteolytische Enzyme verzehren (Nussbaum & Shapira, 2011). Bei dem Fortschritt von einer Gingivitis zu einer Parodontitis reduziert sich das PMN-Kontingent. Parodontale Pathogene wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sezernieren Toxine, die zur Abtötung der Neutrophilen führen können (Korostoff et al., 1998). Die Neutrophilen entleeren ihre reaktiven Granulaproteine in den Extrazellulärraum. Durch deren oxidative und proteolytische Wirkung des Inhalts kommt es zu einer Gewebsschädigung (Nussbaum & Shapira, 2011).

Durch die Parodontitis wird außerdem das Komplementsystem im Parodontalgewebe aktiviert, welches grundsätzlich der Reduktion von Krankheitserregern dient (Damgaard et al., 2015). Allerdings kann durch eine permanente Komplementaktivierung eine Entzündung begünstigt oder verstärkt werden, indem sowohl die Permeabilität als auch die Dilatation der Gefäße erhöht und proteolytische Enzyme sowie Entzündungszellen freigesetzt werden (Damgaard et al., 2015). Das entstehende klinische Bild kennzeichnet sich durch eine ulzerierende und ödematöse Gingiva mit daraus resultierender Knochenresorption. Das Komplement geht dadurch in einen pathologisch destruktiven Zustand über (Damgaard et al., 2015).

Pathogenese

Die Pathogenese der plaqueinduzierten Gingivitis und deren Übergang zur Parodontitis lassen sich nach Page und Schroeder (1976) in vier Stadien unterteilen.

Obwohl das Modell schon vor mehreren Jahrzehnten beschrieben wurde, hat es prinzipiell noch immer seine Gültigkeit (Hajishengallis & Korostoff, 2017). Das Initialstadium, die frühe Läsion, darauffolgend die etablierte Läsion und letztendlich die fortgeschrittene Läsion (Parodontitis).

Das Initialstadium, das innerhalb von zwei bis vier Tagen nach einer Neubildung von Plaque entsteht, ist reversibel und durch eine akute Entzündung gekennzeichnet. Durch die erhöhte Epithelpermeabilität können Mikroben subepithelial in das Bindegewebe eindringen. Der Sulkus gingivalis füllt sich mit dem entzündlichen und zellhaltigen Flüssigkeitsexsudat, um eine mechanische Ausspülung bewirken zu können.

Die frühe Läsion entwickelt sich innerhalb von vier bis zehn Tagen, Lympho- und Monozyten infiltrieren in die Gingiva. Die Fibroblasten weisen zytopathische Veränderungen auf und das Bindegewebe atrophiert zunehmend (Page & Schroeder, 1976).

Auf Basis der frühen Läsion bildet sich innerhalb von zwei bis drei Wochen die etablierte Läsion aus. Durch die dauerhafte Entzündung wird das subepitheliale Bindegewebe mit Plasmazellen besiedelt. Diese Phase kann über eine unbestimmte Zeit stabil bleiben.

Schreitet die chronische Gingivitis fort, wird sie als Vorstufe zur Parodontitis kategorisiert und verwandelt sich in eine destruktive fortgeschrittene Läsion. Dieses Stadium ist durch eine gesteigerte Anzahl von Plasmazellen, den Abbau von extrazellulärer Bindegewebsmatrix und die Resorption von Alveolarknochen gekennzeichnet (Page, 1986; Page & Schroeder, 1976).

Es wird angenommen, dass im Laufe einer Schwangerschaft die hormonellen Veränderungen die Anfälligkeit für Gingivitis begünstigen. Der erhöhte Spiegel zirkulierender Sexualhormone spielt eine zentrale Rolle in der Ätiologie der Schwangerschaftsgingivitis. (Kashetty et al., 2018).

1.1.5 Erkrankungen des Zahnhalteapparats während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen, die sich auch in der Mundhöhle konstituieren können (Pirie et al., 2007).

Veränderungen der Mundschleimhaut und Auswirkungen auf das Parodont

Der Organismus durchlebt während der Schwangerschaft eine Reihe von Veränderungen bezüglich des Immunsystems, des Hormonhaushalts und des Stoffwechsels, welche Auswirkungen auf die oralen Verhältnisse haben können (O'Neil, 1979).

Der primäre ätiologische Faktor einer Gingivitis ist die Zahnplaque, weiter wird der Schweregrad einer Gingivitis durch hormonelle oder weitere Faktoren beeinflusst (Chapple et al., 2018).

Durch die gesteigerte Reaktion auf die Zahnplaque treten vermehrt Schwellungen, Blutungen und Schmerzen des marginalen Zahnfleischsaumes auf. Die Pathogenese kann auf eine gesteigerte Vaskularisation der Gingiva und auf veränderte Metabolismusprozesse des Bindegewebes zurückgeführt werden (Pirie et al., 2007). Durch die Immunsuppression im Rahmen der Schwangerschaft mit verminderter Anzahl von Neutrophilen, der Reduktion von Chemotaxis und Phagozytose sowie eingeschränkter Antikörperreaktion werden Zahnfleischentzündungen begünstigt (Pirie et al., 2007). Carrillo de Albornoz et al. untersuchten die Prävalenz von *Porphyromonas gingivalis* im subgingivalen Milieu in Verbindung mit Gingivitis bei Schwangeren, welche nicht plaqueinduziert war. Dabei wurde festgestellt, dass der Entzündungsgrad der Gingiva bei dem Vorhandensein von *P.g.* signifikant erhöht war (Carrillo-de-Albornoz et al., 2010). *P.g.* korreliert positiv mit dem gesteigerten Progesteronwert während der Schwangerschaft. Der erhöhte Progesteronspiegel kann wiederum Auswirkungen auf das Gefäßsystem der Gingiva haben, welche durch Blutungen, erhöhter Sulkusflüssigkeits-Fließrate und Ödeme gekennzeichnet sind (Massoni et al., 2019).

Geisinger et al. untersuchten an 120 schwangeren Frauen den Effekt von regelmäßigen Plaquekontrollen und intensiverer häuslicher Mundhygiene über mehrere Wochen hinweg auf die Mundgesundheit. Es zeigte sich, dass bei

Schwangeren mit bestehender Gingivitis eine deutliche Senkung der Entzündungsaktivität festgestellt werden konnte (Geisinger et al., 2014). Dies unterstützt die Annahme, dass durch Optimierung der häuslichen oralen Mundhygiene und durch eine Steigerung des Bewusstseins von Schwangeren zur verstärkten zahnärztlichen Kontrolle, eine Verbesserung der oralen Gesundheit erzielt werden kann.

Neben vermehrter Gingivitis ist die Schwangerschaftsepulis charakteristisch. Bei dieser Läsion handelt es sich um eine lokale Hyperplasie der Gingiva, die primär auf einer plaqueinduzierten chronischen Entzündung beruht (Pirie et al., 2007).

Schädigung der Zahnhartsubstanz im Rahmen der Schwangerschaft

Übelkeit und Erbrechen und die Refluxkrankheit begleiten werdende Mütter oftmals in der Schwangerschaft. Dies führt zu einer erhöhten Exposition der Mundhöhle gegenüber Magensäure. Erosionen und die Freilegung von kariesanfälligem Dentin sind die Folge (Silk et al., 2008). Durch das Schwangerschaftshormon Progesteron wird der Plasmabicarbonat Spiegel gesenkt, wodurch der pH-Wert des Speichels, seine Pufferkapazität und sein Calciumgehalt abnehmen (Laine, 2002). Dieses adäquate Milieu für Wachstum und Ansiedelung von kariogenen Bakterien wie Laktobazillen und *Streptococcus mutans* beeinträchtigen die Zahnschmelzstabilität (Kamate et al., 2017).

1.1.6 Ernährung und orale Entzündung

Die allgemeine Gesundheit kann bekanntermaßen durch eine ausgewogene Ernährung positiv beeinflusst werden (Martinon et al., 2021). Die Academy of Nutrition and Dietetics USA vertritt zugleich die Meinung, dass ein synergistischer Effekt zwischen Mundgesundheit und Ernährung besteht und dass bestimmte Ernährungskomponenten die Wirkung von Parodontitis begünstigenden immunologische Markern verstärken können (Touger-Decker & Mobley, 2013).

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Kohlenhydrate, Zucker, Weizenmehl und Lebensmittel mit geringer Mikronährstoffdichte sowohl gingivale als auch parodontale Entzündungen fördern können. Eine pflanzliche Ernährung hingegen – mit einem hohen Anteil an komplexen Kohlenhydraten mit niedrigem Glykämiegrad, wie in

Gemüse und Obst enthalten, Ballaststoffen, Omega-3-Fettsäuren sowie Vitaminen und Mineralien – erweist sich als vorteilhaft bezüglich der parodontalen und der allgemeinen Gesundheit (Woelber & Tennert, 2020).

Eine proteinarme Ernährung kann eine Störung der Wundheilung sowie eine Reduktion der antibakteriellen Qualität des Speichels nach sich ziehen. Ein Mangel an Vitamin D und E sowie Kalzium kann die Kieferknochendichte und- stabilität beeinträchtigen. Bei unzulänglicher Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren, den Vitaminen A, C und E, Antioxidantien sowie Eisen oder Zink kann eine Minderung sowohl der zellvermittelnden Immunabwehr als auch der entzündungshemmenden Wirkung impliziert werden (Touger-Decker & Mobley, 2013).

Die Nahrungsaufnahme von bestimmten Stoffgruppen kann zu entzündlichen Reaktionen der Gingiva führen und folglich eine Modifikation zu einer dysbiotischen Mikroflora mit sich bringen, wobei das bakterielle Wachstumsmilieu begünstigt wird (Marsh, 1994). Woelber et al. konnten in einem aktuellen systematischen Review feststellen, dass eine Verringerung von Zuckerkonsum mit dem Rückgang einer Gingivitis assoziiert ist (Woelber et al., 2023). Es wird vermutet, dass der orale Biofilm Zucker in kurzkettige Carbonsäuren modifiziert, welche proinflammatorische Reaktionen der Gingiva auslösen können (Kashket et al., 1998). Die Querschnittsstudie der „National Health and Nutrition Examination Survey“, welche von 1988 bis 1994 im Rahmen des US National Center for Health Statics durchgeführt wurde, deutet auf eine Assoziation zwischen vermehrtem Zuckerkonsum und Entstehung einer Parodontitis hin (Lula et al., 2014). Grundsätzlich kann das Parodontitisrisiko durch ballaststoffreiche und zuckerarme Nahrung verringert werden (Martinon et al., 2021).

Auch während oder vor der Schwangerschaft ist eine insuffiziente Ernährung oftmals mit mütterlichen, neonatalen und fetalen Schwangerschaftskomplikationen wie niedrigem Geburtsgewicht, Totgeburten, intratauriner Wachstumsrestriktion oder Präeklampsie assoziiert (Christian et al., 2015). Empfehlungen werden seitens internationaler Organisationen wie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder der International Federation of Gynecology and Obstetrics zur Ernährungsberatung von

Schwangeren ausgesprochen (Killeen et al., 2020; "WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee," 2016).

Um das Risiko unerwünschter Schwangerschaftsereignisse zu verringern, wird Schwangeren folgender Tagesbedarf empfohlen, welcher entweder durch Ernährung oder durch Supplemente gedeckt werden soll: Pränatal wird eine tägliche Dosis von 400 µg Folsäure empfohlen, um das Risiko eines Neuralrohrdefekts des Fötus zu reduzieren (Patti et al., 2022). Eisenmangel erhöht das Risiko von Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht, daher wird eine Dosis von 22 bis 27 mg pro Tag empfohlen, welche bereits durch drei getrocknete Aprikosen erreicht werden kann (Jouanne et al., 2021; Saracoglu et al., 2009). Kalzium spielt eine signifikante Rolle bei der fetalen Knochenbildung, insbesondere im 3. Trimester sollte die maternale Kalziumzufuhr auf 1000/1200 mg pro Tag ansteigen. Die Jodzufuhr sollte während der Schwangerschaft bei 220 bis 250 µg pro Tag liegen (Jouanne et al., 2021).

1.2 Parodontitis und Frühgeburlichkeit

1.2.1 Ursachen der Frühgeburt

Oftmals kann eine Ursache der Frühgeburlichkeit nicht eindeutig festgestellt werden. Klinische und epidemiologische Studien zeigen jedoch mögliche Risikofaktoren auf, die vorzeitige Wehentätigkeit oder einen vorzeitigen Blasensprung auslösen können.

Eine frühzeitige Geburtseinleitung ist primär bei schweren urogenitalen Infektionen, einer Präeklampsie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung zu veranlassen. Reagiert der Körper auf eine Infektion, kann dies zu Entzündungen führen, die wiederum die Gebärmuttermuskulatur stimuliert und vorzeitige Wehen und den vorzeitigen Blasensprung verursachen können. Durch die Membranruptur wird die Barriere durchbrochen, die physiologisch aufsteigende Infektionen abhält. Intrauterine Infektionen sind somit oftmals Komplikationen (Goldenberg et al., 2008). Chronische Erkrankungen der Mutter, intrauterine Infektionen oder weitere Faktoren können Früh- oder Totgeburten verursachen (Challis et al., 2009). Weitere begünstigende Umstände sind niedrige sozioökonomische Verhältnisse, ein geringer Bildungsstatus und ein hohes Lebensalter der Schwangeren (Goldenberg et al., 2008).

1.2.2 Orale entzündliche Prozesse und Frühgeburtlichkeit

Erstmals berichteten Offenbacher et al. 1996 über eine Korrelation zwischen Parodontitis und Frühgeburtlichkeit (Offenbacher et al., 1996). Neuere Untersuchungen stellen eine Assoziation zwischen den entzündlichen Prozessen einer Parodontitis und den Mechanismen, die zu einem Geburtsbeginn führen, fest (Norman et al., 2007).

Während der Schwangerschaft verschiebt sich in der Mundhöhle das Verhältnis von aeroben zu anaeroben Bakterien, insbesondere im zweiten Trimester, zugunsten der Anaerobier. Hierdurch wird die subgingivale Ökologie verändert und parodontale Erkrankungen werden begünstigt (Kornman & Loesche, 1980). Maternale Parodontopathien können aufgrund einer infektionsbedingten Schädigung der Plazenta sowie des Umstandes, dass eine ausreichende Blutversorgung der uteroplazentaren Einheit nicht mehr gewährleistet werden kann, Einfluss auf das Auftreten von Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht, intrauteriner Wachstumsretardierung und von Präeklampsie haben (Bretelle et al., 2004; Siqueira et al., 2007).

Nachweislich steigt die Anzahl von *Prevotella intermedia* und einer Reihe von *Tannerella*-Spezies bei Vorliegen einer Schwangerschaftsgingivitis stark an. Es wird vermutet, dass diese Bakterienarten Progesteron als Nahrungsquelle nutzen können (Pirie et al., 2007). Die Mikroorganismen gelangen über den hämatogenen Weg via Bindegewebe und Blutgefäße des Taschenepithels in den Körperkreislauf und im weiteren Verlauf in die fetoplazentare Einheit (Opacic et al., 2019). Studien im Tiermodell konnten zeigen, dass die Prävalenz von *Porphyromonas gingivalis* mit einem verminderten Geburtsgewicht einhergeht. So wurde in einer Studie an Hamstern ein signifikanter Zusammenhang zwischen *P.g.* und der gesteigerten Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie TNF- α und Prostaglandin E (PGE 2) nachgewiesen, die das fetale Wachstum verzögern können (Collins et al., 1994).

Der Beginn einer physiologischen Geburt ist gekennzeichnet durch das Auftreten entzündungsähnlicher Modifikationen in der Zervix, wobei es durch die Interaktion gefäßerweiternder und chemotaktischer Elemente zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten kommt. Im Verlauf setzen diese proteolytische Substanzen

frei, die zu einem Abbau von zervikalem Bindegewebe und zur Freilegung von Dezidualsegmenten führen (Schäfer & Zahradnik, 2003). Es wurden erhöhte Werte von Entzündungsmediatoren und Hormonen nachgewiesen. Darunter fallen die Steroide Progesteron und Östrogen. Progesteron reduziert die Proliferation von Fibroblasten, die beim Aufbau von extrazellulärer Matrix eine essenzielle Rolle spielen. Es verändert das Schema der Kollagenproduktion und senkt den Anteil des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 2, der hauptsächlich während der Gravidität in der Plazenta gebildet wird und wiederum von Bedeutung für die Hemmung der Gewebseproteolyse ist. Demzufolge ist das Steroidhormon Progesteron an der Beeinträchtigung der Gewebshomöostase maßgeblich beteiligt (Pirie et al., 2007). Östrogen induziert die Ausschüttung von Oxytocin und Prostaglandin und ist der vermutlich bedeutendste Stimulator der Uteruskontraktionen, wobei der Plasmaspiegel nur gering ansteigt. Durch die Vermehrung der Oxytocinrezeptoren wird die Empfindlichkeit gegenüber Oxytocin gesteigert (Schäfer & Zahradnik, 2003). Verantwortlich für diese Vermehrung ist eine gesteigerte Prostaglandinsynthese im Myometrium (Latorre Uriza et al., 2018; Vrachnis et al., 2011). Zudem sind Prostaglandine an den myometrialen Kontraktionen der glatten Muskelzellen sowie an der Zervixreifung beteiligt (Schäfer & Zahradnik, 2003). Tribe et al. zeigen, dass Interleukine (IL) den Kalziumeintritt in die glatten Muskelzellen des Myometriums initiieren, womit die kontraktile Eigenschaft gesteigert werden kann (Tribe et al., 2003). Außerdem stimulieren Interleukine die Aktivität der Phosphodiesterase, welches cAMP (cyclic adenosine monophosphate) abbaut. Das cAMP dient zur Signalsteuerung und hält die Myometriumruhe aufrecht. Dementsprechend können Interleukine Uteruskontraktionen erzeugen (Norman et al., 2007; Oger et al., 2002).

Im parodontalen Gewebe befinden sich ebenfalls Östrogen- und Progesteronrezeptoren, welche dort die Förderung der Produktion von PGE 2, und somit die Induktion von Osteoklasten hervorrufen können (Kornman & Loesche, 1980). Die Parodontitis als bakterielle Infektion aktiviert die Produktion von Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF- α , PGE 2). Diese proinflammatorischen Mediatoren stimulieren die Prostaglandinsynthese, wodurch die Kontraktion der Uterusmuskulatur, die Dehnung des Gebärmutterhalses und der Blasensprung eingeleitet und so eine Frühgeburt ausgelöst werden kann (Pirie et al., 2007; Toygar et al., 2007).

1.2.3 Stand der Forschung

Obgleich umfassende Studien eine Assoziation zwischen parodontalen Infektionen und Frühgeburtlichkeit darlegen, bestehen diesbezüglich weiterhin kontroverse Auffassungen (Terzic et al., 2021). Jüngste Studien zeigen eine erhöhte orale Vulnerabilität während der Schwangerschaft durch veränderte Hormonspiegel. Unerwünschte Schwangerschaftsergebnisse korrelieren mit einer Dysbiose des oralen Mikrobioms (Saadaoui et al., 2021). Mit Blick auf das Pro-Kopf-Einkommen bzw. das Wirtschaftsniveau der Länder konnte ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht bei Schwangeren mit Parodontitis und niedrigem sozioökonomischen Status im Vergleich zu Schwangeren mit oraler Gesundheit mit mittlerem bis hohem sozioökonomischem Status festgestellt werden (Moliner-Sánchez et al., 2020).

Aktuell kann angenommen werden, dass intrauterine sowie aufsteigende Vaginalinfektionen ursächlich für vorzeitige Wehentätigkeit sein können (Terzic et al., 2021). Zugleich sind auch nicht-genitale Infektionen, wie Lungenentzündungen, Harnwegsinfekte oder Parodontitis, mit vorzeitiger Wehentätigkeit in Verbindung zu bringen (Daskalakis et al., 2019; Goldenberg et al., 2008; Walia & Saini, 2015).

In Zusammenarbeit zwischen der European Federation of Periodontology und der American Academy of Periodontology wurden im Jahr 2013 in einem Konsensbericht zwei Hauptwege definiert, wie sich parodontalpathogene Keime auf die mütterliche und fetale Einheit auswirken: 1. Die oralen Mikroorganismen disseminieren bezüglich des direkten Mechanismus über den hämatogenen Weg oder den aufsteigenden Urogenitaltrakt in die Plazenta. 2. Die fetal-plazentare Einheit wird direkt durch zirkulierende Entzündungsmediatoren beeinträchtigt, die durch die Infiltration von Pathogenen im parodontalen Gewebe produziert werden (Sanz & Kornman, 2013). Indessen berichten einige Studien, dass trotz einer Parodontitistherapie die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit bei Schwangeren nicht relevant gesenkt werden kann (Caneiro-Queija et al., 2019; Offenbacher et al., 2009).

Die Forschungsmethodik zur Evaluierung von Risikofaktoren und Ursachensuche von Frühgeburten und Geburten mit geringem Geburtsgewicht in Assoziation mit Parodontitis sind zahlreich sowie die Studiendesigns, Fragestellungen und Ergebnisse

nur eingeschränkt vergleichbar. Trotz des beträchtlichen Fortschritts bleiben bestimmte Aspekte unklar. Die Untersuchung der Parodontalpathogene und ihrer möglichen Rolle bei unerwünschten Schwangerschaftsereignissen ist von großer Bedeutung, um eine fundierte Grundlage für Entscheidungen in der pränatalen Betreuung zu schaffen. Mithilfe der 16S-rDNA-Sequenzierung wird eine präzise Analyse der bakteriellen Zusammensetzung des parodontalen Mikrobioms ermöglicht. Zudem sollte die Analyse ebenfalls die Wechselwirkungen zwischen Ernährungsgewohnheiten, Parodontitis und Frühgeburtlichkeit berücksichtigen. Ein tieferes Verständnis dieser Zusammenhänge könnte dazu beitragen, präventive Maßnahmen zu fördern, die das Risiko von Frühgeburten verringern und die Gesundheit von Müttern und Neugeborenen verbessern können.

2 Fragestellung

Die Gesundheit von Mutter und Kind ist von höchster Bedeutung. Die komplexen Zusammenhänge zwischen den Faktoren Parodontitis, unerwünschte Schwangerschaftsereignisse und Ernährung sind bis heute unklar. Diese Forschungslücke bildet das Kernstück dieser Studie, um potenzielle Risiken zu detektieren und präventive Maßnahmen zu entwickeln.

Es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen einer etablierten Parodontitis oder Gingivitis sowie dem Auftreten unerwünschter Schwangerschaftsereignisse feststellbar ist. Dabei sollen sowohl klinisch-entzündliche Parameter als auch mikrobiologische Parameter betrachtet werden.

Anhand der erhobenen parodontalen klinischen Parameter soll überprüft werden, ob der DG Paro-Selbsttest in der untersuchten Kohorte geeignet gewesen wäre, bei Studienteilnehmerinnen mit Parodontalerkrankungen ein erhöhtes Parodontitisrisiko anzuzeigen.

Weiterhin soll explorativ untersucht werden, ob die Referenzwerte der Nährstoffversorgung der Schwangeren durch die vorhandene Lebensmittelauswahl erreicht werden und ob es Unterschiede zwischen der Frühgeburtengruppe und der Termingeburtengruppe sowie mit und ohne Parodontalerkrankung gibt. Dabei soll auch ein möglicher Einfluss bestimmter Nährstoffe auf klinische Parameter analysiert werden.

Daraus ergeben sich folgende Nullhypothesen:

1. Es besteht keine statistisch signifikante Beziehung zwischen einer etablierten Parodontitis und/oder Gingivitis sowie dem Auftreten unerwünschter Schwangerschaftsereignisse
2. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich parodontaler Entzündungsparameter zwischen Müttern mit Früh- und Termingeburt
3. Der DG PARO - Selbsttest zeigt keine signifikante Übereinstimmung mit den klinisch-parodontalen Diagnosen in der Gesamtkohorte

4. Die Mikrobiomzusammensetzung zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen supra- und subgingivalen Proben und der Früh- und Termingeburtengruppe
5. Es bestehen keine Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und oralen sowie perinatalen Ergebnissen

3 Material und Methoden

3.1 Rekrutierung der Patientinnen

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurde nach den STROBE-Richtlinien geplant und durch die Ethikkommission der Universität Tübingen (445/2018BO) ohne Einwände gegen deren Durchführung begutachtet. Zudem wurde sie im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS S00026202) registriert.

Die Rekrutierung fand zwischen Juli 2018 und Januar 2021 in der Abteilung für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen statt. Eine ausführliche Einleitung der Patientinnen über die Studie sowie ihr Einverständnis erfolgten mündlich und schriftlich.

Es wurden anamnestische und personenbezogene Daten erhoben. Diese umfassen das Alter, Allgemeinerkrankungen, Allergien, Medikation, Familienstand, Raucherstatus, Ethnizität und Bildungsstand.

Die Patientinnen wurden instruiert, den DG PARO-Selbsttest und den vom Robert-Koch-Institut entwickelten Ernährungsfragebogen, der sich auf die durchgeführte Studie von 2008-2011 zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland bezieht, auszufüllen (Gößwald et al., 2012; Haftenberger et al., 2010).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden für diese Fall-Kontroll-Studie Patientinnen untersucht, die in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen kurz zuvor entbunden hatten. Untersucht wurden Patientinnen mit Frühgeburtlichkeit (< 37 Wochen) und Patientinnen mit Geburt > 37 Wochen.

Für die Fall- und Kontrollgruppe wurden folgende *Einschlusskriterien* definiert:

1. Mindestalter von 18 Jahren
2. Ausreichende Deutschkenntnisse
3. Das Vorhandensein von mindestens 14 Zähnen

4. Für die Kontrollgruppe: eine Lebendgeburt und eine Entbindung nach der 37. Schwangerschaftswoche. Die Patientinnen sollten kein unerwünschtes Schwangerschaftsereignis in der aktuellen oder in vorangegangenen Schwangerschaften aufweisen
5. Für die Fallgruppe: eine Lebendgeburt, die vor der 37. Woche stattgefunden hatte, und ein niedriges Geburtsgewicht des Neugeborenen. Hinzu kamen Patientinnen mit Frühgeburtlichkeit in der Anamnese und/oder Cerclage und totalem Muttermundverschluss

Für die Fall- und Kontrollgruppe wurden folgende *Ausschlusskriterien* definiert:

1. Schwere Allgemeinerkrankungen und/oder eine Medikation mit Einfluss auf die Gingivaproliferation oder das Parodontium
2. Iatrogene Frühgeburtlichkeit ohne vorangegangene maternale Geburtsbestrebung im Sinne einer Cervixinsuffizienz oder Wehen; Fehlbildung des Feten; Polyhydramnion mit einem Fruchtwasserindex (AFI) > 25 cm; Plazenta praevia; intrauterine Eingriffe nach der 20. Schwangerschaftswoche; Mehrlingsgeburten; schweren chronische Infektionskrankheiten wie HIV und Hepatitis sowie stark eingeschränktem Gesundheitszustand durch Diabetes

3.3 Untersuchung der Patientinnen

Die Studienuntersuchung umfasste das Erstellen eines Zahnhartsubstanzbefundes mit Bestimmung des DMFT-Wertes, Erhebung des gingivalen Blutungsindex (Ainamo & Bay, 1975), Erhebung des Parodontalstatus und einer mikrobiellen Probenentnahme aus der Mundhöhle (supragingivale Plaque, subgingivale Plaque im Falle einer vorliegenden Parodontitis). Die zahnmedizinischen Untersuchungen erfolgten 1-4 Tage nach Entbindung im Patientenzimmer der Fachabteilung für Frauengesundheit durch zwei kalibrierte Untersucher (Interrater Reliability > 80%) unter der Nutzung von Lupenbrille und Lichtquelle.

Bei Studienbeginn wurde ein standardisierter Kalibrierungsprozess durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Messung innerhalb der akzeptablen Toleranz, bei einer maximalen Abweichung von 1 mm, liegt (Grossi et al., 1996). Im Falle größerer

Abweichungen erfolgte eine erneute Messung bis eine Interrater-Variabilität von $> 0,8$ (Cohen´s Kappa) erreicht wurde.

Das Untersuchungstray war mit zwei Mundspiegeln, einer zahnärztlichen Sonde, einer zahnärztlichen Pinzette, einer Parodontalsonde (PCPUNC15; Hu-Friedy, Chicago, USA) und sechs Gracey-Küretten (Hu-Friedy Gracey Standard SG 1/2, 5/6, 11/12, 12/13, 13/14, 15/16, 17/18) ausgestattet. Weitere Hilfsmittel waren Watterollen, Schaumstoffpellets (Omnident, Rodgau Nieder-Roden), Papierspitzen ISO R35 (VDW, Frankfurt), 1,5 mL Eppendorf-Röhrchen mit Nährmedium und Reagenzgläser mit Schraubdeckel.

DMFT-Wert

Der DMFT-Wert wurde als Indikator für die Kariesprävalenz auf Basis des dentalen Befundes erhoben. Er umfasst folgende Parameter: kariös (decayed, D), fehlend (ohne Weisheitszähne; missing, M), gefüllt und/oder restauriert (filled, F) Anzahl der Zähne (teeth, T) (Klein et al., 1938; Roland et al., 1994).

Gingivaler Blutungsindex

Die Bestimmung des GBI erfolgte, um ergänzend zum BOP einen Parameter für die rein gingivale Entzündung zu erhalten. Zur Bestimmung des GBI wurde der gingivale Sulkus mittels Parodontalsonde in einem Winkel von 45 Grad ausgemessen. Pro Zahn wurden vier Stellen beurteilt (mesial, distal, oral, vestibulär). Die Angabe der positiven Blutungsstellen erfolgte prozentual zur Gesamtzahl der Messstellen (Ainamo & Bay, 1975).

Parodontalstatus

Der erhobene Parodontalstatus beinhaltet die Parameter Sondierungstiefen (ST), klinischer interdentaler Attachmentverlust (CAL), Bleeding on Probing (BOP).

- Sondierungstiefe (ST)

Zur Erhebung wurde eine Parodontalsonde mit einer Skalierung von 1 mm bis 15 mm verwendet, indem diese entlang der Zahnachse in den gingivalen Sulkus bis zum Taschenboden geführt und dann das Ergebnis abgelesen wurde (Andrade et al., 2012). Die optimal aufgewendete Kraft sollte dabei 0,25 Newton (N) betragen, um sowohl flache als auch tiefe Taschen zu detektieren (Van Der Velden, 1979).

- Klinischer Attachmentverlust (CAL)

Der CAL wurde durch Messung der Distanz (mm) zwischen der Schmelz-Zement-Grenze des Zahns und dem Taschenboden bestimmt (Vandana & Gupta, 2009).

Zur Erfassung von ST und CAL wurden pro Zahn sechs Stellen (mesio-vestibulär, mesio-oral, vestibulär, oral, disto-vestibulär, disto-oral) gemessen.

- Bleeding on Probing (BOP)

Traten an den gemessenen Stellen bei Sondierung Blutungen auf, wurde dies ebenfalls notiert und ein entsprechender Prozentwert in Bezug auf die Gesamtzahl der Messungen errechnet.

Parodontale Diagnose

Die parodontale Diagnosestellung erfolgte anhand der aktuell gültigen Klassifikation der Parodontalerkrankungen (Tonetti et al., 2018). Im Falle der Diagnosestellung Parodontitis wurde das Stadium bestimmt.

3.4 Ernährungsassessment

Zur explorativen Analyse der Makro- und Mikronährstoffzufuhr während des letzten Schwangerschaftsmonats wurde der DEGS-Fragebogen hinzugezogen. Dabei wurde die Frequenz des Verzehrs und die Portionsgrößen von 53 Nahrungsmitteln innerhalb 125 Fragen während der jeweils zurückliegenden vier Wochen ermittelt. Die herangezogenen Referenzwerte basieren auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) (eV, 2018). Der Fragebogen wurde im Jahr 2010 im Rahmen einer größeren Studie validiert (Haftenberger et al., 2010). Die Optionen bei der Angabe reichten über mehrere Abstufungen von „nie“ über „1-mal im Monat“ bis hin zu „öfter als 5-mal am Tag“. Die Mengenangabe wurde angepasst an das Nahrungsprodukt in „Scheiben“, „Gläser“, „Portionen“ oder anderweitig angegeben. Aus den Antworten wurde die zugeführten Lebensmittelmenge pro Tag errechnet und im Anschluss mit Daten der Ernährungssoftware EbisPro (Universität Hohenheim, Stuttgart) auf Nährstoffebene umgerechnet.

3.5 Dokumentation

Die während der klinischen Untersuchung erfassten Daten wurden innerhalb der Case Report Forms festgehalten und in eine pseudonymisierte Studiendatenbank übertragen.

Weitere gynäkologische Parameter wurden der digitalen Krankenakte des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Diese Parameter umfassten den Entbindungszeitpunkt (Schwangerschaftswoche + Tag); vorangegangene Schwangerschaften; vorangegangene Fehlgeburten; den Entbindungsmodus (Spontanpartus / primäre Sectio caesarea / sekundäre Sectio caesarea/ Vakuumentraktion); das Geburtsgewicht des Kindes; das Vorhandensein eines Gestationsdiabetes; Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe (ja/nein) und RDS-Prophylaxe (ja/nein) sowie die Entzündungsparameter C-reaktives Protein und Leukozytenanzahl.

3.6 Supra- und subgingivale Probenentnahme

Supragingivale Probeentnahme

Die Probeentnahme wurde durchgeführt, nachdem die Patientinnen mindestens zwei Stunden auf Mundhygiene verzichtet hatten. Der Bereich der Probenentnahme wurde durch Watterollen trockengelegt. Aus allen vier Quadranten wurde supragingivale Plaque unter Verwendung einer Kürette genommen. Die Proben wurden in ein 1,5-ml-Eppendorf-Röhrchen mit 100 µl Reduced Transport Fluid unmittelbar nach Entnahme gekühlt gelagert und bei -80°C asserviert.

Subgingivale Probenentnahme

Es wurden sechs sterile Papierspitzen für jeweils 20 Sekunden in den Sulkus eingeführt und anschließend in einem mit 100 µl Reduced Transport Fluid gefüllten sterilen 1,5-ml-Eppendorf-Röhrchen gepoolt. Als Negativkontrolle dienten sechs weitere sterile Papierspitzen aus derselben Charge zum Nachweis möglicher Kontaminationen. Diese wurden separat in einem Röhrchen pro Patientin gepoolt. Bis zur weiteren Analyse wurden die Proben bei -80 °C asserviert.

3.7 DNA-Extraktion und Sequenzierung

Die Isolierung der Bakterien-DNA erfolgte mit dem „DNeasy Blood and Tissue Kit“ (Qiagen, Hilden, Deutschland) gemäß des Herstellerprotokolls (Martin et al., 2002; Nadkarni et al., 2002). Mit Lysozym (20 mg/mL) und Mutanolysin (1.500 U/mL; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) wurde zusätzlich eine enzymatische Lyse durchgeführt (Bartha et al., 2022).

Next generation Sequencing – Bibliotheksvorbereitung

Die Amplifikation der DNA erfolgte mittels universeller bakterieller Primer, die auf den V4-Bereich des 16S-rRNA-Gen hinzielten (Caporaso et al., 2012). Die Proben wurden anhand eines Strichcodes identifiziert, der jedem Primer zugeordnet und mit Illumina-Adaptoren gekoppelt war. Der PCR-Reaktionsmix enthielt Q5 High-Fidelity 1 X Master Mix (New England Biolabs GmbH, Deutschland), 2 µL DNA, 0,5 µM von jedem Primer und wurde mit sterilem Wasser auf ein Endvolumen von 25 µL ergänzt (Bartha et al., 2022).

Der Ablauf der thermischen Reaktion war wie folgt: Bei 94 °C die erste Denaturierung für 3 min, anschließend 30 Amplifikationszyklen (94 °C für 45 s, 50 °C für 1 min und 72 °C für 1 min 30 s). Die abschließende Extension erfolgte bei 72 °C für 10 min (Cycler: Primus 25, Peqlab Biotechnologie GmbH, Deutschland oder FlexCycler², Analytik Jena AG, Deutschland) (Bartha et al., 2022).

Gleichzeitig wurden die Negativkontrollen (ZymoBIOMICS Microbial Community Standard, ZymoResearch, Deutschland) verarbeitet, wobei steriles Wasser zur Überprüfung möglicher Kontamination eingesetzt wurde. Die Analyse der PCR-Produkte wurde mit dem Qiaxcel-DNA-Screening (Qiagen, Deutschland) durchgeführt. Anschließend erfolgte die Reinigung der Produkte mithilfe von Agencourt AMPure XP-Kügelchen (Beckman Coulter, Deutschland) gemäß den Vorgaben des Herstellers. Die gereinigten PCR-Produkte wurden anschließend hinsichtlich Qualität und Konzentration unter Verwendung des Quant-iT™ PicoGreen® dsDNA Assay Kit (ThermoFisher Scientific GmbH, Dreieich, Deutschland) überprüft. Es erfolgte eine Sequenzierung einer äquimolaren Mischung der gesamten PCR-Produkte mithilfe eines Illumina-Miseq-Sequenziersystems (2 x 300 Zyklen) (Bartha et al., 2022).

3.8 Statistische Methoden

3.8.1 Analyse der klinischen Daten

Unter Verwendung von SAS JMP (SAS-Institut GmbH, Heidelberg, Deutschland) wurden die klinischen Daten statistisch analysiert. Für die Fall- und Kontrollgruppe konnte eine Kohortengröße von 77 Patientinnen untersucht werden. Die Kohortengröße zielte auf die Beurteilung des zu erwartenden Effekts für eine nachfolgende Kontrollstudie ab.

Die deskriptiven Daten wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten, Medianen und Interquartilsbereichen (IQR) kalkuliert. Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen (Anderson-Darling-Test $p < 0,01$), wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Kruskal-Wallis-Test analysiert. Die kategorialen Daten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Um potenzielle Korrelationen zwischen Variablen zu

bewerten, wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Nach der Methode von Cohen (1988) gilt ein Spearman's ρ von 0,1 bis 0,29 als schwach; 0,3 bis 0,49 gelten als mäßig und über 0,49 als stark. Die Stichprobengröße kann erheblichen Einfluss auf die p -Werte der Spearman-Analyse nehmen und wurden daher nicht für die Beurteilung herangezogen.

3.8.2 Analyse der Sequenzierungsdaten

Die Rohsequenzen wurden unter Verwendung von DADA2 Pakets für R verarbeitet (Callahan et al., 2016). Mittels Qualitätskontrollen (geringer als ein Fehler pro Lesevorgang, keine Unklarheiten (n), Kürzung der Lesevorgänge nach Qualitätsbewertung < 2) wurden Rohsequenzen verarbeitet, als Contigs verlinkt und anhand der Standardparameter von DADA2 auf Chimere kontrolliert.

Die Zuweisung ribosomaler Sequenzvarianten (RSVs) erfolgte mittels der SILVA-Datenbank (Version 138). Aufgrund der durch die Negativkontrolle erzeugten Amplikons und der Sequenzierung verwendeten wir das Paket-Dekontam (Davis et al., 2018), welches nach strikten Methoden potenzielle Verunreinigungen aus unserem Datensatz eliminierte. Hierbei wurde zum Aufrufen der Verunreinigungen entweder die Prävalenz- oder die Frequenzmethode berücksichtigt.

Nach Einstufung eines RSVs als Verunreinigung wurde es entfernt. Die verbleibenden RSVs wurden für die Berechnung der deskriptiven Indizes der α -Diversität (Shannon-Index), Richness (Relative Anzahl der beobachteten RSVs), Evenness (Pielou-Index) und Dominanz (relative Abundanz der dominantesten RSVs) herangezogen. Die statistische Analyse der Alpha-Diversity-Indizes zwischen den Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede zu ermitteln. Die Berechnung der Beta-Diversität erfolgte durch den geprüften Unifrac-Index, während die statischen Unterschiede der Beta-Diversität mittels multivariater Permutationsanalyse (PERMANOVA) bewertet wurden. Durch Deseq2 wurde die unterschiedliche Häufigkeit in den Taxa zwischen beiden Gruppen auf jeder taxonomischen Ebene analysiert (Bartha et al., 2022).

Ein generell lineares Modell wurde angewandt, um die Auswirkungen der klinischen Daten auf das Frühgeburtsrisiko schätzen zu können. Alle Analysen wurden mit der Statistiksoftware R 4.1.0 durchgeführt (Bartha et al., 2022).

3.8.3 Analyse der Ernährungsfragebögen

Bezüglich der statistischen Analyse der Ergebnisse der Ernährungsfragebögen wurde zur Überprüfung der Annahme, dass die Ernährungswerte der Schwangeren den Referenzwerten nicht entsprechen, ein einseitiger t-Test für normalverteilte Zufallsvariablen verwendet. Für nicht normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Rang-Sign-Test durchgeführt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Anzahl der nicht fehlenden Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum und Maximum angegeben. Zudem wurde ein Welch's t-Test durchgeführt, sofern die Stichproben in jeder Gruppe normalverteilt sind, um festzustellen, ob die Mittelwerte der betreffenden Variablen zwischen der Gruppe der Patienten mit Frühgeburt und der Gruppe der Patienten mit Termingeburt auf dem 5%- Level unterschiedlich waren. Andernfalls wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Zu beachten ist, dass alle p-Werte im deskriptiven Sinne zu interpretieren sind und keinen konfirmatorischen Wert haben. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen. Es wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob und inwieweit einige der erläuternden Variablen die Ergebnisse BOP, GBI, CRP, WOC und die Entbindungswoche beeinflussen. Für jedes dieser Ergebnisse und die Entbindungswoche wurde ein lineares Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenauswahl durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnencharakteristika

Es wurden 79 Teilnehmerinnen in die vorliegende Studie auf Eignung rekrutiert, 2 davon lehnten die Teilnahme ab. 33 von ihnen hatten eine Frühgeburt (preterm birth, PTB; Risikogruppe) (≤ 37 Schwangerschaftswoche) und 44 eine Termingeburt (term birth, TB; Kontrollgruppe) (≥ 37 Wochen).

In der Mikrobiomanalyse wurden 8 Patientinnen der PTB-Gruppe und 9 Patientinnen der TB-Gruppe aufgrund eines zu geringen DNA-Gehalts der sub- und supragingivalen Proben von der Analyse ausgeschlossen.

Die weiteren Stichprobengrößen für klinische Untersuchungen, Mikrobiomanalyse und der DEGS-Fragebogen sind der Abbildung 2 zu entnehmen.

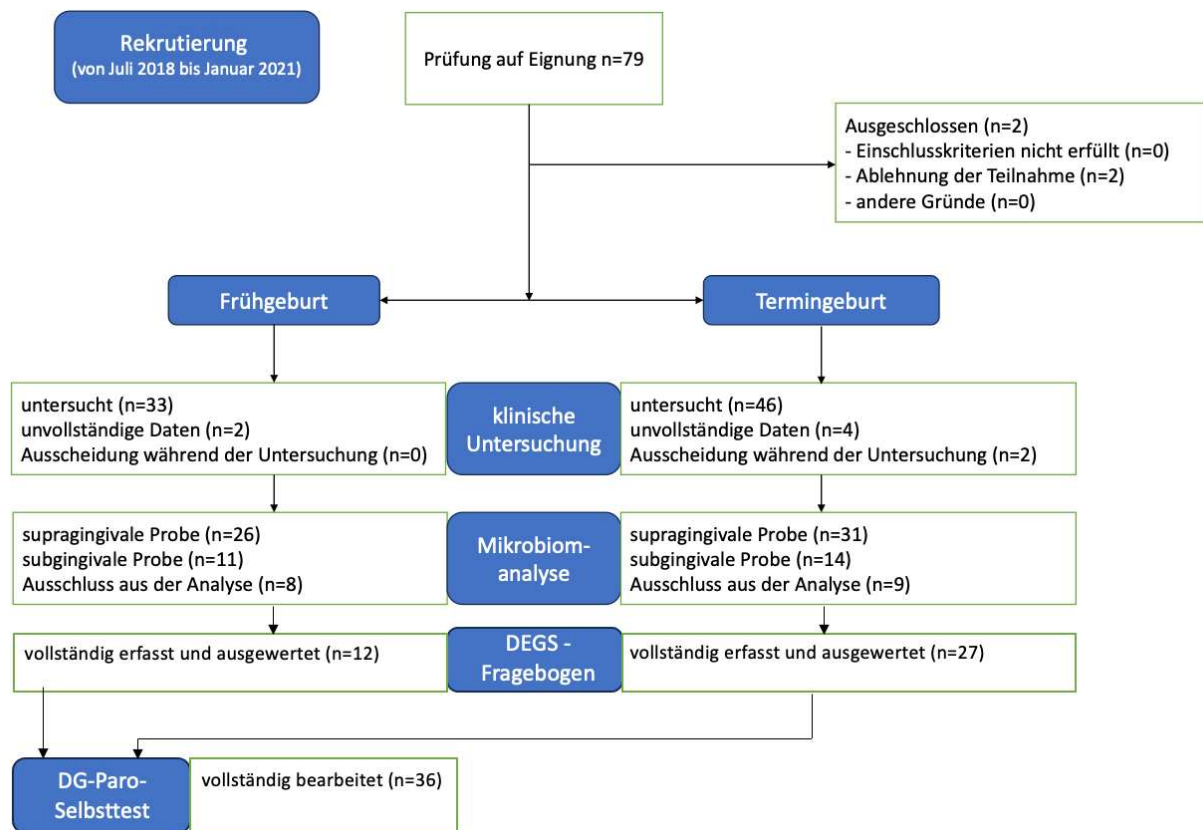


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studie

Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Altersmedian zwischen der PTB-Gruppe (Median 33; min. = 21 und max. = 44) und der TB-Gruppe (29,5; min. = 19 und max. = 41) (Tabelle 1). Die PTB-Gruppe wies eine mediane Entbindungswoche von 35,14 Wochen auf (Interquartilsabstand – IQA 34,00 - 36,14). Die mediane Entbindungswoche der TB-Gruppe lag bei 39,64 (IQA 38,75 - 40,71). Diese Werte waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$). In der PTB-Gruppe zeigte sich ein medianes Geburtsgewicht von 2620 g (IQA 2285,00 - 2787,50), während sich in der TB-Gruppe mit 3375 g ein signifikant höherer Wert zeigte (IQA 3090,00 - 3615,00; $p < 0,001$). Die Anzahl der Spontangeburt war in der PTB-Gruppe signifikant niedriger als in der TB-Gruppe ($p = 0,001$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demografische Daten und Schwangerschaftsergebnisse

Median mit Interquartilerange (IQR). n mit Prozentsatz. p-Wert durch den Mann-Whitney-U-Test, den Chi-Square-Test oder den Kruskal – Wallis – Test

¹ = Chi-Square – Test; ² = Kruskal – Wallis - Test

		n	PTB-Gruppe n = 33	TB-Gruppe n = 44	p-Wert
Alter (Jahre)		77	33 (Bereich 21 - 44)	29,5 (Bereich 19 - 41)	0,089 ²
Raucher (n. %)		72	1 (3,23 %)	7 (17,07 %)	0,064 ¹
Entbindungswoche		77	35,14 (34,00 – 36,14)	39,64 (38,75 – 40,71)	< 0,001
Entbindungsmodus (n. %)	spontan	77	8 (24,2 %)	22 (50,0 %)	0,002 ¹
	primäre sectio caesarea		2 (6,0 %)	9 (20,4 %)	
	sekundäre sectio caesarea		17 (51,5 %)	6 (13,6 %)	
	Vakuumentextraktion median		6 (18,18 %)	7 (15,9 %)	
Geburtsgewicht (g)		73	2620 (2285,00-2787,50)	3375 (3090,00-3615,00)	< 0,001
Geburtsgewicht < 2500g (n. %)			13 (41,94 %)	1 (2,4 %)	< 0,001 ¹
Gestationsdiabetes (n. %)		71	3 (9,68 %)	3 (7,5 %)	0,744
vorherige Schwangerschaftsabbrüche		76	0 (Bereich 0 - 4)	0 (Bereich 0 - 1)	0,033

4.2 Ergebnisse der oralen Befunderhebungen

Die klinischen Untersuchungen zeigten in der PTB-Gruppe einen signifikant höheren mittleren CAL-Wert (1,4; IQR 0,4 - 1,9) und einen höheren prozentualen Anteil von Stellen mit ST \geq 4 mm (2,89; IQR 1,19 - 5,95) als in der TB-Gruppe (CAL: 0,4; IQR 0,0 - 1,2; n ST \geq 4 mm: 2; IQR 0 - 6; p = 0,0128/ p = 0,047).

Ferner waren in der Frühgeburtengruppe der DMFT und die absolute Anzahl von Stellen mit $ST \geq 4$ mm höher, jedoch ohne statistisch signifikante Differenzen. In Tabelle 2 wird aufgeführt, dass zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bei BOP, PISA und GBI festgestellt werden konnte (Tabelle 2).

Tabelle 2: klinisch oral erfasste Daten und Laborwerte

Median mit IQR, p-Wert durch Mann-Whitney-U-Test; BOP=Bleeding on Probing, PISA=Periodontal Inflamed Surface Area; GBI=Gingival Bleeding Index; DMF(T)=decayed, missing, filled (teeth); ST=Sondierungstiefen; CAL=Clinical Attachment Loss (Bartha et al., 2022)

	n	PTB n = 33	TB n = 45	p-Wert
BOP (%)	70	18,2 (13,1 – 29,8)	27,1 (14,8 – 44,8)	0,081
PISA (%)	70	241,40 (151,67 – 365,76)	316,82 (146,91 – 506,26)	0,206
GBI (%)	72	14,15 (10,48 – 19,98)	19,9 (6,73 – 36,68)	0,572
DMF(T). median	74	9,0 (5,5 - 115)	5,0 (2,0 – 10,5)	0,091
ST (mm)	70	2,1 (2,0 – 2,3)	2,1 (2,0 – 2,2)	0,604
CAL (mm)	70	1,4 (0,4 – 1,9)	0,4 (0,0 – 1,2)	0,013
n $ST \geq 4$ mm (%)	70	5 (2 - 10)	2 (0 - 6)	0,058
Rel. Anteil $ST \geq 4$ mm (%)	70	2,98 (1,19 – 5,95)	1,19 (0 – 3,85)	0,047
Anzahl fehlender Zähne	73	0 (Bereich 0 - 5)	0 (Bereich 0 - 8)	0,761

4.3 Parodontale Diagnostik

Auf Basis des erhobenen Parodontalstatus erfolgte die Diagnosestellung nach aktueller Klassifikation der Parodontalerkrankungen. Im Falle einer Parodontitis wurde das Stadium bestimmt.

In der Termingeburtengruppe konnte ein höherer Prozentsatz an Teilnehmerinnen mit parodontaler Gesundheit oder Gingivitis festgestellt werden, während die

Frühgeburtengruppe eine höhere Anzahl und einen höheren Prozentsatz an Frauen mit Parodontitis im Stadium I-III aufwies, allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 3). Weiter wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das mittlere Alter und die Anzahl der Raucherinnen in den verschiedenen Parodontalstadien gemessen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Parodontaldiagnosen in Bezug zu Schwangerschaftsereignissen

¹ = Chi-Square – Test; ² = Kruskal – Wallis - Test

		n=70	PTB (n. %)	TB (n. %)	Alter (Jahre) (Medianbereich)	Raucher
parodontale Gesundheit			1 (3,2 %)	6 (15,4 %)	28 (23 - 40)	1 (16,7%)
Gingivitis			12 (28,7 %)	20 (51,3 %)	30 (19 - 39)	3 (9,7%)
Parodontitis	gen. Stadium I		11 (15,5 %)	8 (20,5 %)	32 (25 - 44)	2 (11,1 %)
	gen. Stadium II		6 (19,4 %)	4 (10,3 %)	31,5 (21 - 41)	1 (10 %)
	gen. Stadium III		1 (3,23 %)	1 (2,6 %)	29,5 (25 - 34)	0
p-Wert = (Parodontitis vs. PTB/TB)			0,375 ¹			
p-Wert = (Parodontitis vs. Alter)					0,758 ²	
p-Wert = (Parodontitis vs. Raucher)						0,974 ¹

Zur Analyse, ob es eine Korrelation zwischen parodontaler Diagnose und Geburtszeitpunkt und/oder Geburtsgewicht gibt, wurden die Frauen aufgrund der kleinen Stichprobengröße bei einigen Diagnosen in drei Gruppen eingeteilt, um die statistische Power zu erhöhen: G1 = parodontale Gesundheit, G2 = Gingivitis oder Parodontitis-Stadium I, G3 = Parodontitis, generalisiert Stadium II oder III.

Von den 77 Teilnehmerinnen konnten 70 in der Auswertung berücksichtigt werden. Bei 7 Patientinnen war eine Auswertung aufgrund fehlender oder unvollständiger Datensätze nicht möglich.

Sieben Patientinnen waren parodontal gesund (G1), bei 51 Patientinnen lag eine lokalisierte oder generalisierte Gingivitis oder eine Parodontitis in Stadium I vor (G2), bei 12 Patientinnen eine Parodontitis, generalisiert im Stadium II oder Stadium III (G3). 66 Patientinnen gaben ihren Raucherstatus an, sieben Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Entbindung Raucherinnen (G0 = 1, G2 = 5, G3 = 1).

Hinsichtlich des Geburtszeitpunktes zeigte sich eine Tendenz zu einem früheren Geburtszeitpunkt bei Müttern mit Parodontitis im Vergleich zu parodontal gesunden Müttern, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,227$) (Tabelle 4).

Das Geburtsgewicht war in G2 und G3 im Vergleich zu G1 statistisch signifikant niedriger (G1 vs. G3 $p = 0,021$; G1 vs. G2 $p = 0,0098$) (Tabelle 4 + Abbildung 3).

Tabelle 4: Parameter der Schwangerschaftsereignissen und Laborwerte hinsichtlich Parodontaldiagnosen

Explorative p-Wert durch Kruskal-Wallis-Test ohne Bonferroni-Korrektur

Parodontaldiagnosen in Gruppen					
	parodontale Gesundheit (n = 7)	Gingivitis und Parodontitis Stadium I (n = 51)	Parodontitis (n = 12)	p-Wert = (parodontal gesund vs. Parodontitis)	p-Wert = (parodontal gesund vs. Gingivitis)
Geburtsgewicht (g)	3100 (2645-3497,5)	2820 (2260-2042,5)	2935 (2685-3387,59)	0,021	0,0098
Entbindungswoche	38,36 (35,71-39,86)	38,64 (35,57-39,68)	36,29 (35,29-40)	0,227	0,232

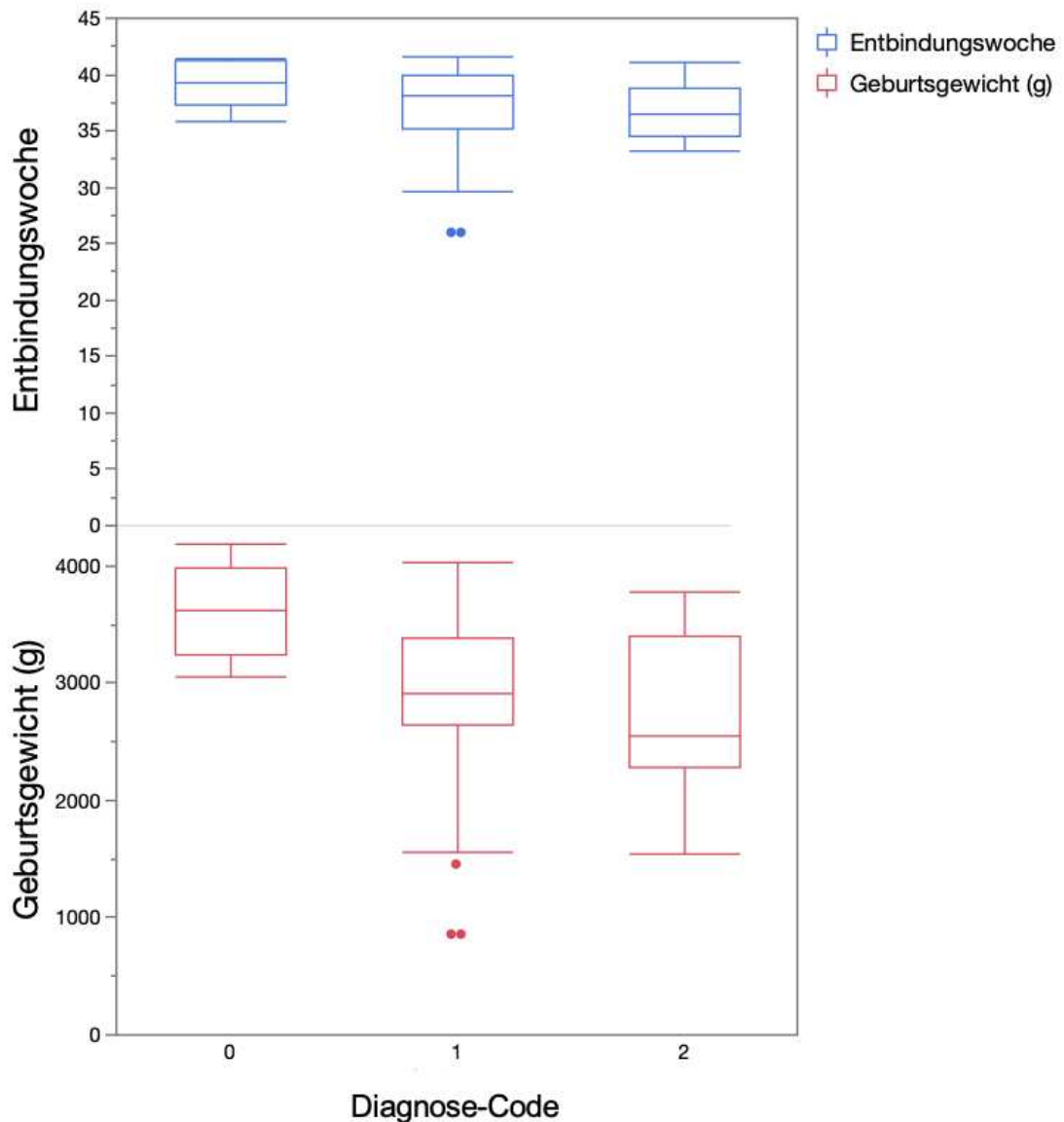


Abbildung 3: Boxplots der Entbindungswoche und Geburtsgewicht nach parodontaler Diagnosegruppe, Medianwert und Standardabweichung

4.4 Evaluation des DG PARO-Selbsttests

Bei 36 Teilnehmerinnen im Alter von 20 bis 43 Jahren (Median 32) lagen sowohl ein Selbsttest als auch eine klinische Diagnose vor. Davon zeigten 18 Patientinnen in der klinischen Diagnose eine Gingivitis auf, welche bei zehn von ihnen lokalisiert und bei acht Teilnehmerinnen generalisiert war. Parodontitis wurde bei 18 Frauen festgestellt.

Der DG PARO-Selbsttest zeigte bei den Teilnehmerinnen mit vorliegendem Selbsttest und klinisch diagnostizierter Parodontitis (n = 18) ein Parodontitisrisiko von 4 bis 23 % auf. Bei den Teilnehmerinnen mit klinisch diagnostizierter Gingivitis wurde bei n = 17 ein Parodontitisrisiko von 4 bis 23 % und bei einer Teilnehmerin ein Risiko von 24 bis 45 % gemäß Selbsttest festgestellt. Bei einer klinisch diagnostizierten Gingivitis wäre ein mittleres Risiko von >23% zu erwarten, sowie bei einer klinisch diagnostizierten Parodontitis ein erhöhtes Risiko von >45%.

4.5 Mikrobiomuntersuchung

Differenzielle mikrobielle Abundanz in supra-und subgingivalen Proben

Insgesamt konnten durch die Illumina-Sequenzierung zahlreiche RSVs identifiziert werden. Die DESeq2-Analyse identifizierte Unterschiede in der Abundanz von RSVs zwischen den Gruppen. Abbildung 4 zeigt ein gestapeltes Balkendiagramm, was die relative Häufigkeit verschiedener Bakteriengattungen in sub- und supragingivalen Arealen der TB- bzw. PTB-Gruppe darstellt. Jede Farbe repräsentiert eine Bakteriengattung, wobei auffällig ist, dass die Verteilung eine Inhomogenität aufweist. Die Farben Rot, Orange, Hellblau und Grün, die jeweils für *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* und *Prevotella* stehen, treten besonders prominent in der Darstellung auf. Die TB-Gruppe erscheint sub- und supragingival homogener. Die dominierenden Bakteriengattungen sind konstant und gleichmäßig verteilt. In der PTB-Gruppe gibt es größere Schwankungen zwischen den Proben. Die Verteilung der Bakteriengattungen variiert stärker, was insgesamt weniger homogen wirkt.

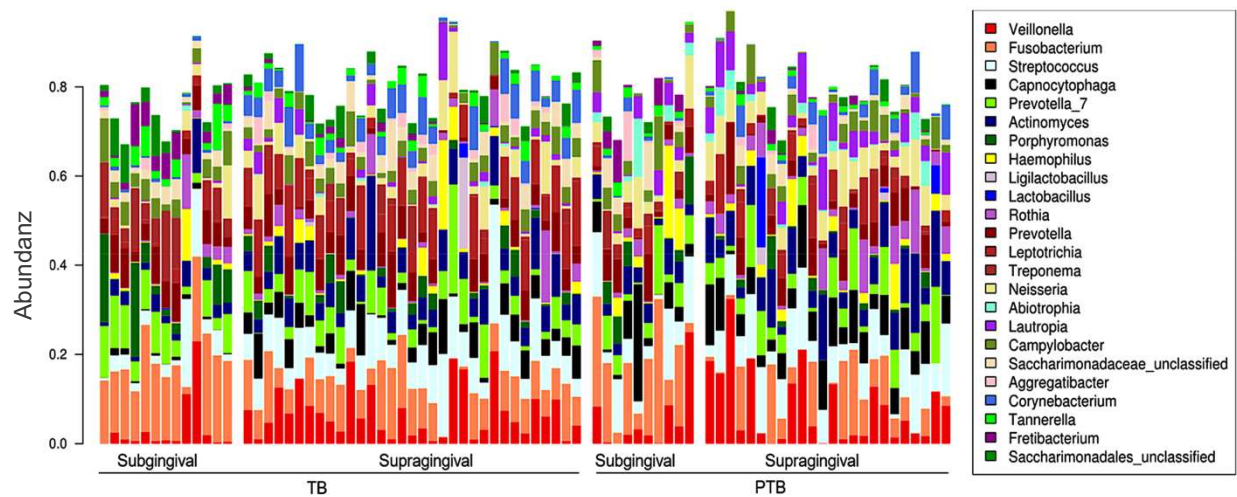


Abbildung 4: Bakterielle Genera innerhalb supra- und subgingivaler Proben der PTB-Gruppe und der TB-Gruppe

In den supragingivalen Proben zeigten sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Bakteriengattungen (siehe Abbildung 5). In der Frühgeburtengruppe zeigte sich eine verminderte Häufigkeit von *Atopobium rimae* und *Bifidobacteria species pluralis* (spp.), mit log₂FoldChange-Werten von – 7,90 bzw. – 7,75. Im Gegensatz dazu wurden *Lautropia* spp., *Lautropia mirabilis* und *Prevotella* spp. in der Frühgeburtengruppe deutlich häufiger nachgewiesen (9,33, 3,89, 9,27 log₂FoldChange) vor.

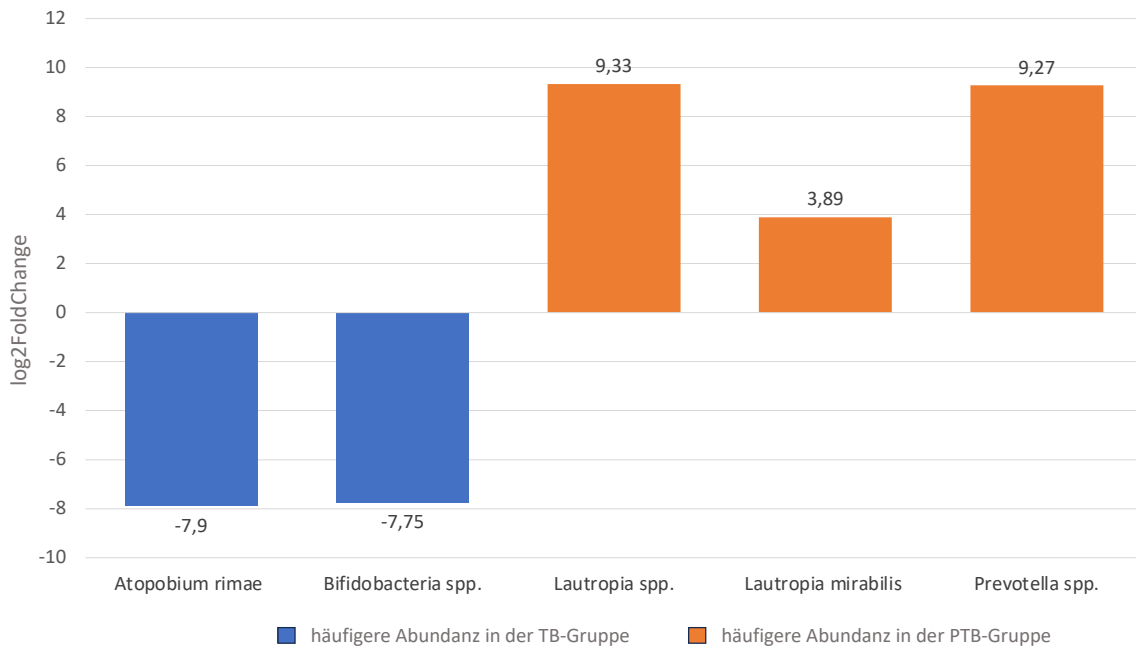


Abbildung 5: DESeq2-Analyse mit unterschiedlichen supragingivalen Abundanzen der ribosomalen Sequenzvarianten im Vergleich zwischen der PTB- und TB-Gruppe

Im Gegensatz dazu konnte in den subgingivalen Proben der Frühgeburtengruppe im Vergleich zur TB-Gruppe eine unterschiedliche Häufigkeit von folgenden RSVs festgestellt werden (siehe Abbildung 6): *Corynebacterium matruchotii* und *Leptotrichia spp.* traten in dieser Gruppe seltener auf wie die negativen log2FoldChange-Werte von $-1,99$ und $-5,19$ belegen. Dagegen war *Abiotrophia defectiva* (*A. defectiva*) mit einem log2FoldChange-Wert von $3,91$ deutlich häufiger in den subgingivalen Proben der Frühgeburtengruppe vertreten. *Capnocytophaga* wies des höchsten log2FoldChange-Wert von $22,4$ auf. Darauf folgend war *Conchiformibius spp.* und *Eikenella spp.* mit einem vergleichbaren log2FoldChange-Wert von $5,2$ bzw. $4,6$ in der Frühgeburtengruppe vertreten, welche den Proteobakterien angehören. Abbildung 6 veranschaulicht die Abundanz der häufigsten Bakterien im subgingivalen Milieu.

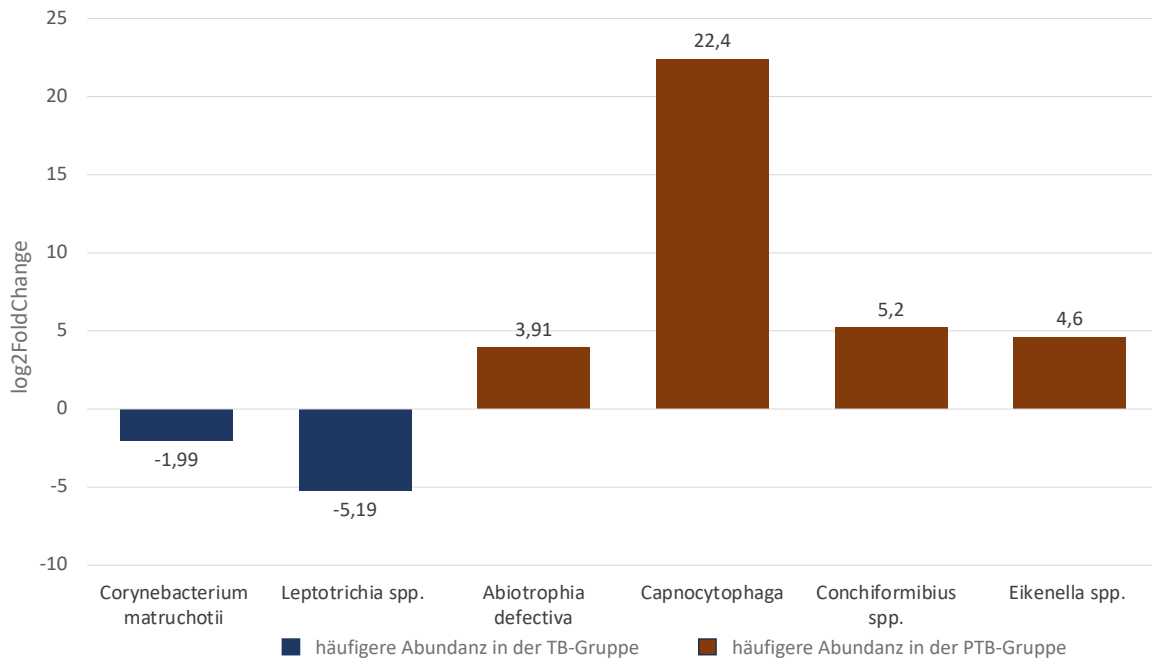


Abbildung 6: DESeq2-Analyse mit unterschiedlichen subgingivalen Abundanzen der ribosomalen Sequenzvarianten im Vergleich zwischen der PTB- und TB-Gruppe

Mikrobiomkomposition: Alpha-Diversität, Evenness und Dominanz

Bezüglich der Mikrobiomzusammensetzung zeigte PERMANOVA signifikante Unterschiede zwischen supra- (PTB $n = 26$; TB $n = 31$) und subgingivalen Proben ($R^2 = 0,11$, $p = 0,001$). Ebenso konnte jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen supra- und subgingivalen Proben in Bezug auf die Gruppen festgestellt werden ($R^2 = 0,13$, $p = 0,015$, $R^2 = 0,08$, $p = 0,002$, Abbildung 7). Alpha-Diversität ($p = 0,020$) und Evenness ($p = 0,006$) waren bei den subgingivalen Proben der Termingeburtengruppe höher, die Dominanz ($p = 0,019$) (Abbildung 7) war geringer.

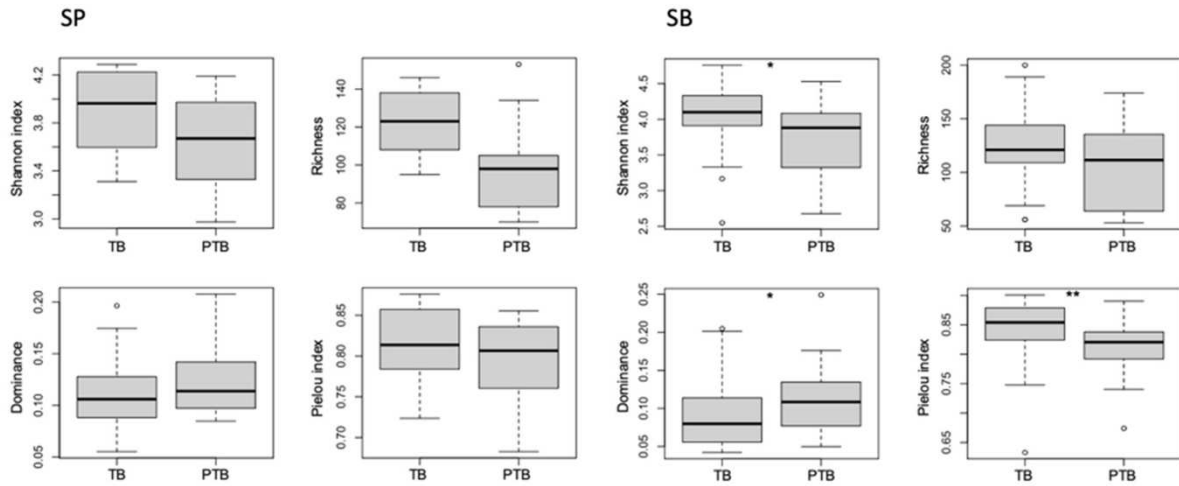


Abbildung 7: Auswirkungen der Gruppen auf die Alpha-Diversität, Dominanz, Evenness und supragingivalem (SP) and subgingivalem (SB) Plaque

Abkürzungen: SP = supragingival; SB = subgingival; TB = Term birth; PTB = Preterm birth; * $p < 0.05$;

** $p < 0.01$; ° = Ausreißer (Bartha et al., 2022)

Mikrobiomstruktur und der Einfluss auf klinische und neonatale Parameter

Das allgemeine lineare Modell zur Einschätzung des Effekts der klinischen Parameter und der Alpha-Diversität auf den Risikofaktor zeigte einen signifikanten Einfluss auf den mittleren CAL, auf die Anzahl der früheren Fehlgeburten sowie auf das Gewicht des Kindes. Hinsichtlich des Auftretens von Frühgeburten zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung der Alpha-Diversität mit mittlerem CAL ($p = 0,026$), Gewicht des Kindes ($p < 0,001$) und Anzahl früherer Aborte ($p = 0,031$) (Abbildung 8).

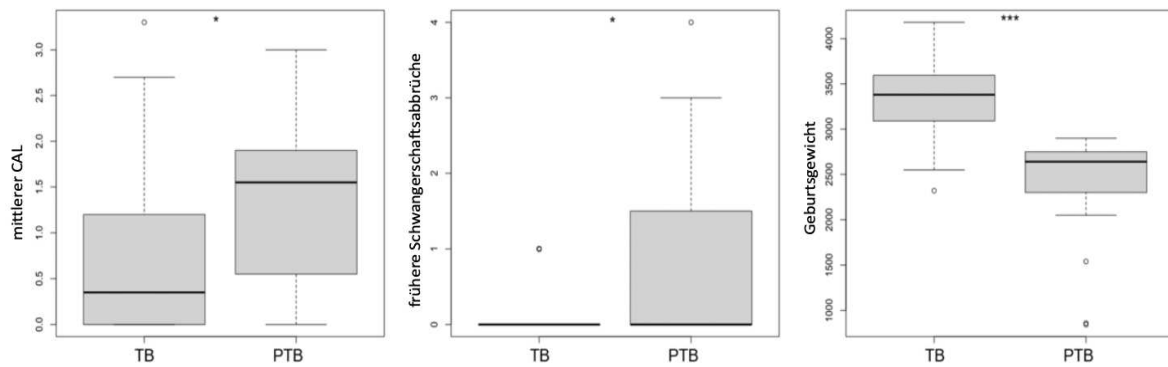


Abbildung 8: Einfluss der klinischen Parameter und des Alpha-Diversitäts-Index auf den Risikofaktor;

verallgemeinertes lineares Modell: mittlerer CAL; Anzahl früherer Schwangerschaftsabbrüche; Gewicht des Kindes

Anmerkung: TB = Term birth; PTB = Preterm birth; CAL = clinical attachment loss; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; ° = Ausreißer (Bartha et al., 2022)

4.6 DEGS-Fragebogen

Von den ursprünglich 80 verteilten Fragebögen konnten nach Ausschlussverfahren 57 berücksichtigt werden, wobei 40 davon als vollständig ausgefüllt galten und somit in die Datenauswertung einfließen. Die Referenzwerte wurden gemäß den Handlungsempfehlung der DGE herangezogen (eV, 2018). Bei der erfassten lebensmittelbezogenen Nährstoffzufuhr in den letzten vier Schwangerschaftswochen lag die Ballaststoffzufuhr in der gesamten Kohorte signifikant unter dem Referenzwert von 30 g. Weiterhin zeigte sich eine unzureichende Zufuhr an Mikronährstoffen wie Folsäure, Eisen, Iod, Niacin, wohingegen die Protein-, Zink-, und Vitamin B12-Aufnahme oberhalb der Referenzwerte lag. Es wurde keine signifikante Differenz in Bezug auf die Nährstoffzufuhr zwischen den Müttern der Gruppen der Termingeburten ($n=26$) und den Frühgeburten ($n=12$) oder hinsichtlich der unterschiedlichen parodontalen Diagnosen festgestellt (Tabelle 5).

Die Regressionsanalyse deutete auf einen möglichen negativen Zusammenhang zwischen dem GBI und der täglichen Zufuhr an gesättigten Fettsäuren (g)

(Effektschätzer 0,678; $p < 0,09$) hin, der zwar nahe an der statistischen Signifikanz liegt, jedoch nicht hochsignifikant ist.

Die Vitamin-C-Zufuhr zeigte einen signifikant positiven Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht (Effektschätzer 5,484; $p = 0,029$) und mit der Entbindungswoche (Effektschätzer 0,03; $p < 0,014$).

Tabelle 5: Makro- und Mikronährstoffe

Insg. Rel. < RI: relative Anteil der gesamten Studienpopulation liegt unterhalb des Referenzwertes

Insg. PTB < RI: relative Anteil der Frühgeburtenpopulation liegt unterhalb des Referenzwertes

Insg. Paro < RI: relative Anteil der Parodontitispopulation liegt unterhalb des Referenzwertes

q: Konzentrationen in der unteren und oberen Quartile der Probandenpopulation

RI: Referenzintervall; Referenzwerte gemäß der DGE (eV, 2018)

	n = 39	median	q1	q3	Mikronährstoffe: durchschnittliche Zufuhr oder Bevölkerungszufuhr	Insg. Rel. < RI	Rel. PTB < RI	Rel. Paro < RI
Vitamin C [mg]		119,31	79,60	205,91	105,00	35,90	50,00	0,00
Kalzium [mg]		1172,71	812,65	1672,35	1000,00	41,03	50,00	50,00
Folsäure [µg]		224,22	167,28	299,21	550 + 400 suppl.	100	100	100
Vitamin B12 [µg]		4,41	2,78	5,73	4,5	53,8	50,00	25,00
Eisen [mg]		10,15	8,16	14,22	30,00	100,00	100,00	100,00
Jod [µg]		114,76	84,59	149,97	230,00	92,00	92,00	75,00
Zink [mg]		9,97	8,42	13,80	11,00	56,00	58,00	50,00
Niacin [mg]		12,39	8,40	16,88	16,00	74,00	75,00	75,00

5 Diskussion

Zielsetzung dieser Studie war es, Frauen mit Frühgeburtlichkeit und Frauen mit Termingeburt hinsichtlich des oralen Entzündungsstatus sowie der Zusammensetzung des oralen Mikrobioms zu untersuchen.

Die Rationale für die Durchführung der Arbeit basiert auf Studien, wobei eine Vielzahl von Taxa, die bei Parodontalerkrankungen beobachtet wurden, mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung stehen (Mendz et al., 2013). Auch Ye et al. beobachteten 2020 in ihrer Studie, in der die bakterielle Besiedlung von Plazentaprobe zwischen Patientinnen mit Frühgeburtlichkeit und Patientinnen mit Termingeburt verglichen wurde, ein Auftreten von Parodontalpathogenen in der Plazenta, die üblicherweise nicht den Urogenitaltrakt besiedeln. Dabei war die Bakterienlast der Plazentaprobe in der Frühgeburtengruppe signifikant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe (Ye et al., 2020). Die Hypothese, dass sich erhöhte parodontitis-assoziierte Entzündungsmediatoren auf die intrauterine Entzündung auswirken, könnte so gestützt werden (Madianos et al., 2013). Die Kontraktilität der Gebärmutter könnte durch diese Mediatoren und Prostaglandine stimuliert werden und zu PPROM führen (Challis et al., 2009).

In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass Frauen mit Frühgeburten im Vergleich zu Frauen mit Termingeburten signifikant unterschiedliche bakterielle Zusammensetzungen in ihrem supra- und subgingivalen Mikrobiom aufwiesen. Es waren einige spezifische RSVs in ihrer Häufigkeit, sowie die Mikrobiomzusammensetzung in ihrer Diversität, Evenness und Dominanz zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich. Diese Differenzen deuten auf mögliche Wechselwirkungen zwischen Bakterienzusammensetzung in der Mundhöhle und der Entstehung von Frühgeburten hin.

Soziodemografische Zusammensetzung der Kohorte

Das Medianalter der Frauen in der Kohorte lag bei 31,00 Jahren (IQR 27-34) und somit unter einem mütterlichen Alter von 35 Jahren, welches als ein Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit gilt (Bianco et al., 1996). In beiden Gruppen war der durch den DMFT-Wert abgebildete Zahnstatus ähnlich. Weitgehend war dieser mit Ergebnissen

einer anderen Studie über schwangere Frauen vergleichbar und lag unter den repräsentativen Werten der deutschen Bevölkerung entsprechend der fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS-V) (Shahnazi et al., 2016). In unserer Kohorte konnte kein Einfluss des Bildungshintergrunds auf den DMFT-Wert festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit der systematischen Übersichtsarbeit von Wagle et al., in der sich keine Korrelation zwischen Frühgeburtlichkeit und einem höheren DMFT aufzeigen lies (Wagle et al., 2018). Auch Kamate et al. konnten keinen Einfluss des sozioökonomischen Status auf das Vorhandensein von Zahnkaries während der Schwangerschaft feststellen (Kamate et al., 2019).

Entzündungsstatus

In der Gruppe der Frauen mit Frühgeburtlichkeit wurden signifikant höhere Werte für den parodontalen klinischen Attachmentverlust (CAL) und bei der relativen Anzahl der pathologisch parodontalen Taschen (ST \geq 4 mm) erfasst. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Parametern für gingivale und parodontale Blutungen (GBI und BOP) beobachtet. Während der Schwangerschaft können erhöhte Parodontaltaschen nicht nur auf einen parodontalen Abbau zurückgeführt werden, sondern auch auf eine Vergrößerung der Gingiva (Lindhe et al., 1967), bei der zwar eine größere Taschentiefe, jedoch kein erhöhter CAL-Wert zu erkennen ist. Schwangere Frauen sind anfälliger für Gingivitiden, da der veränderte Anteil an Sexualsteroiden während der Schwangerschaft zu einer stärkeren Vaskularisierung der Gingiva und Proliferation von Fibroblasten führt (Mariotti, 1994). In dieser Kohorte waren die parodontalen Parameter CAL und ST bei Frauen mit PTB erhöht, während BOP, PISA und GBI bei Frauen mit TB und PTB eine ähnliche Entwicklung aufwiesen. Beide Blutungsparameter waren an <30 % aller gemessenen Stellen vorhanden, was für eine lokalisierte Entzündung in beiden Gruppen spricht (Chapple et al., 2018). Kruse et al. hingegen zeigten in ihrer Studie von 2017, dass Gingivitis häufiger bei Schwangeren mit Frühgeburtsrisiko festgestellt wurde als bei Schwangeren ohne Frühgeburtsrisiko. Die Studie zeigte auch, und somit vergleichbar mit unserer Studie, einen erhöhten Nachweis von *Fusobacterium nucleatum* bei Frühgeburtsrisikoschwangerschaften (Kruse et al., 2018).

Eine verbesserte häusliche Mundhygiene kann sowohl den GBI als auch den BOP positiv beeinflussen. Studien zeigen, dass eine bewusste Reinigung der Zähne Plaqueansammlungen reduzieren und entzündungsbedingte Blutungen im Zahnfleisch minimiert werden können (Chapple et al., 2015). Die Blutungswerte dieser Studie waren in beiden Gruppen ähnlich, was darauf hindeuten könnte, dass die Teilnehmerinnen, insbesondere während der Schwangerschaft ein höheres Bewusstsein für Mundhygiene entwickelt haben. Die Tatsache, dass die Blutungsparameter GBI und BOP keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen aufweist, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Anzahl der Blutungsstellen durch den hohen Anteil an Sondierungstiefen überlagert wurde. Die höhere relative Anzahl der Sondierungstiefen gekoppelt mit dem klinischen Attachmentverlust der PTB-Gruppe lässt einen möglichen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit mit Parodontitis und nicht mit Gingivitis erkennen.

Geburtsgewicht

Bei parodontal gesunden Frauen wurde ein signifikant höheres Geburtsgewicht als in der Gruppe der Frauen mit Gingivitis oder Parodontitis festgestellt. Dies geht mit früheren Ergebnissen einer Fallkontrollstudie von Offenbacher et al. einher, in der Parodontalerkrankungen als signifikanter Risikofaktor für ein niedriges Geburtsgewicht erkannt wurden (Offenbacher et al., 1996). Madianos et al. (2013) erweiterten diese Erkenntnisse durch den Nachweis von parodontalpathogen-spezifische Antikörper im Nabelschnurblut, was auf eine potenzielle transplazentare Übertragung von Bakterien oder Toxintransporte hinweist, die sich negativ auf das fetale Wachstum auswirken könnte (Madianos et al., 2013). Ein niedriges Geburtsgewicht ist eng mit einer erhöhten postnatalen Morbidität verbunden. Reyes und Mañalich (2005) zeigten, dass Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht anfälliger für Gesundheitskomplikationen sind (Reyes & Mañalich, 2005). Dies weist darauf hin, dass das Geburtsgewicht nicht nur durch die Dauer der Schwangerschaft, sondern auch von Faktoren wie der durch mütterlichen und plazentaren Faktoren beeinflusst wird, insbesondere durch die Versorgung mit Nährstoffen und den Transport von Toxinen zur Plazenta.

Trotz signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen sollte die Interpretation der Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße vorsichtig erfolgen. Die p-Werte sollten als deskriptiv betrachtet werden, was bedeutet, dass die Ergebnisse noch nicht mit voller statistischer Gewissheit interpretiert werden können.

Parodontitis-Selbsttest

Der DG PARO-Selbsttest erwies sich in unserer Studie als ungeeignetes Instrument, um die parodontale Gesundheit der Teilnehmerinnen zuverlässig zu erkennen, insbesondere in der Differenzierung zwischen Gingivitis und Parodontitis. Die Teilnehmerinnen konnten unmittelbar nach der Entbindung ihr Parodontitis-Risiko nicht korrekt einschätzen, was auf die inhärente Subjektivität des Tests zurückzuführen ist. Dieser basiert weitgehend auf der selbst wahrgenommenen oralen Gesundheit, die stark von externen Faktoren und emotionalen Zuständen beeinflusst werden kann. Die Frauen in unserer Studie befanden sich kurz nach der Geburt in einer besonderen physischen und emotionalen Verfassung, die durch den Rückbildungsprozess und hormonellen Schwankungen nach der Schwangerschaft geprägt war. Diese Veränderungen können erheblichen Einfluss auf die Wahrnehmung der eigenen Gesundheit haben. Faktoren wie Schlafmangel, hormonell bedingte Stimmungsschwankungen und die Anpassung an neue Lebensumstände könnten die Fähigkeit der Frauen, ihren Mundgesundheitszustand präzise einzuschätzen, erheblich eingeschränkt haben. Eine Studie von 2021 bezeichnete jedoch den DG PARO-Selbsttest als adäquates, eigenständiges Instrument für das Screening von Parodontitis (Sekundo et al., 2021). Dabei wurden jedoch keine weiteren Angaben über den Zustand der Patienten gemacht, da diese lediglich zur Kontrolluntersuchung erschienen.

In Anbetracht dieser Faktoren erscheint es plausibel, dass der Selbsttest ein eindeutigeres Ergebnis geliefert hätte, wenn er in einer stabileren, weniger belastenden Phase durchgeführt worden wäre. Ein Zeitraum, in dem die hormonellen und emotionalen Schwankungen nach der Geburt abgeklungen sind, könnte zu verlässlicheren Ergebnissen führen und die Einschätzung der Mundgesundheit durch die Patientinnen verbessern.

Next Generation Sequencing

Zunehmend werden in Studien die 16S-rRNA-Sequenzierungstechnologien zur Untersuchung des Mikrobioms von schwangeren Frauen eingesetzt (Jang et al., 2021; La et al., 2022). Mittlerweile ist eine der weit verbreiteten Methoden zur Analyse der 16S-rRNA das Next Generation Sequencing, welche eine hohe Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet und auch in dieser Studie verwendet wurde (Reschini et al., 2022).

Das orale und plazentare Mikrobiom: Erkenntnisse und Perspektiven

Obwohl die Bakteriengattungen in der PTB- und TB-Gruppe weitgehend übereinstimmten, gab es Unterschiede im Verteilungsmuster. Die PTB-Gruppe wies eine höhere Variabilität in der Verteilung der mikrobiellen Gemeinschaft auf, was sich durch das Überwiegen einzelner obligat anaerober Mikroorganismen, insbesondere von *Prevotella* und *Fusobacterium* äußerte. Beide Gattungen sind mit entzündlichen und pathogenen Zuständen assoziiert und spielen eine Schlüsselrolle bei Erkrankungen wie Parodontitis (López et al., 2015; Sharma et al., 2022). Beide strikt anaeroben Bakterien leben vorrangig im subgingivalen Milieu aufgrund der besonders niedrigen Sauerstoffkonzentration. Andere fakultativ anaerobe Gattungen wie *Streptococcus* waren in der PTB-Gruppe tendenziell unterrepräsentiert. Das Vorkommen und Wachstum wird im supragingivalen Bereich aufgrund des höheren Sauerstoffgehalts begünstigt. Diese Bakteriengattung steht eher für einen Marker für ein gesundes orales Mikrobiom und sorgt für ein ausgewogenes Biofilm-Ökosystem (Zhu et al., 2018). Die reduzierte Präsenz könnte auf eine gestörte mikrobielle Balance hinweisen.

Die TB-Gruppe zeigte eine gleichmäßigere Verteilung der Bakteriengattungen sowohl in subgingivalen als auch supragingivalen Arealen. Diese Homogenität deutet auf ein stabiles mikrobielles Gleichgewicht hin, welches möglicherweise mit einem gesunden Status der Mundhöhle und einer normalen physiologischen Funktion assoziiert ist. Die dominierenden Gattungen wie *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* und *Prevotella* erscheinen konstant, was auf ein symbiotisches Zusammenwirken dieser Bakteriengattungen hinweisen könnte.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten wir in der Abundanz mehrerer Ribosomale Sequenzvarianten feststellen.

Weniger häufig vertreten in den supragingivalen Proben der Frühgeburtengruppe waren *Atopobium rimae* (Abbildung 5), welche mit Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes (Chen et al., 2021) und Erkrankungen wie infektionsbedingter Glomerulonephritis, chronischer Mandelentzündung und Milzabszessen assoziiert sind (Devresse et al., 2016; Radcliffe et al., 2022; Wu et al., 2021) sowie IL-1beta und IL8 in Gingivakrevikulärer Flüssigkeit (Khoct et al., 2021). In der Frühgeburtengruppe waren ebenfalls weniger häufig die *Bifidobakterien spp.* vorhanden, die mit parodontaler Gesundheit (Alkaya et al., 2017) assoziiert werden (-7,90, -7,75 log2FoldChange) (Abbildung 5). Hingegen waren *Lautropia spp.* und *Lautropia mirabilis*, die mit einer parodontalen Gesundheit assoziiert werden (Colombo et al., 2009), sowie *Prevotella spp.* in der Frühgeburtengruppe häufiger vertreten (9,33, 3,89, 9,27 log2FoldChange) (Abbildung 5). *Prevotella* zählen zum Phylum der Bacteroidetes und sind als klassische Parodontalpathogene zugehörig zum orangen Komplex (Socransky et al., 1998), welcher ebenfalls mit bakterieller Vaginose assoziiert wird (Cassini et al., 2013). Eine Beeinträchtigung der Funktion neutrophiler Leukozyten sowie die Produktion von Kollagenasen und Fibrinolytin können durch *Prevotella* und weitere orale Spezies bedingt werden. Diese Mechanismen können zur Auslösung einer Frühgeburt führen (Africa et al., 2014). Eine weitere Studie, in welcher Frauen mit vorzeitigem Blasensprung hinsichtlich des vaginalen Mikrobioms und Metaboloms um Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wurden, beschreibt den Zusammenhang von *Prevotella* und Frühgeburtlichkeit – wobei *Prevotella* überwiegend zu den vorherrschenden Spezies in der Gruppe mit vorzeitigem Blasensprung gehörten (Liu et al., 2021).

In der PTB-Gruppe konnten in subgingivalen Proben unterschiedliche RSV spezifischer Mikroorganismen detektiert werden (Abbildung 6). Dabei fiel insbesondere eine reduzierte Häufigkeit von *Corynebacterium matruchotii* (-1,99 log2FoldChange) auf, einer zentralen Komponente des oralen Kernmikrobioms. Diese Spezies interagiert über spezifische Plaque-Bakterien mit dem Biofilm und übt durch Kohlenhydrat-Interaktionen potenziell regulatorische Effekte auf das menschliche

Gewebe aus (Esberg et al., 2020). Ebenfalls seltener nachgewiesen wurde *Leptotrichia spp.* (- 5,19 log₂FoldChange), eine Gattung des Kernmikrobioms, die bei übermäßigem Vorkommen mit Halitosis und oraler Leukoplakie assoziiert ist (Amer et al., 2017; Hampelska et al., 2020). Im Gegensatz dazu zeigte *A. defectiva* eine erhöhte Prävalenz (3,91 log₂FoldChange). Besonders auffällig war die Häufigkeit von *Capnocytophaga* (22,4 log₂FoldChange), einer entzündungsassoziierten Gattung, die potenziell eine große Rolle bei der Förderung inflammatorischer Prozesse im subgingivalen Milieu spielen könnte (Ciantar et al., 2005). Zusätzlich waren *Conchiformibius spp.* (5,2 log₂FoldChange) und *Eikenella spp.* (4,6 log₂FoldChange) in erhöhter Konzentration vorhanden, wobei hier ebenfalls ein entzündungsverstärkender Faktor bekannt ist (Esberg et al., 2020; Shigeishi et al., 2024; Yumoto et al., 2001). Diese Befunde verstärken die Vermutung auf eine Verschiebung in der bakteriellen Zusammensetzung des subgingivalen Mikrobioms der PTB-Gruppe. Die reduzierte Präsenz essentieller Bestandteile des Kernmikrobioms wie *Corynebacterium matruchotii* und *Leptotrichia spp.* sowie die gleichzeitige Überpräsentation proinflammatorischer Gattungen wie *Capnocytophaga* deuten auf eine Dysbiose hin.

Unsere Studie zeigte ferner keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von *P. gingivalis* (1,23 log₂FoldChange, p = 0,999) zwischen beiden Gruppen. Dies unterscheidet sich von den Ergebnissen einer Studie im Jahr 2007. Hier wurden konstant hohe Konzentrationen von parodontalen Erregern mit dem Risiko von Frühgeburten in Verbindung gebracht (Lin et al., 2007). Der parodontale Schlüsselerreger *Porphyromonas gingivalis* (Hajishengallis et al., 2012) war dabei sowohl im Fruchtwasser als auch in der Mundhöhle von Frauen in der Frühgeburtengruppe tendenziell höher als in der Termingeburtengruppe (Lin et al., 2007). Die Diskrepanz in der Häufigkeit von *P. gingivalis* in dieser Arbeit und der Studie von Lin et al. kann durch einige Faktoren erklärt werden. Diese Unterschiede können von methodischer Natur als auch biologisch bedingt sein. Die Zusammensetzung des Mundhöhlenmikrobioms kann je nach geografischem Standort, ethnischer Herkunft und sozialökonomischem Hintergrund variieren. Die verglichene Studie wurde im Osten von Nordamerika durchgeführt. Die vielfältigere ethnische Population in dieser Gegend könnte eine höhere Anfälligkeit für Parodontitis aufweisen. Hinzu kommen die

Ernährungsunterschiede. Die höhere Aufnahme von zucker- und fettreicheren Lebensmitteln, sowie stark verarbeitenden Produkten in den USA könnten zu einer schlechteren Mundgesundheit beitragen. Der Zugang zu zahnmedizinischer Versorgung könnte in weniger wohlhabenden Gebieten der USA eingeschränkt sein. Die unterschiedlichen Forschungsmethoden können ebenfalls zu Diskrepanzen führen. Es wurde in der Vergleichsstudie Immunglobulin G – Reaktionen vor und nach der Entbindung analysiert. Unsere Arbeit bezieht sich auf Probeentnahmen nach 1-4 Tagen postpartum, wobei die Analyse mithilfe von 16S-rDNA-Gensequenzierung durchgeführt wurde. Eventuelle Unterschiede in den Einschlusskriterien könnten ebenso zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Diese Faktoren beeinflussen die Prävalenz des Bakteriums als auch die Vergleichbarkeit der Studien, signifikante Assoziationsaussagen zu treffen.

In einer Studie von Miranda-Rius et al. (2021) wurde das mikrobielle Profil der Plazenta durch die 16S-rRNA-Sequenzierung erstellt. Es wurden drei Untersuchungsgruppen verglichen: Frauen mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen, einschließlich Präeklampsie, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt und Parodontitis, Frauen mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen ohne Parodontitis und parodontal gesunde Frauen mit Termingeburt. Bzgl. der Vielfalt des Plazentamikrobioms zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Parodontitis zeigte eine Assoziation mit einem ungünstigen Schwangerschaftsausgang. Die Hauptkomponentenanalyse (principal coordinates analysis - PCoA-Analyse) ergab signifikante Unterschiede bezüglich der Beta-Diversität ($p < 0,001$). Bei Bestehen einer Parodontitis in Kombination mit Frühgeburtlichkeit und/oder geringem Geburtsgewicht des Kindes wurde ein Zusammenhang auf Phylumebene mit Proteobakterien und Actinobakterien festgestellt. Im Rahmen unserer Studie konnte, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Miranda-Rius et al., eine höhere Abundanz von Proteobakterien, die mit parodontaler Gesundheit definiert werden wie *Lautropia spp.* und *Lautropia mirabilis*, in den supragingivalen Proben der PTB-Gruppe gefunden werden (Abbildung 5) – jedoch nicht von Actinobakterien (Miranda-Rius et al., 2021). Die Proteobakterie *L. mirabilis* wurde als wesentlicher Bestandteil des Kernmikrobioms definiert (Abusleme et al., 2013; Colombo et al., 2009). Durch die hohe Abundanz von Proteobakterien weist das supragingivale Mikrobiom der PTB-Gruppe keine

wesentliche Verschiebung in Richtung Pathogenität auf, sondern vielmehr ein gesundes Profil. Hingegen findet eine pathogene Verschiebung in den parodontalen Taschen statt und wird durch das subgingival entzündliche Milieu vorangerieben (Hajishengallis et al., 2015).

Zwar wurden *Aerococcaceae* auf Familienebene mit Parodontitis, jedoch nicht mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen assoziiert (Miranda-Rius et al., 2021). Diese Erkenntnisse stimmen ebenso mit unseren Beobachtungen überein, bei denen die Aerokokkenart *A. defectiva* in der PTB-Gruppe mit Parodontitis in Verbindung gebracht wurde und vermehrt im subgingivalen Milieu vorzufinden waren (Abbildung 5). Es wird angenommen, dass *Abiotrophia* spp. wirksame Induktoren proinflammatorischer Zytokine sind (Bhardwaj et al., 2018) und speziell *A. defectiva* mit dem Auftreten von Endokarditis assoziiert ist (Mikkelsen et al., 2000). Dies deutet auf einen Erreger mit erhöhter systemischer proinflammatorischer Aktivität hin.

Die Variable Frühgeburt zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Alpha-Diversität, Dominanz und Evenness der Mikrobiome. Eine geringere Evenness und eine signifikant höhere Dominanz lassen auf eine vermutliche Überrepräsentation bestimmter Spezies, hin zu einer dysbiotischen bakteriellen Verschiebung schließen. Die niedrigere Alpha-Diversität der PTB-Gruppe deutet in dem Zusammenhang darauf hin, dass die Vielfalt der Bakterienarten vermindert ist und somit das orale Mikrobiom in der Widerstandskraft gestört und die ökologische Stabilität und Resilienz nicht mehr gegeben ist. Die geringe Evenness zeigt auf, dass keine gleichmäßige Verteilung der Bakterien vorliegt und möglicherweise parodontalpathogen vorherrschende Arten zur Entwicklung einer Parodontitis beitragen. Ferner konnte eine Wirkung des CAL, Geburtsgewicht des Kindes und Anzahl früherer Aborte auf das Vorkommen von Frühgeburtlichkeit beobachtet werden.

Die Sequenzierungsergebnisse des oralen sub- und supragingivalen Mikrobioms in unserem Kollektiv lassen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der mikrobiellen Organisation und den Gattungen und Spezies sowie dem Auftreten von Frühgeburtlichkeit schließen, da ein gestörtes Gleichgewicht im Mikrobiom zu Entzündungen führen und weitere Reaktionen auslösen können, die wiederum das Risiko für Frühgeburten erhöhen. Die konkrete Funktion bestimmter Spezies, die

Auswirkungen der Stoffwechselprodukte und die Interaktionen untereinander stellen weitere dringende Forschungsfragen dar. Es ist notwendig, in künftigen Studien mit einer größeren Teilnehmeranzahl die Unterschiede im oralen und plazentaren Mikrobiom zu analysieren, wobei neben der 16S-rDNA-Sequenzierung auch eine umfassende Metagenom-Sequenzierung sowie eine Proteom- und Metabolomanalyse stattfinden sollte.

Der Einsatz der 16S-rDNA-Sequenzierung hat außerdem unser Verständnis der Zusammensetzung des oralen Mikrobioms vertieft und die Realisierbarkeit künftiger Vergleiche zwischen dem oralen und dem plazentaren Mikrobiom erhöht.

Analyse der Mikrobiomdynamik

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass trotz einer erkennbaren Dysbiose in der Struktur des Mikrobioms signifikante Unterschiede auf der Speziesebene weitgehend ausbleiben. Dies wirft Fragen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der eingesetzten 16S-rDNA-Sequenzierung auf, welche primär für die Erfassung breiterer taxonomischer Kategorien ausgelegt ist und möglicherweise nicht die Feinheiten auf Speziesebene einfangen kann. Der rote und orange Komplex weisen Bakterien auf, deren 16S-rDNA-Sequenzen komparabel sind, was zu einer ungenauen Zuordnung führen könnte. Dies könnte die deutliche Dysbiose in dieser Kohorte erklären, obwohl keine klaren Unterschiede in der Prävalenz bestimmter Spezies festgestellt wurden.

Hinzu kommt die ökologische Redundanz innerhalb mikrobieller Gemeinschaften, die es unterschiedlichen Spezies ermöglicht, das Gesamtmikrobiom in der Funktion aufrecht erhalten zu können und somit eine signifikante Verschiebung in der Mikrobiomstruktur einhergeht, ohne dass bestimmte Spezies an- oder abwesend sind. Griffen et al. (2012) untersuchte die mikrobiellen Profile, die bei Parodontalerkrankungen eine Rolle spielen und betont, dass die Dysbiose auf eine Verschiebung des gesamten mikrobiellen Gleichgewichts hindeutet, anstatt nur auf das Vorhandensein einzelner pathogener Spezies (Griffen et al., 2012). Bakterien des roten, wie *Porphyromonas gingivalis*, sowie des orangenen Komplexes, wie *Fusobacterium nucleatum*, sind mit schweren Verläufen der Parodontitis assoziiert, allerdings agieren diese stark mit anderen Spezies. Die Dysbiose betrifft das gesamte mikrobielle Ökosystem der Mundhöhle, wodurch der Einfluss und Erkennbarkeit der

einzelnen Spezies verwässert werden können. Es ist möglich, dass in der Frühgeburtengruppe das allgemeine mikrobielle Ungleichgewicht entscheidender war als das Vorhandensein spezifischer pathogener Spezies.

Weiter könnte möglicherweise die hohe Variabilität in der Mikrobiomzusammensetzung der Studienteilnehmerinnen und die unzureichende Stichprobengröße eine Verringerung potenziell signifikanter Spezieseffekte geführt haben. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer erhöhten Teilnehmeranzahl in zukünftigen Studien, um die statistische Aussagekraft zu verbessern und Unterschiede zu erfassen.

Die Negativkontrollen konnten in dieser Arbeit potenzielle Kontaminationen aufdecken. Diese Kontaminationen könnten zu falsch-positiven Nachweisen geführt haben, die die tatsächlichen Muster des Mikrobioms verfälscht oder überlagert haben. Salter et al. (2014) zeigten, dass Kontaminationswellen, insbesondere bei mikrobiellen Studien mit geringer Biomasse, erhebliche Auswirkungen auf die Genauigkeit der Ergebnisse haben können. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, strenge Kontaminationskontrollen durchzuführen, um die Datenintegrität zu gewährleisten (Salter et al., 2014).

Nährstoffzufuhr und Einschätzung der Ergebnisse

Die Vitamin-C-Aufnahme scheint eine signifikante Rolle hinsichtlich des Geburtszeitpunktes (Effektschätzer 5,484; $p = 0,029$) und der Entbindungswoche (Effektschätzer 0,03; $p < 0,014$) (siehe Tabelle 5) zu spielen. Studien weisen auf eine Korrelation zwischen einer erhöhten Vitamin-C-Konzentration und einer Senkung des Frühgeburtsrisikos hin. Ebenso wird ein positiver Effekt auf das Geburtsgewicht verzeichnet (Lee et al., 2004; Siega-Riz et al., 2003). Die Metaanalyse von Rumbold et al. untersuchte verschiedene Studien, die den Zusammenhang zwischen Vitamin-C-Supplementierung in der Schwangerschaft und dem Geburtsgewicht analysieren. Sie fanden, dass es in den meisten Fällen keinen signifikanten Effekt auf das Geburtsgewicht gab, jedoch in bestimmten Risikogruppen ein positiver Einfluss möglich ist (Rumbold et al., 2006). Eine weitere Studie mit über 100 Patientinnen konnte eine Verringerung des Auftretens von unerwünschten Schwangerschaftsereignissen mit einer Supplementierung von Vitamin-C während der Schwangerschaft dokumentieren (Casanueva et al., 2005). Diese Ergebnisse weisen

weitgehend eine Übereinstimmung mit den gewonnenen Daten aus unserer Studie auf. Vitamin-C ist an einigen Stoffwechselfvorgänge als enzymatischer Cofaktor beteiligt, die zur Herstellung und Stabilisierung von Kollagen beitragen. Das Bindegewebe des Parodonts kann so aufrechterhalten werden (Varela-López et al., 2018). In einer Tierstudie wurde festgestellt, dass eine erhöhte Zufuhr von Vitamin-C den oxidativen Stress im Parodont signifikant reduzieren kann und dadurch Entzündungen verringert werden können (Tomofuji et al., 2009). Die Studie von Li et al. aus dem Jahr 2022 verwendete Angaben aus der NHANES-Datenbank (National Health and Nutrition Examination Survey) mit einer Teilnehmeranzahl von über 11 000 Erwachsenen kam zu dem Ergebnis, dass bestimmte Mikronährstoffe wie Vitamin C bei einem geringen Konsum mit einem erhöhtem Parodontitisrisiko assoziiert sind (Li et al., 2022). Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse aus dem Jahr 2024 analysierte 16 Studien zur Wirkung von Vitamin-C-Supplementierung auf die Parodontalgesundheit. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass eine erhöhte Zufuhr an Vitamin-C das Risiko einer Parodontitis signifikant senken kann, allerdings wird die Wirksamkeit von den Ernährungsgewohnheiten beeinflusst (Buzatu et al., 2024).

Nach diesen Erkenntnissen könnte ein Mangel an Vitamin C das Risiko einer Parodontitis erhöhen, da eine verminderte Gewebereparatur und eine erhöhte Entzündungsanfälligkeit vorliegen. Das starke Antioxidans verringert den Verlust an Kollagen und Knochen und unterstützt das Immunsystem (Li et al., 2022). Dies unterstreicht die Annahme, dass Vitamin C eine schützende Wirkung auf die Parodontalgesundheit haben kann.

Die gesamte Kohorte (mittleres Alter $31,07 \pm 5,06$ Jahre) lag hinsichtlich der Ballaststoffzufuhr unter dem Referenzwert, siehe Ergebniskapitel 4.5. Diese spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der systemischen und aber auch oralen Gesundheit. Ballaststoffe unterstützen die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren, die antiinflammatorischen Eigenschaften besitzen (Tan et al., 2023). Diese wirken regulierend auf das Immunsystem und tragen zur Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen bei, die eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Parodontitis spielen. Eine Studie ergab, dass eine erhöhte Ballaststoffzufuhr zu einer signifikanten Reduktion von entzündlichen Parametern wie dem klinischen Attachmentverlust und der Blutung auf

Sondieren führt (Swarnamali et al., 2023; Tailor et al., 2023). Ergebnisse einer Studie zeigten, dass eine ballaststoffreiche Ernährung zu einer Verringerung der klinischen Entzündungsparameter führt, darunter auch die Verringerung der Plaqueansammlung (Woelber et al., 2016). Eine große Kohortenstudie mit über 4000 Teilnehmer und Teilnehmerinnen zeigte, dass eine höhere Ballaststoffzufuhr das Risiko des fortschreitenden Attachmentverlustes signifikant reduziert (Chuai et al., 2023). Außerdem unterstützen Ballaststoffe durch ihre präbiotische Wirkung das Wachstum von Bakterien, die das Gleichgewicht des oralen Mikrobioms aufrechterhalten (Tailor et al., 2023). Die Aufnahme von Ballaststoffen liegt in dieser Kohorte unter den empfohlenen Werten, was möglicherweise zu einer erhöhten Anfälligkeit für Parodontitis beiträgt.

In jüngster Zeit hat die Forschung das Potenzial von präventiven Ernährungsmaßnahmen, insbesondere einer ballaststoffreichen Ernährung hervorgehoben, um Entzündungsprozesse und das Risiko von Frühgeburten zu senken. Die „Japan Environment and Children’s Study“, eine prospektive Kohortenstudie mit über 90 000 Teilnehmerinnen verdeutlichte, dass eine höhere Ballaststoffzufuhr vor der Entbindung das Frühgeburtenrisiko signifikant verringerte. Frauen mit einer höheren Ballaststoffaufnahme hatten ein um 22-32% geringeres Risiko für eine Frühgeburt im Vergleich zu Frauen mit einer niedrigen Ballaststoffaufnahme (Suzumori et al., 2020).

Die Summe an gesättigten Fettsäuren hatte einen schwachen aber signifikant inversen Effekt auf den gingivalen Blutungsindex, siehe Ergebnisteil 4.5. Dies bedeutet, dass eine höhere Aufnahme an gesättigten Fettsäuren mit einem geringeren gingivalen Blutungsindex assoziiert ist, was zunächst erwartungswidrig erscheinen mag, da gesättigte Fettsäuren, entzündliche Prozesse wie Parodontitis eher fördern (Martinon et al., 2021). Studien haben gezeigt, dass nicht alle gesättigten Fettsäuren gleich wirken. Khaw et al. zeigt auf, dass Kokosnussöl als gesättigte Fettsäure im Vergleich zu Olivenöl als ungesättigte Fettsäure mit keinem negativen Effekt auf die Gesundheit einwirkt (Khaw et al., 2018). Darüber hinaus kann eine Ernährung, die reich an gesättigten Fettsäuren ist, auch andere Nährstoffe enthalten, die einen positiven Effekt auf die orale Mundgesundheit ausüben. Milchprodukte, die einen höheren Anteil an

gesättigten Fettsäuren haben, enthalten Kalzium und Vitamin D, welche das orale Mikrobiom regulieren und Entzündungen reduzieren können (Shimazaki et al., 2008). Diese Ansätze könnten den inversen Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und dem gingivalen Blutungsindex erklären.

Wir konnten außerdem feststellen, dass die Referenzwerte der Zufuhr von Niacin, Jod, Eisen und Folsäure nicht erreicht wurden, während die Protein-, Zink- und Vitamin B12-Zufuhr oberhalb der Referenzwerte lag, siehe Ergebnisteil 4.5. Niacin wird vor allem aus Lebensmitteln wie mageres Fleisch, Fisch, Vollkornprodukten und Nüssen gewonnen (Mielgo-Ayuso et al., 2018). Jod wird hauptsächlich durch jodiertes Speisesalz oder Milchprodukte zugeführt (Andersson et al., 2012). Eisen ist in zwei Formen vorhanden: Hämeisen, welches in rotem Fleisch zu finden ist und Nicht-Hämeisen, was in Hülsenfrüchten, Nüssen und Vollkornprodukten vorkommt. Ersteres wird im Körper besser aufgenommen als Nicht-Hämeisen (Lim et al., 2013). Folsäure ist in Hülsenfrüchte und Getreideprodukte enthalten, da jedoch Folsäure hitze- und lichtinstabil ist, können überkochte folsäurehaltige Lebensmittel die Wirksamkeit verlieren (Crider et al., 2011). Die Makro- und Mikronährstoffe wie Zink, Protein und Vitamin-B12, die oberhalb der Referenzwerte liegen, deuten auf eine Ernährung hin, die hauptsächlich aus tierischen Produkten besteht. Gleichzeitig war der Konsum von rotem Fleisch, grünem Gemüse und Vollkornprodukten wahrscheinlich gering, was die Defizite bei Niacin, Jod, Eisen und Folsäure verursacht hat. Die Diskrepanz liegt darin, dass nicht alle tierischen Produkte gleichermaßen konsumiert werden, sondern der Fokus auf Geflügel und Milchprodukten lag. Dies könnte jedoch auch an den spezifischen Ernährungsempfehlungen während der Schwangerschaft liegen, wodurch bestimmte Lebensmittel bewusst miniert wurden.

Der fehlende Unterschied in den Ernährungsfragebögen zwischen den Gruppen könnte darauf hindeuten, dass die Ernährungsgewohnheiten und Nährstoffaufnahme bei allen Teilnehmerinnen weitgehend ähnlich waren. Die Teilnehmerinnen besuchten alle die Frauenklinik in Tübingen, so könnte angenommen werden, dass sie aus einem homogenen sozialen und wirtschaftlichen Umfeld stammten. Eine ähnliche sozioökonomische Situation führt oft zu ähnlichen Ernährungsgewohnheiten, da der Zugang zu Lebensmitteln und die Ernährungsbildung vergleichbar sein können.

Es ist möglich, dass der Ernährungsfragebogen selbst nicht geeignet war, um subtile Unterschiede in der Nährstoffzufuhr zwischen den Gruppen zu erfassen. Die Lebensmittelauswahl des Fragebogens war in dieser Kohorte, nach Angaben der Teilnehmerinnen, nicht geeignet den empfohlenen Bedarf für Schwangere hinsichtlich einiger Nährstoffe zu decken. Ernährungsfragebögen basieren auf Selbstberichten, die fehleranfällig sein können, da sie von der Erinnerungsgenauigkeit und der Ehrlichkeit der Teilnehmerinnen abhängen. Das Fehlen signifikanter Unterschiede in den Ernährungsfragebögen zwischen der Termingeburtengruppe und der Frühgeburtengruppe könnte darauf hinweisen, dass in dieser Population die Ernährung nicht der entscheidende Faktor für eine Früh-oder Termingeburt war.

Die Ergebnisse unserer Ernährungsanalyse sind mit Zurückhaltung zu interpretieren, da wir keine Blutmessungen zur Bestimmung der Mikro- und Makronährstoffkonzentrationen vorgenommen haben.

6 Limitationen und Stärken der Studie

Eine der zentralen Stärken dieser Studie liegt in der umfassenden Datenerhebung, die sowohl klinische, mikrobiologische als auch soziodemografische Parameter umfasst. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die sich auf einzelne Aspekte der Parodontalerkrankung beschränken, wurden in dieser Arbeit eine Vielzahl von Parametern untersucht. Darunter orale Gesundheitsdaten, Mikrobiomanalysen auf sub- und supragingivaler Ebene, gynäkologische und systemische Parameter und soziodemografische Faktoren wie Rauchen, Bildungsstand und Ernährung. Diese multidimensionelle Erhebung ermöglicht eine tiefgehende Analyse der Interaktionen zwischen verschiedenen biologischen, sozialen und klinischen Faktoren. Durch die breite Datenerfassung können komplexe Zusammenhänge untersucht werden, die der Studie eine hohe Validität verleiht.

Durch die ausführliche parodontale Untersuchung mit der Messung von 6 Taschentiefen pro Zahn, unter Berücksichtigung des klinischen Attachmentverlusts und der aktuell gültigen Klassifikation parodontaler Erkrankungen des World Workshops von EFP und AAP erlangt diese Studie an Zuverlässigkeit. Die Anwendung dieser Klassifikation ist in vorangegangenen Studien nicht erfolgt und erschwert somit die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen (Corbella et al., 2016; López et al., 2015; Sanz & Kornman, 2013). Diese Methodik weist eine besonders hohe Ausdifferenzierung in der Diagnostik auf. Die Messung an 6 Stellen pro Zahn ist eine gängige Methode, um eine detaillierte und umfassende Beurteilung des parodontalen Status zu erfassen. Frühere Studien haben häufig weniger Messstellen pro Zahn verwendet, was zu weniger genauen Ergebnissen geführt haben könnte (Radnai et al., 2004). Die Methodik der 6-Punkt-Messung gewährleistet, dass die Daten dieser Studie mit zukünftigen Studien von ebenso hoher methodischer Qualität vergleichbar sind. Die Verwendung der Klassifikation des World Workshops von 2017 berücksichtigt nicht nur den klinischen Attachmentverlust und die Taschentiefe, sondern auch die Progression der Erkrankung und die Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes. Diese neue Systematik ermöglicht eine bessere Einteilung und genauere Diagnose von Parodontalerkrankungen, insbesondere in Bezug auf die Schwere und Progression. Die Anwendung dieser Klassifikation in dieser Studie stellt sicher, dass die Ergebnisse

mit zukünftigen Studien kompatibel sind, da diese modernisierte und international anerkannte Klassifikation als Standard verwendet wird. Diese Ansätze ermöglichen es, die Daten in einen globalen wissenschaftlichen Kontext zu setzen und mit anderen qualitativ hochwertigen Studien zu vergleichen.

Die sub- und supragingivalen Untersuchungen des oralen Mikrobioms sind von besonderer Bedeutung, da gerade die subgingivalen Proben eine direkte hämatogene Verbindung zum systemischen Kreislauf besitzt. Die Annahme, dass subgingivale Mikroben somit in den Blutkreislauf gelangen, systemische Entzündungen fördern und in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit stehen, wäre dadurch zu erklären.

Die Anwendung der 16S-rRNA-Sequenzierung zur Analyse des oralen Mikrobioms stellt einen weiteren methodischen Vorteil dar. Im Gegensatz zu herkömmlichen Kultivierungsmethoden erlaubt die 16S-rRNA-Sequenzierung eine detaillierte Charakterisierung der mikrobiellen Gemeinschaft.

Die Berücksichtigung von soziodemografischen Parametern wie Rauchen, Bildungsstand und Ernährung ist ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Studien, die diese Faktoren unzureichend adressieren. Es wurden gynäkologische Parameter wie der Geburtszeitpunkt und Geburtsgewicht erfasst, was die Studie in den breiteren Kontext der perinatalen Gesundheitsforschung einordnet.

Allerdings wurde diese Studie auch durch verschiedene Faktoren limitiert. Eine Schwäche dieser Studie besteht in der großen Anzahl der erfassten Parameter, was die Interpretation der Ergebnisse komplexer macht. Mit der steigenden Anzahl an Variablen erhöht sich auch das Risiko von Störfaktoren, die die Validität der Ergebnisse beeinflussen können. Obwohl der multidimensionale Ansatz zahlreiche wertvolle Informationen liefert, führt die Vielzahl an Einflussfaktoren zu Herausforderungen bei der Ermittlung kausaler Zusammenhänge. Insbesondere die Berücksichtigung von sozioökonomischen Faktoren wie Rauchen, Ernährung und Bildungsstand erweitert zwar das Analysefeld, erschwert jedoch die Identifikation von eindeutigen Ursachen-Wirkungs-Beziehungen.

Die begrenzte Zahl an Teilnehmerinnen und die dadurch eingeschränkte Aussagekraft der Resultate sind ebenfalls limitierend für diese Arbeit. Außerdem konnten nicht alle

Untersuchungsparameter an allen Frauen vorgenommen werden. Die körperlich und psychisch herausfordernde Situation eines unmittelbaren Geburtserlebnisses wirkten sich deutlich ungünstig auf die Teilnahmebereitschaft der Patientinnen aus. Die geringe Anzahl an Probanden in einigen Analysen, wie z.B. der parodontalen Diagnostik, impliziert, dass p-Werte lediglich explorativ interpretiert werden dürfen.

Die Ernährungsfragebögen beurteilten ausschließlich Nahrungsmittel und keine Nahrungsergänzungsmittel in Formen von Tabletten, Kapseln, Pulver oder Flüssigkeiten. Die Nicht-Erfassung von Supplementen stellt ein methodisches Defizit dar, insbesondere im Kontext einer Schwangerschaft, in der die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln weit verbreitet ist und eine wichtige Rolle für die Nährstoffversorgung für Mutter und Kind spielt. Während Nahrungsergänzungsmittel in der Schwangerschaft häufig eingesetzt werden, um den erhöhten Bedarf wie Folsäure, Eisen, Vitamin D und Jod zu decken, bleibt deren Beitrag zur Gesamtzufuhr in dieser Studie unberücksichtigt. Dies führt zu einer unvollständigen Erfassung der tatsächlichen Nährstoffaufnahme. Ohne die Berücksichtigung von Nahrungsergänzungsmitteln könnte der Fragebogen die Nährstoffaufnahme systematisch unterschätzen und so potenzielle Defizite fälschlicherweise aufzeigen, selbst wenn diese durch Supplementierung ausgeglichen wurde.

Der Ernährungsfragebogen ist als Tool grundsätzlich dazu geeignet, die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmerinnen zu erfassen und die diätetische Nährstoffaufnahme einzuordnen. Jedoch ist dieser nicht geeignet, um eine vollständige Nährstoffbewertung durchzuführen. Die Validität der Ergebnisse ist insofern eingeschränkt, als dass die konkrete Nährstoffzufuhr der Teilnehmerinnen nur teilweise abgebildet wird, die vollständige Nährstoffversorgung wird nicht widerspiegelt. Daher können die Ergebnisse nur als partiell valide angesehen werden.

Die klinische Abgrenzung der G2-Gruppe sollte kritisch betrachtet werden, da die präzise Bestimmung des CAL bei einer Taschentiefenmessung von über 3 mm und einem geringen CAL fehleranfällig ist. Geringfügige Variationen bei der Sondierungstechnik, wie unterschiedlicher Winkel oder Druck der Parodontalsonde können messbare Schwankungen in den Ergebnissen verursachen.

Sondierungstiefen von über 3 mm treten unter Umständen auch ohne echten Attachmentverlust auf, aufgrund von Gewebsödemen, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Die diagnostische Trennschärfe ist in diesem Bereich dadurch limitiert.

Das Fehlen professioneller Anweisungen zur Mundhygiene stellt ebenfalls eine methodische Schwäche der Arbeit dar. Ohne standardisierte Anweisungen kann es zu signifikanten Unterschieden in der häuslichen Mundhygiene kommen. Es erhöht das Risiko für verzerrte Ergebnisse, da die Mundhygienepraktiken der Teilnehmerinnen vermutlich stark variieren und dies nicht systematisch kontrolliert und erfasst wurde. Folglich kann es zu unterschiedlichen Krankheitsverläufen kommen, die nicht primär auf Ernährung oder andere Faktoren zurückzuführen sind. Die Validität der parodontalen Befunde wird durch das Fehlen professioneller Mundhygieneinstruktionen deutlich eingeschränkt. Zudem liegt der Studie ein querschnittsbasiertes Design zugrunde, was bedeutet, dass die Daten nur zu einem einmaligen Zeitpunkt erhoben wurden. Dies begrenzt die Aussagekraft in Bezug auf die Kausalität der gefundenen Assoziationen. Im Gegensatz dazu wären longitudinale Studien, bei denen die Teilnehmer über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, besser geeignet, um zeitliche Entwicklungen und kausale Effekte zu erfassen. Allerdings sind longitudinale Studien weitaus ressourcenintensiver und logistisch anspruchsvoller, was ihre Durchführung in großen Kohorten erschwert.

Die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt, führt zu einer eingeschränkten Qualität der Erkenntnisse hinsichtlich der Langzeitfolgen von Parodontalerkrankungen und ihrer potenziellen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf. Auch wenn in unserem Kollektiv mehrheitlich nur ein lokal begrenzter gingivaler Entzündungszustand nachgewiesen werden konnte, ist nicht auszuschließen, dass der unter Umständen lange präpartale Krankenhausaufenthalt der Patientinnen als auch der Eintritt in eine neue einschneidende Lebenssituation zu einem eingeschränkten Mundhygieneverhalten geführt haben könnte. Hierdurch wäre jedoch keine parodontale Schädigung im Sinne eines Attachmentverlusts entstanden. Die oralen Befunde spiegeln den Status quo wider. Der Blutungsindex steigt erst nach ca. 9 Tagen an (Theilade et al., 1966). Diese

Diskrepanz in der Aufenthaltsdauer zwischen den Teilnehmerinnen kann die Zuverlässigkeit der oralen Ergebnisse beeinträchtigen und eine Beurteilung der Zusammenhänge erschweren.

Die erfassten Daten stellen lediglich eine Momentaufnahme dar und erlauben keine Schlussfolgerungen über den Verlauf der Parodontalerkrankungen oder deren progressiven Einfluss auf die Schwangerschaft. Dies stellt eine Einschränkung der Gesamtvalidität der Ergebnisse dar, auch wenn die Studie wertvolle Erkenntnisse über die untersuchte Population liefert.

Trotz der begrenzten Aussagekraft, bedingt durch die methodischen Limitationen, trägt die Arbeit aufgrund ihres multidimensionalen Ansatzes und der breiten Datenerfassung zu wissenschaftlicher Erkenntnis und Relevanz bei.

7 Ausblick und Forschungsbedarf

Es gibt mehrere Aspekte dieser Arbeit, in denen weiterer Forschungsbedarf besteht, um die Ergebnisse zu vertiefen und die Aussagekraft zukünftiger Studien zu verbessern.

Erhöhung der Stichprobengröße

Um die statistische Power zu erhöhen und auch kleinere, aber signifikante Effekte nachweisen zu können, sollten zukünftige Studien eine größere Teilnehmeranzahl einbeziehen. Eine größere Stichprobe würde zudem die Übertragbarkeit der Ergebnisse erhöhen. Wie die Studie von Hujoel und DeRouen verdeutlicht, kann eine geringe Stichprobengröße die Möglichkeit einschränken, bedeutsame Unterschiede in wichtigen Gesundheitsparametern erkennen zu können. Relevante Unterschiede können übersehen werden, was zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann (Hujoel & DeRouen, 1992).

Integration von Mundhygieneinstruktionen

Ein methodischer Schwachpunkt dieser Studie war das Fehlen standardisierter Mundhygieneanweisungen. Zukünftige Untersuchungen sollten sicherstellen, dass alle Teilnehmer eine professionelle und einheitliche Anleitung zur häuslichen Mundhygiene erhalten, um Verzerrungen durch ungleiche Mundhygienepraktiken zu minimieren. Dies sollte optimalerweise zu Beginn der Schwangerschaft eingeführt werden, damit parodontale Unterschiede während der Schwangerschaft eher auf andere Faktoren, wie Ernährung und Supplementierung zurückgeführt werden können. Es sollte untersucht werden, ob die Implementierung eines pränatalen parodontalen Screenings sowie die Interventionen zur Verbesserung der Mundhygiene einen positiven Effekt auf die Inzidenz von unerwünschten Schwangerschaftsereignissen hat. Ein Beispiel hierfür wäre eine Studie aus Chile, bei der sich eine Parodontitisbehandlung positiv auf Frühgeburtslichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht auswirkte (López et al., 2005).

Berücksichtigung von Supplementierung

Es wurden in dieser Studie keine Nahrungsergänzungsmittel erfasst, was als methodische Schwäche gewertet werden kann. In der Schwangerschaft sind

Supplemente von hoher Wichtigkeit, um die Nährstoffversorgung zu decken. Zukünftige Studien sollten die Einnahme von Supplementen dokumentieren, um eine vollständige Beurteilung der Gesamtaufuhr zu ermöglichen. Dies würde eine genauere Bewertung der Nährstoffversorgung und ihrer Auswirkungen auf die Parodontalgesundheit und Schwangerschaftsergebnisse ermöglichen. Studien haben bereits den Einfluss von Supplementen während der Schwangerschaft auf die Parodontalgesundheit untersucht. Insbesondere Nährstoffe wie Folsäure, Vitamin D, Kalzium und Eisen stehen dabei im Fokus (Boggess et al., 2011; Dommisch et al., 2018). Die Studien zeigen, wie entscheidend die Erfassung der Supplementierung in der Schwangerschaft und Parodontalgesundheit ist.

Metagenomsequenzierung zur Untersuchung des oralen Mikrobiom

Die Rolle des oralen Mikrobioms wurde in der Entstehung und Progression von Parodontalerkrankungen umfangreich erforscht, dennoch bleiben spezifische Mechanismen in der Mundhöhle unklar. Die Metagenomsequenzierung bietet eine hochmoderne, molekulare Methode, um die Zusammensetzung und Funktion der Bakteriengemeinschaft in der Mundhöhle auf einem detaillierten Niveau zu erfassen. Diese Methode ermöglicht die Analyse des gesamten mikrobiellen Genoms und liefert so ein umfassendes Bild der mikrobiellen Ökologie. Die Verwendung von Metagenomsequenzierung in zukünftigen Studien könnte es ermöglichen, spezifische bakterielle Muster und Pathogene zu identifizieren, die mit parodontalen Entzündungen und Schwangerschaftskomplikationen assoziiert sind. Die Studie von Lee et al. (2021) konzentriert sich auf den Einsatz von Metagenomsequenzierung zur Untersuchung des oralen Mikrobioms im Zusammenhang mit systemischen und oralen Erkrankungen (Lee et al., 2021). Es konnten Spezies als Hauptakteure bei der oralen Dysbiose identifiziert werden, die zu Parodontalerkrankungen führen. Die Studie hebt hervor, dass mit dieser Präzisionsdiagnostik die Korrelation zwischen oralen Bakterien und systemische Entzündungsreaktionen, die möglicherweise zu Frühgeburten führen, verstanden werden können (Lee et al., 2021).

Datenerhebung durch eine longitudinale Studie

Eine longitudinale Studie hätte im Gegensatz zu unserer Querschnittsstudie den Vorteil, Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung und des parodontalen

Status über die gesamte Dauer der Schwangerschaft und möglicherweise auch im postpartalen Zeitraum verfolgt werden könnten. Dies würde erlauben, kausale Zusammenhänge zwischen Parodontalerkrankungen und negativen Schwangerschaftsausgängen klarer zu definieren. Es könnten durch regelmäßige Erhebungen präzisere Aussagen getroffen werden, wann und wie sich eine Dysbiose entwickelt und welche Zeitpunkte während der Schwangerschaft für interventionelle Maßnahmen am vorteilhaftesten wären. Durch die längere Beobachtung über die Schwangerschaft hinaus könnten möglicherweise Entwicklungsstörungen, Immunschwächen oder andere gesundheitliche Folgen identifiziert werden.

Die längere Nachbeobachtung bedeutet jedoch eine zeitliche und logistische große Belastung für die Forscher als auch für die Teilnehmerinnen. Die Drop-out-Rate kann dabei sehr hoch sein, was wiederum die Datenqualität beeinträchtigen könnte.

8 Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der diskutierten Limitationen dieser Studie zeigte die PTB-Gruppe bei früherem Geburtszeitpunkt ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht sowie höheren Attachmentverlust und einen größeren prozentualen Anteil pathologischer Taschensondierungstiefen im Vergleich zur TB-Gruppe. Die TB-Gruppe zeigte bezüglich der Parodontaldiagnosen eine höhere Anzahl an oraler Gesundheit und/oder Gingivitis, während die PTB-Gruppe eine höhere Anzahl von Parodontitis in verschiedenen Stadien aufwies. Dies erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Die 16S-rRNA-Sequenzanalyse offenbarte signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen den Gruppen. Die DESeq2-Analyse identifizierte unterschiedlich vorhandene RSVs in supra- als auch in subgingivalen Proben zwischen den Gruppen, wobei insgesamt eine hohe Abundanz von Proteobakterien im supragingivalen Mikrobiom der PTB-Gruppe festgestellt wurde. Dies deutet daraufhin, dass keine Verschiebung in Richtung Pathogenität vorhanden war, sondern eine Überrepräsentation bestimmter Spezies vorlag. In der Frühgeburtengruppe waren *Lautropia spp.*, *Lautropia mirabilis* und *Prevotella spp.* deutlich häufiger supragingival detektiert (9,33, 3,89, 9,27 log₂FoldChange). Außerdem war *A. defectiva* in den subgingivalen Proben der Frühgeburtengruppe mit einem log₂FoldChange-Wert von 3,91 signifikant häufig vertreten.

Weitere Unterschiede zeigten sich in den Variationen der Diversität, Evenness und Dominanz innerhalb der Mikrobiomzusammensetzung. Die PTB-Gruppe wies im Vergleich zur TB-Gruppe eine deutlich reduzierte Alpha-Diversität, eine verringerte Evenness sowie eine erhöhte Dominanz bestimmter Bakterienspezies auf. Dabei waren einzelne Spezies überrepräsentiert, während die Vielfalt und Stabilität der bakteriellen Gemeinschaft insgesamt beeinträchtigt war. Die reduzierte Alpha-Diversität spiegelt eine Einschränkung der bakteriellen Artenvielfalt wider.

Diese Veränderungen in der Zusammensetzung und Verteilung der mikrobiellen Spezies können als Hinweis auf eine potenzielle Störung der Mikrobiom- und Artenzusammensetzung und somit als Dysbiose interpretiert werden.

Bei dem durch die Teilnehmerinnen selbst durchgeführten DG-PARO-Selbsttest wichen die resultierenden Diagnosen von den klinischen Diagnosen ab. Valide Ergebnisse, die dem Goldstandard entsprechen, konnten nicht ermittelt werden. Der Test zeigte bei 18 Teilnehmerinnen, die klinisch diagnostiziert Parodontitis hatten, nur ein sehr geringes Parodontitisrisiko von 4-23%, was auf eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Diagnose und der Risikoeinschätzung hinweist. Bei 17 anderen Teilnehmerinnen, die eine klinische Gingivitis hatten, zeigte der Test ebenfalls ein gleiches Risiko von 4-23%, dies deutet auf eine unzureichende Differenzierung zwischen Gingivitis und Parodontitis hin. Dieser Selbsttest, der sich auf visuelle Einschätzungen oder Einfach-Fragen stützen, neigt dazu, subjektive Verzerrungen zu unterliegen, da die Teilnehmerinnen möglicherweise den Zustand falsch einschätzten. Diese Methode führt zu falsch-negativen oder falsch-positiven Ergebnissen.

Nach Analyse der Daten, die durch eigene Angabe der Patientinnen über die Menge und Art der zugeführten Nahrungsmittel bestimmt wurden, lässt sich schlussfolgern, dass in beiden Gruppen der empfohlene Bedarf an bestimmten Nährstoffen nicht gedeckt wurde. Die Vitamin-C-Zufuhr zeigte eine positive Assoziation mit dem Geburtsgewicht und dem Entbindungszeitpunkt. Dies deutet darauf hin, dass eine höhere Vitamin-C Aufnahme zu positiven Auswirkungen der Schwangerschaft führen kann.

9 Zusammenfassung

Frühgeburten zählen zu den führenden Ursachen neonataler Sterblichkeit weltweit.

Ziel unserer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war es, potenzielle Verbindungen und Beziehungen zwischen Parodontitis und Frühgeburtlichkeit im Hinblick auf klinische Parameter, Mikrobiom- und Ernährungsdaten zu untersuchen.

Im Zeitraum zwischen Juli 2018 und Januar 2021 wurden 77 Wochenbettpatientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, 1-4 Tage nach der Entbindung zahnärztlich untersucht. Es erfolgte die Unterteilung in eine Kontrollgruppe mit Geburt am Termin und in die Fallgruppe mit einer Frühgeburt <37 Wochen. Die Untersuchung beinhaltete das Erfassen des DMFT-Werts, GBI, Parodontalstatus und die Entnahme mikrobieller Proben aus der Mundhöhle. Zudem wurde ein Ernährungsfragebogen von den untersuchten Patientinnen ausgefüllt.

Die PTB-Gruppe zeigte bei den klinischen Untersuchungen einen signifikant höheren mittleren CAL-Wert (1,4; IQR 0,4-1,9) und einen höheren Prozentsatz von ST \geq 4mm (2,89; IQR 1,19-5,95) auf als die TB-Gruppe (CAL: 0,4; IQR 0,0-1,2; ST \geq 4mm: 2; IQR 0-6; $p=0,0128/ p=0,047$).

Die Termingeburtengruppe zeichnet einen höheren Prozentsatz an oral gesunden Frauen oder Frauen mit Gingivitis auf, während die Risikogruppe einen höheren Prozentsatz von Frauen mit Parodontitis aufwies. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das mittlere Alter oder Raucherstatus. Bei dem Vergleich der Neugeborenen von oral gesunden Frauen mit Frauen mit Gingivitis und/oder beginnender, mittelschwerer oder schwerer Parodontitis stellte sich ein höheres Geburtsgewicht bei oral gesunden Frauen mit den letzten beiden gepoolten Kohorten heraus ($p = 0,013$; $p = 0,008$).

Die Zusammensetzung des supra- und subgingivalen Mikrobioms variierte signifikant zwischen den beiden Gruppen, was eine veränderte Abundanz einiger supra- und subgingivaler RSV bei Frauen mit Frühgeburt im Vergleich zu Frauen mit Termingeburt bedeutete.

Die Anwendung des DG-PARO-Selbsttests gestaltete sich in dieser Kohorte aufgrund spezifischer Gegebenheiten als nicht realisierbar.

Die Auswertung des DEGS-Fragebogens zeigte in beiden Gruppen eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen wie Folsäure, Eisen, Iod und Niacin verglichen mit der Nahrungszufuhr in den vier Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass bei Patientinnen mit unerwünschten Schwangerschaftsvergiftungen ein signifikant erhöhter Schweregrad von Parodontitis und Gingivitis nachweisbar ist. Diese pathologischen Veränderungen korrelieren mit einer Verschiebung des oralen Mikrobioms in Richtung einer Dysbiose, was auf eine mögliche systemische Interaktion zwischen oralen Entzündungen und Schwangerschaftskomplikationen hindeutet. Darüber hinaus offenbarten die, von den Patientinnen eigenständig angegebenen Daten Defizite in der Ernährungsweise, welche möglicherweise die Entstehung oder den Verlauf der oralen Erkrankungen sowie die Schwangerschaftsverläufe mitbeeinflussen.

Im gynäkologischen Kontext verdeutlichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit eines interdisziplinären Ansatzes, der eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Zahnärzten erfordert, um präventive Maßnahmen und gezielte Interventionen zur Verbesserung der oralen Gesundheit während der Schwangerschaft zu entwickeln. Eine frühzeitige zahnärztliche Untersuchung, sowie eine ernährungsbezogene Beratung, sollten integraler Bestandteil der pränatalen Versorgung werden, um das Risiko unerwünschter Schwangerschaftsverläufe zu minimieren und das Wohl der Mutter und des Kindes langfristig zu fördern.

10 Literaturverzeichnis

- Abdulkareem, A. A., Al-Taweel, F. B., Al-Sharqi, A. J. B., Gul, S. S., Sha, A., & Chapple, I. L. C. (2023). Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol*, 15(1), 2197779. <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779>
- Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., Gamonal, J., & Diaz, P. I. (2013, May). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *Isme j*, 7(5), 1016-1025. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.174>
- Africa, C. W., Nel, J., & Stemmet, M. (2014, Jul 10). Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *Int J Environ Res Public Health*, 11(7), 6979-7000. <https://doi.org/10.3390/ijerph110706979>
- Ai, D., Huang, R., Wen, J., Li, C., Zhu, J., & Xia, L. C. (2017, Jan 25). Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis. *BMC Genomics*, 18(Suppl 1), 1041. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3254-5>
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). The visible plaque (VPI) and the gingival bleeding index (GBI) system. *J Clin Periodontol*.
- Alkaya, B., Laleman, I., Keceli, S., Ozcelik, O., Cenk Haytac, M., & Teughels, W. (2017, Jun). Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *J Periodontal Res*, 52(3), 497-504. <https://doi.org/10.1111/jre.12415>
- Amer, A., Galvin, S., Healy, C. M., & Moran, G. P. (2017). The Microbiome of Potentially Malignant Oral Leukoplakia Exhibits Enrichment for *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Campylobacter*, and *Rothia* Species. *Front Microbiol*, 8, 2391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02391>
- Andersson, M., Karumbunathan, V., & Zimmermann, M. B. (2012, Apr). Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr*, 142(4), 744-750. <https://doi.org/10.3945/jn.111.149393>
- Andrade, R., Espinoza, M., Gómez, E. M., Rolando Espinoza, J., & Cruz, E. (2012). Intra-and inter-examiner reproducibility of manual probing depth. *Brazilian oral research*, 26(1), 57-63.

- Bartha, V., Steinmacher, S., Wittlinger, R., Boutin, S., Pauluschke-Fröhlich, J., von Ohle, C., Brucker, S. Y., Bruckner, T., & Wolff, D. (2022, Dec 2). Gain a Baby Lose a Tooth-Is There an Association between Periodontitis and Preterm Birth? *J Clin Med*, *11*(23). <https://doi.org/10.3390/jcm11237183>
- Bhardwaj, R. G., Al-Khabbaz, A., & Karched, M. (2018, Jan). Cytokine induction of peripheral blood mononuclear cells by biofilms and biofilm supernatants of *Granulicatella* and *Abiotrophia* spp. *Microb Pathog*, *114*, 90-94. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.037>
- Bianco, A., Stone, J., Lynch, L., Lapinski, R., Berkowitz, G., & Berkowitz, R. L. (1996, Jun). Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*, *87*(6), 917-922. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00045-2](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00045-2)
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A. B., Kinney, M., & Lawn, J. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, *10 Suppl 1*(Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-s1-s2>
- Bogges, K. A., Espinola, J. A., Moss, K., Beck, J., Offenbacher, S., & Camargo, C. A., Jr. (2011, Feb). Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol*, *82*(2), 195-200. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100384>
- Bretelle, F., Sabatier, F., Shojai, R., Agostini, A., Dignat-George, F., Blanc, B., & d'Ercole, C. (2004, Jun). [New insight in physiopathology of preeclampsia and intra-uterine growth retardation: role of inflammation]. *Gynecol Obstet Fertil*, *32*(6), 482-489. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2003.12.015> (Avancées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie: place de la réponse inflammatoire.)
- Brodzikowska, A., & Górski, B. (2022, Apr 7). Polymorphisms in Genes Involved in Inflammation and Periodontitis: A Narrative Review. *Biomolecules*, *12*(4). <https://doi.org/10.3390/biom12040552>
- Buzatu, R., Luca, M. M., & Bumbu, B. A. (2024, Aug 7). Does Vitamin C Supplementation Provide a Protective Effect in Periodontal Health? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*, *25*(16). <https://doi.org/10.3390/ijms25168598>
- Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J., & Holmes, S. P. (2016, Jul). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*, *13*(7), 581-583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>

- Caneiro-Queija, L., López-Carral, J., Martín-Lancharro, P., Limeres-Posse, J., Diz-Dios, P., & Blanco-Carrion, J. (2019, Sep 27). Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease in a Pregnant Caucasian Women Population: Adverse Pregnancy Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*, 16(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph16193638>
- Caporaso, J. G., Lauber, C. L., Walters, W. A., Berg-Lyons, D., Huntley, J., Fierer, N., Owens, S. M., Betley, J., Fraser, L., Bauer, M., Gormley, N., Gilbert, J. A., Smith, G., & Knight, R. (2012, Aug). Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *Isme j*, 6(8), 1621-1624. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.8>
- Carrillo-de-Albornoz, A., Figuero, E., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010, Mar). Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*, 37(3), 230-240. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01514.x>
- Carvalho, A. P., Moura, M. F., Costa, F. O., & Cota, L. O. (2023, Jan). Correlations between different plaque indexes and bleeding on probing: A concurrent validity study. *J Clin Exp Dent*, 15(1), e9-e16. <https://doi.org/10.4317/jced.60039>
- Casanueva, E., Ripoll, C., Tolentino, M., Morales, R. M., Pfeffer, F., Vilchis, P., & Vadillo-Ortega, F. (2005, Apr). Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 81(4), 859-863. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.4.859>
- Cassini, M. A., Pilloni, A., Condò, S. G., Vitali, L. A., Pasquantonio, G., & Cerroni, L. (2013, Oct-Dec). Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? *Int J Immunopathol Pharmacol*, 26(4), 931-939. <https://doi.org/10.1177/039463201302600411>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018, Jun). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S1-s8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Cetin, I., Pileri, P., Villa, A., Calabrese, S., Ottolenghi, L., & Abati, S. (2012, Jun). Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with adverse pregnancy outcomes. *Reprod Sci*, 19(6), 633-641. <https://doi.org/10.1177/1933719111432871>

- Challis, J. R., Lockwood, C. J., Myatt, L., Norman, J. E., Strauss, J. F., 3rd, & Petraglia, F. (2009, Feb). Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci*, 16(2), 206-215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>
- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E., & Graziani, F. (2015, Apr). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S71-76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., Shapira, L., Tatakis, D. N., Teughels, W., Trombelli, L., Walter, C., Wimmer, G., Xenoudi, P., & Yoshie, H. (2018, Jun). 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. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S74-s84. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0719>
- Chen, B. D., Jia, X. M., Xu, J. Y., Zhao, L. D., Ji, J. Y., Wu, B. X., Ma, Y., Li, H., Zuo, X. X., Pan, W. Y., Wang, X. H., Ye, S., Tsokos, G. C., Wang, J., & Zhang, X. (2021, Feb). An Autoimmunogenic and Proinflammatory Profile Defined by the Gut Microbiota of Patients With Untreated Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 73(2), 232-243. <https://doi.org/10.1002/art.41511>
- Christian, P., Mullany, L. C., Hurley, K. M., Katz, J., & Black, R. E. (2015, Aug). Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol*, 39(5), 361-372. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.06.009>
- Chuai, Y., Dai, B., Liu, X., Hu, M., Wang, Y., & Zhang, H. (2023, May 17). Association of vitamin K, fibre intake and progression of periodontal attachment loss in American adults. *BMC Oral Health*, 23(1), 303. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02929-9>
- Ciantar, M., Gilthorpe, M. S., Hurel, S. J., Newman, H. N., Wilson, M., & Spratt, D. A. (2005, Feb). Capnocytophaga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *J Periodontol*, 76(2), 194-203. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.194>
- Collins, J. G., Windley, H. W., 3rd, Arnold, R. R., & Offenbacher, S. (1994, Oct). Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun*, 62(10), 4356-4361. <https://doi.org/10.1128/iai.62.10.4356-4361.1994>

- Colombo, A. P., Boches, S. K., Cotton, S. L., Goodson, J. M., Kent, R., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Hasturk, H., Van Dyke, T. E., Dewhirst, F., & Paster, B. J. (2009, Sep). Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol*, *80*(9), 1421-1432. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090185>
- Corbella, S., Taschieri, S., Del Fabbro, M., Francetti, L., Weinstein, R., & Ferrazzi, E. (2016, Mar). Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int*, *47*(3), 193-204. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a34980>
- Crider, K. S., Bailey, L. B., & Berry, R. J. (2011, Mar). Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*, *3*(3), 370-384. <https://doi.org/10.3390/nu3030370>
- Damgaard, C., Holmstrup, P., Van Dyke, T. E., & Nielsen, C. H. (2015, Jun). The complement system and its role in the pathogenesis of periodontitis: current concepts. *J Periodontal Res*, *50*(3), 283-293. <https://doi.org/10.1111/jre.12209>
- Dannewitz, B., Holtfreter, B., & Eickholz, P. (2021, Aug). [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *64*(8), 931-940. <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03373-2> (Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit.)
- Darby, I. (2022, Oct). Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol 2000*, *90*(1), 9-12. <https://doi.org/10.1111/prd.12447>
- Daskalakis, G., Arabin, B., Antsaklis, A., & Cabero Roura, L. (2019). Preterm Labor: Up to Date. *Biomed Res Int*, *2019*, 4870938. <https://doi.org/10.1155/2019/4870938>
- Davenport, E. S., Williams, C. E., Sterne, J. A., Murad, S., Sivapathasundram, V., & Curtis, M. A. (2002, May). Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res*, *81*(5), 313-318. <https://doi.org/10.1177/154405910208100505>
- Davis, N. M., Proctor, D. M., Holmes, S. P., Relman, D. A., & Callahan, B. J. (2018, Dec 17). Simple statistical identification and removal of contaminant sequences in marker-gene and metagenomics data. *Microbiome*, *6*(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0605-2>
- Deinzer, R., Micheelis, W., Granrath, N., & Hoffmann, T. (2009, Sep). More to learn about: periodontitis-related knowledge and its relationship with periodontal health behaviour. *J Clin Periodontol*, *36*(9), 756-764. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01452.x>

- Devresse, A., Labriola, L., Dossin, T., Vatlet, M., & Hantson, P. (2016, Aug). Atopobium rimae bacteremia complicated by an infection-related glomerulonephritis in a cardiac transplanted patient. *Transpl Infect Dis*, 18(4), 637-638. <https://doi.org/10.1111/tid.12544>
- Di Benedetto, A., Gigante, I., Colucci, S., & Grano, M. (2013). Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*, 2013, 503754. <https://doi.org/10.1155/2013/503754>
- Dickinson, S., Hancock, D. P., Petocz, P., Ceriello, A., & Brand-Miller, J. (2008, May). High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 87(5), 1188-1193. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1188>
- Dommisch, H., Kuzmanova, D., Jönsson, D., Grant, M., & Chapple, I. (2018, Oct). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 78(1), 129-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12233>
- Dörtbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M., & Persson, G. R. (2005, Jan). Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol*, 32(1), 45-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00630.x>
- Esberg, A., Barone, A., Eriksson, L., Lif Holgerson, P., Teneberg, S., & Johansson, I. (2020, Nov 13). *Corynebacterium matruchotii* Demography and Adhesion Determinants in the Oral Cavity of Healthy Individuals. *Microorganisms*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111780>
- eV, D. G. f. E. (2018). Einheitliche Handlungsempfehlungen für die Schwangerschaft Aktualisiert und Erweitert. *DGEInfo*, 12, 183-189.
- Geisinger, M. L., Geurs, N. C., Bain, J. L., Kaur, M., Vassilopoulos, P. J., Cliver, S. P., Hauth, J. C., & Reddy, M. S. (2014, Feb). Oral health education and therapy reduces gingivitis during pregnancy. *J Clin Periodontol*, 41(2), 141-148. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12188>
- Goepfert, A. R., Jeffcoat, M. K., Andrews, W. W., Faye-Petersen, O., Cliver, S. P., Goldenberg, R. L., & Hauth, J. C. (2004, Oct). Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 104(4), 777-783. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000139836.47777.6d>

- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008, Jan 5). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371(9606), 75-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60074-4)
- Goldenberg, R. L., & Rouse, D. J. (1998, Jul 30). Prevention of premature birth. *N Engl J Med*, 339(5), 313-320. <https://doi.org/10.1056/nejm199807303390506>
- Gößwald, A., Lange, M., Kamtsiuris, P., & Kurth, B. M. (2012, 2012/06/01). DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(6), 775-780. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1498-z>
- Griffen, A. L., Beall, C. J., Campbell, J. H., Firestone, N. D., Kumar, P. S., Yang, Z. K., Podar, M., & Leys, E. J. (2012, Jun). Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *Isme j*, 6(6), 1176-1185. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.191>
- Grossi, S. G., Dunford, R. G., Ho, A., Koch, G., Machtei, E. E., & Genco, R. J. (1996, Jul). Sources of error for periodontal probing measurements. *J Periodontal Res*, 31(5), 330-336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1996.tb00500.x>
- Haftenberger, M., Heuer, T., Heidemann, C., Kube, F., Krems, C., & Mensink, G. B. M. (2010, 2010/09/14). Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutrition Journal*, 9(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-36>
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2012, Oct). The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*, 10(10), 717-725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hajishengallis, G., & Korostoff, J. M. (2017, Oct). Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*, 75(1), 116-151. <https://doi.org/10.1111/prd.12181>
- Hajishengallis, G., Lamont, R. J., & Graves, D. T. (2015). The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. *Virulence*, 6(3), 229-235. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.990806>
- Hampelska, K., Jaworska, M. M., Babalska, Z., & Karpiński, T. M. (2020, Aug 2). The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>

- Han, J., Wang, P., & Ge, S. (2017, Feb 7). The microbial community shifts of subgingival plaque in patients with generalized aggressive periodontitis following non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *Oncotarget*, 8(6), 10609-10619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12532>
- Holtfreter, B., Dietrich, T., Dannewitz, B., Völzke, H., & Kocher, T. (2018). The Periodontitis Risk Score- Via Self-Test to Screening. *Zahnärztl. Mitt.*, 5, 80-87. https://doi.org/https://zm.epaper-archiv.de/fileadmin/user_upload/epaper/2018/05/80/index.html
- Hong, H. H., Uzel, M. I., Duan, C., Sheff, M. C., & Trackman, P. C. (1999, Dec). Regulation of lysyl oxidase, collagen, and connective tissue growth factor by TGF-beta1 and detection in human gingiva. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 79(12), 1655-1667.
- Hujoel, P. P., & DeRouen, T. A. (1992, Aug). Determination and selection of the optimum number of sites and patients for clinical studies. *J Dent Res*, 71(8), 1516-1521. <https://doi.org/10.1177/00220345920710081001>
- Jang, H., Patoine, A., Wu, T. T., Castillo, D. A., & Xiao, J. (2021, Aug 19). Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 11(1), 16870. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96495-1>
- Jouanne, M., Oddoux, S., Noël, A., & Voisin-Chiret, A. S. (2021, Feb 21). Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/nu13020692>
- Kamate, W. I., Vibhute, N., Baad, R., Belgaumi, U., Kadashetti, V., & Bommanavar, S. (2019, Jun). Effect of socioeconomic status on dental caries during pregnancy. *J Family Med Prim Care*, 8(6), 1976-1980. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_283_19
- Kamate, W. I., Vibhute, N. A., & Baad, R. K. (2017, Apr). Estimation of DMFT, Salivary Streptococcus Mutans Count, Flow Rate, Ph, and Salivary Total Calcium Content in Pregnant and Non-Pregnant Women: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res*, 11(4), Zc147-zc151. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/24965.9516>
- Kashetty, M., Kumbhar, S., Patil, S., & Patil, P. (2018, Mar-Apr). Oral hygiene status, gingival status, periodontal status, and treatment needs among pregnant and nonpregnant women: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol*, 22(2), 164-170. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_319_17

- Kashket, S., Zhang, J., & Niederman, R. (1998, Feb). Gingival inflammation induced by food and short-chain carboxylic acids. *J Dent Res*, 77(2), 412-417. <https://doi.org/10.1177/00220345980770021001>
- Khaw, K. T., Sharp, S. J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., Luben, R., & Forouhi, N. G. (2018, Mar 6). Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open*, 8(3), e020167. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020167>
- Khocht, A., Orlich, M., Paster, B., Bellinger, D., Lenoir, L., Irani, C., & Fraser, G. (2021, Dec). Cross-sectional comparisons of subgingival microbiome and gingival fluid inflammatory cytokines in periodontally healthy vegetarians versus non-vegetarians. *J Periodontal Res*, 56(6), 1079-1090. <https://doi.org/10.1111/jre.12922>
- Khocht, A., Zohn, H., Deasy, M., & Chang, K. M. (1995, Dec). Assessment of periodontal status with PSR and traditional clinical periodontal examination. *J Am Dent Assoc*, 126(12), 1658-1665. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1995.0115>
- Killeen, S. L., Callaghan, S. L., Jacob, C. M., Hanson, M. A., & McAuliffe, F. M. (2020, Sep). Examining the use of the FIGO Nutrition Checklist in routine antenatal practice: multistakeholder feedback to implementation. *Int J Gynaecol Obstet*, 151 Suppl 1(Suppl 1), 51-56. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13323>
- Klein, H., Palmer, C. E., & Knutson, J. W. (1938). Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Rep*, 53, 751-765.
- Kornman, K. S., & Loesche, W. J. (1980, Mar). The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res*, 15(2), 111-122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00265.x>
- Korostoff, J., Wang, J. F., Kieba, I., Miller, M., Shenker, B. J., & Lally, E. T. (1998, Sep). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin induces apoptosis in HL-60 cells. *Infect Immun*, 66(9), 4474-4483. <https://doi.org/10.1128/iai.66.9.4474-4483.1998>
- Kruse, A. B., Kuerschner, A. C., Kunze, M., Woelber, J. P., Al-Ahmad, A., Wittmer, A., Vach, K., & Ratka-Krueger, P. (2018, Apr). Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy-a prospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 22(3), 1263-1271. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2209-9>
- La, X., Wang, Y., Xiong, X., Shen, L., Chen, W., Zhang, L., Yang, F., Cai, X., Zheng, H., & Jiang, H. (2022). The Composition of Placental Microbiota and Its Association With

Adverse Pregnancy Outcomes. *Front Microbiol*, 13, 911852. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.911852>

Lafaurie, G. I., Gómez, L. A., Montenegro, D. A., De Avila, J., Tamayo, M. C., Lancheros, M. C., Quiceno, J., Trujillo, T. G., Noriega, L. A., Grueso, M. L., & Cepeda, K. (2020, Jan). Periodontal condition is associated with adverse perinatal outcomes and premature rupture of membranes in low-income pregnant women in Bogota, Colombia: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(1), 16-23. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484092>

Laine, M. A. (2002, Oct). Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*, 60(5), 257-264. <https://doi.org/10.1080/00016350260248210>

Landry, R. G., & Jean, M. (2002, Feb). Periodontal Screening and Recording (PSR) Index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. *Int Dent J*, 52(1), 35-40. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2002.tb00595.x>

Latorre Uriza, C., Velosa-Porras, J., Roa, N. S., Quiñones Lara, S. M., Silva, J., Ruiz, A. J., & Escobar Arregoces, F. M. (2018). Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE(2) in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2018, 7027683. <https://doi.org/10.1155/2018/7027683>

Lawn, J. E., Kerber, K., Enweronu-Laryea, C., & Cousens, S. (2010, Dec). 3.6 million neonatal deaths--what is progressing and what is not? *Semin Perinatol*, 34(6), 371-386. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.011>

Lee, B. E., Hong, Y. C., Lee, K. H., Kim, Y. J., Kim, W. K., Chang, N. S., Park, E. A., Park, H. S., & Hann, H. J. (2004, Oct). Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester on birth weight and length. *Eur J Clin Nutr*, 58(10), 1365-1371. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601976>

Lee, Y. H., Chung, S. W., Auh, Q. S., Hong, S. J., Lee, Y. A., Jung, J., Lee, G. J., Park, H. J., Shin, S. I., & Hong, J. Y. (2021, Jul 16). Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics (Basel)*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>

Li, W., Shang, Q., Yang, D., Peng, J., Zhao, H., Xu, H., & Chen, Q. (2022, Jun 14). Abnormal Micronutrient Intake Is Associated with the Risk of Periodontitis: A Dose-response Association Study Based on NHANES 2009-2014. *Nutrients*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/nu14122466>

- Lim, K. H., Riddell, L. J., Nowson, C. A., Booth, A. O., & Szymlek-Gay, E. A. (2013, Aug 13). Iron and zinc nutrition in the economically-developed world: a review. *Nutrients*, 5(8), 3184-3211. <https://doi.org/10.3390/nu5083184>
- Lin, D., Moss, K., Beck, J. D., Hefti, A., & Offenbacher, S. (2007, May). Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol*, 78(5), 833-841. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060201>
- Lindhe, J., Brånemark, P. I., & Lundskog, J. (1967). Changes in vascular proliferation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res*, 2(4), 266-272. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1967.tb01898.x>
- Liu, L., Chen, Y., Chen, J. L., Xu, H. J., Zhan, H. Y., Chen, Z., Chen, D. Z., Xu, Z. F., & Xu, D. X. (2021, Dec). Integrated metagenomics and metabolomics analysis of third-trimester pregnant women with premature membrane rupture: a pilot study. *Ann Transl Med*, 9(23), 1724. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5539>
- López, N. J., Da Silva, I., Ipinza, J., & Gutiérrez, J. (2005, Nov). Periodontal Therapy Reduces the Rate of Preterm Low Birth Weight in Women With Pregnancy-Associated Gingivitis. *J Periodontol*, 76 Suppl 11S, 2144-2153. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2144>
- López, N. J., Uribe, S., & Martinez, B. (2015, Feb). Effect of periodontal treatment on preterm birth rate: a systematic review of meta-analyses. *Periodontol 2000*, 67(1), 87-130. <https://doi.org/10.1111/prd.12073>
- Lula, E. C., Ribeiro, C. C., Hugo, F. N., Alves, C. M., & Silva, A. A. (2014, Oct). Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data. *Am J Clin Nutr*, 100(4), 1182-1187. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089656>
- Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Offenbacher, S. (2013, Apr). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol*, 84(4 Suppl), S170-180. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340015>
- Marchesan, J. T., Girnary, M. S., Moss, K., Monaghan, E. T., Egnatz, G. J., Jiao, Y., Zhang, S., Beck, J., & Swanson, K. V. (2020, Feb). Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*, 82(1), 93-114. <https://doi.org/10.1111/prd.12269>
- Mariotti, A. (1994). Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*, 5(1), 27-53. <https://doi.org/10.1177/10454411940050010201>

- Marsh, P. D. (1994, Jul). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*, 8(2), 263-271. <https://doi.org/10.1177/08959374940080022001>
- Martin, F. E., Nadkarni, M. A., Jacques, N. A., & Hunter, N. (2002, May). Quantitative microbiological study of human carious dentine by culture and real-time PCR: association of anaerobes with histopathological changes in chronic pulpitis. *J Clin Microbiol*, 40(5), 1698-1704. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.5.1698-1704.2002>
- Martinon, P., Fraticelli, L., Giboreau, A., Dussart, C., Bourgeois, D., & Carrouel, F. (2021). Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 197. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/197>
- Massoni, R. S. S., Aranha, A. M. F., Matos, F. Z., Guedes, O. A., Borges Á, H., Miotto, M., & Porto, A. N. (2019, Aug 13). Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci Rep*, 9(1), 11762. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48288-w>
- Menz, G. L., Kaakoush, N. O., & Quinlivan, J. A. (2013). Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*, 3, 58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>
- Mercer, B. M. (2003, Jan). Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 101(1), 178-193. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02366-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02366-9)
- Mielgo-Ayuso, J., Aparicio-Ugarriza, R., Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., Gil, Á., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G., & González-Gross, M. (2018, Jun 29). Dietary Intake and Food Sources of Niacin, Riboflavin, Thiamin and Vitamin B₆ in a Representative Sample of the Spanish Population. The Anthropometry, Intake, and Energy Balance in Spain (ANIBES) Study †. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070846>
- Mikkelsen, L., Theilade, E., & Poulsen, K. (2000, Aug). Abiotrophia species in early dental plaque. *Oral Microbiol Immunol*, 15(4), 263-268. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150409.x>
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Blanc, V., Álvarez, G., Moncunill-Mira, J., Mashala, E. I., Kasebele, Y., Masenga, G., Nadal, A., & León, R. (2021, Jul 13). Microbial profile of placentas from Tanzanian mothers with adverse pregnancy outcomes and periodontitis. *Oral Dis*. <https://doi.org/10.1111/odi.13962>

- Moliner-Sánchez, C. A., Iranzo-Cortés, J. E., Almerich-Silla, J. M., Bellot-Arcís, C., Ortolá-Siscar, J. C., Montiel-Company, J. M., & Almerich-Torres, T. (2020, Oct 30). Effect of per Capita Income on the Relationship between Periodontal Disease during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Newborn. Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, *17*(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph17218015>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018, Jun). Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*, *45 Suppl 20*, S17-s27. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>
- Nadkarni, M. A., Martin, F. E., Jacques, N. A., & Hunter, N. (2002, Jan). Determination of bacterial load by real-time PCR using a broad-range (universal) probe and primers set. *Microbiology (Reading)*, *148*(Pt 1), 257-266. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-1-257>
- Norman, J. E., Bollapragada, S., Yuan, M., & Nelson, S. M. (2007, Jun 1). Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. *BMC Pregnancy Childbirth*, *7 Suppl 1*(Suppl 1), S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-7-s1-s7>
- Nussbaum, G., & Shapira, L. (2011, Mar). How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol*, *38 Suppl 11*, 49-59. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01678.x>
- O'Neil, T. C. (1979, Jun). Plasma female sex-hormone levels and gingivitis in pregnancy. *J Periodontol*, *50*(6), 279-282. <https://doi.org/10.1902/jop.1979.50.6.279>
- Offenbacher, S., Beck, J. D., Jared, H. L., Mauriello, S. M., Mendoza, L. C., Couper, D. J., Stewart, D. D., Murtha, A. P., Cochran, D. L., Dudley, D. J., Reddy, M. S., Geurs, N. C., & Hauth, J. C. (2009, Sep). Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, *114*(3), 551-559. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b1341f>
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R., & Beck, J. (1996, Oct). Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. *J Periodontol*, *67 Suppl 10S*, 1103-1113. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.10s.1103>
- Oger, S., Méhats, C., Dallot, E., Ferré, F., & Leroy, M. J. (2002, Dec). Interleukin-1beta induces phosphodiesterase 4B2 expression in human myometrial cells through a prostaglandin E2- and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent pathway. *J Clin Endocrinol Metab*, *87*(12), 5524-5531. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020575>

- Opacic, J., Maldonado, A., Ramseier, C. A., & Laugisch, O. (2019). Einfluss der Parodontitis auf Schwangerschaft und Geburt. *Swiss Dent J*, *129*(7-8), 581-589.
- Page, R. C. (1986, May). Gingivitis. *J Clin Periodontol*, *13*(5), 345-359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb01471.x>
- Page, R. C. (1991, May). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, *26*(3 Pt 2), 230-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1991.tb01649.x>
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976, Mar). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *34*(3), 235-249.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R., & Tonetti, M. S. (2018, Jun). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, *89* Suppl 1, S173-s182. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0721>
- Paquette, D. W. (2002, Jul). The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol*, *4*(3), 101-109.
- Patti, M. A., Braun, J. M., Arbuckle, T. E., & MacFarlane, A. J. (2022, Dec 19). Associations between folic acid supplement use and folate status biomarkers in the first and third trimesters of pregnancy in the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Pregnancy Cohort Study. *Am J Clin Nutr*, *116*(6), 1852-1863. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac235>
- Perić, M., Marhl, U., Gennai, S., Marruganti, C., & Graziani, F. (2022, Sep). Treatment of gingivitis is associated with reduction of systemic inflammation and improvement of oral health-related quality of life: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, *49*(9), 899-910. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13690>
- Pirie, M., Cooke, I., Linden, G., & Irwin, C. (2007). Dental manifestations of pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*, *9*(1), 21-26.

- Plachokova, A. S., Andreu-Sánchez, S., Noz, M. P., Fu, J., & Riksen, N. P. (2021, May 30). Oral Microbiome in Relation to Periodontitis Severity and Systemic Inflammation. *Int J Mol Sci*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115876>
- Polson, A. M., Subtelny, J. D., Meitner, S. W., Polson, A. P., Sommers, E. W., Iker, H. P., & Reed, B. E. (1988, Jan). Long-term periodontal status after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 93(1), 51-58. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(88\)90193-x](https://doi.org/10.1016/0889-5406(88)90193-x)
- Power, M. E., Tilman, D., Estes, J. A., Menge, B. A., Bond, W. J., Mills, L. S., Daily, G., Castilla, J. C., Lubchenco, J., & Paine, R. T. (1996). Challenges in the Quest for Keystones: Identifying keystone species is difficult—but essential to understanding how loss of species will affect ecosystems. *BioScience*, 46(8), 609-620. <https://doi.org/10.2307/1312990>
- Radcliffe, C., Tang, Z., Gisriel, S. D., & Grant, M. (2022, Apr). Splenic Abscess in the New Millennium: A Descriptive, Retrospective Case Series. *Open Forum Infect Dis*, 9(4), ofac085. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac085>
- Radnai, M., Gorzó, I., Nagy, E., Urbán, E., Novák, T., & Pál, A. (2004, Sep). A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol*, 31(9), 736-741. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00564.x>
- Rathee, M., & Jain, P. (2024). Gingivitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
- Reschini, M., Benaglia, L., Ceriotti, F., Borroni, R., Ferrari, S., Castiglioni, M., Guarneri, D., Porcaro, L., Vigano, P., Somigliana, E., & Uceda Renteria, S. (2022, May 19). Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. *Sci Rep*, 12(1), 8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>
- Reyes, L., & Mañalich, R. (2005, Aug). Long-term consequences of low birth weight. *Kidney Int Suppl*(97), S107-111. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09718.x>
- Roland, E., Gueguen, G., Longis, M. J., & Boiselle, J. (1994). [Validation of the reproducibility of the DMF Index used in bucco-dental epidemiology and evaluation of its 2 clinical forms]. *World Health Stat Q*, 47(2), 44-61. (Validation de la reproductibilité de l'indice CAO utilisé en épidémiologie bucco-dentaire et évaluation de ses deux formes cliniques.)

- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014, Aug 15). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760-765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
- Rumbold, A. R., Crowther, C. A., Haslam, R. R., Dekker, G. A., & Robinson, J. S. (2006, Apr 27). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*, 354(17), 1796-1806. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054186>
- Saadaoui, M., Singh, P., & Al Khodor, S. (2021, Jun). Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol*, 145, 103293. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103293>
- Salter, S. J., Cox, M. J., Turek, E. M., Calus, S. T., Cookson, W. O., Moffatt, M. F., Turner, P., Parkhill, J., Loman, N. J., & Walker, A. W. (2014, Nov 12). Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol*, 12, 87. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0087-z>
- Salvi, G. E., Rocuzzo, A., Imber, J. C., Stähli, A., Klinge, B., & Lang, N. P. (2023, Jul 14). Clinical periodontal diagnosis. *Periodontol 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12487>
- Sanz, M., & Kornman, K. (2013, Apr). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84(4 Suppl), S164-169. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340016>
- Saracoglu, S., Tuzen, M., & Soylak, M. (2009, Aug 15). Evaluation of trace element contents of dried apricot samples from Turkey. *J Hazard Mater*, 167(1-3), 647-652. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.01.011>
- Schäfer, W. R., & Zahradnik, H. P. (2003, 2003/04/01). (Patho-)Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns. *Der Gynäkologe*, 37(4), 305-313. <https://doi.org/10.1007/s00129-004-1510-2>
- Schuster, G. S. (1999, Dec). Oral flora and pathogenic organisms. *Infect Dis Clin North Am*, 13(4), 757-774, v. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70107-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70107-0)
- Sekundo, C., Bölk, T., Kalmus, O., & Listl, S. (2021, Jan 14). Accuracy of a 7-Item Patient-Reported Stand-Alone Tool for Periodontitis Screening. *J Clin Med*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/jcm10020287>
- Shahnazi, H., Hosseintalaei, M., Esteki Ghashghaei, F., Charkazi, A., Yahyavi, Y., & Sharifirad, G. (2016, May). Effect of Educational Intervention on Perceived

Susceptibility Self-Efficacy and DMFT of Pregnant Women. *Iran Red Crescent Med J*, 18(5), e24960. <https://doi.org/10.5812/ircmj.24960>

Sharma, G., Garg, N., Hasan, S., & Shirodkar, S. (2022, Aug). Prevotella: An insight into its characteristics and associated virulence factors. *Microb Pathog*, 169, 105673. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105673>

Shi, B., Chang, M., Martin, J., Mitreva, M., Lux, R., Klokkevold, P., Sodergren, E., Weinstock, G. M., Haake, S. K., & Li, H. (2015, Feb 17). Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis. *mBio*, 6(1), e01926-01914. <https://doi.org/10.1128/mBio.01926-14>

Shigeishi, H., Hamada, N., Kaneyasu, Y., Niitani, Y., Takemoto, T., & Ohta, K. (2024, Jun). Prevalence of oral Capnocytophaga species and their association with dental plaque accumulation and periodontal inflammation in middle-aged and older people. *Biomed Rep*, 20(6), 99. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1787>

Shimazaki, Y., Shiota, T., Uchida, K., Yonemoto, K., Kiyohara, Y., Iida, M., Saito, T., & Yamashita, Y. (2008, Jan). Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol*, 79(1), 131-137. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070202>

Siega-Riz, A. M., Promislow, J. H., Savitz, D. A., Thorp, J. M., Jr., & McDonald, T. (2003, Aug). Vitamin C intake and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 189(2), 519-525. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00363-6](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00363-6)

Silk, H., Douglass, A. B., Douglass, J. M., & Silk, L. (2008, Apr 15). Oral health during pregnancy. *Am Fam Physician*, 77(8), 1139-1144.

Siqueira, F. M., Cota, L. O., Costa, J. E., Haddad, J. P., Lana, A. M., & Costa, F. O. (2007, Dec). Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *J Periodontol*, 78(12), 2266-2276. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070196>

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr. (1998, Feb). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2), 134-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>

Surbek, D. V., Hoesli, I. M., & Holzgreve, W. (2000, Mar). Morphology assessed by transvaginal ultrasonography differs in patients in preterm labor with vs. without bacterial vaginosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15(3), 242-245. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00102.x>

- Suzumori, N., Ebara, T., Matsuki, T., Yamada, Y., Kato, S., Omori, T., Saitoh, S., Kamijima, M., & Sugiura-Ogasawara, M. (2020, Mar). Effects of long working hours and shift work during pregnancy on obstetric and perinatal outcomes: A large prospective cohort study-Japan Environment and Children's Study. *Birth*, 47(1), 67-79. <https://doi.org/10.1111/birt.12463>
- Swarnamali, H., Medara, N., Chopra, A., Spahr, A., & Jayasinghe, T. N. (2023, Sep 18). Role of Dietary Fibre in Managing Periodontal Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Intervention Studies. *Nutrients*, 15(18). <https://doi.org/10.3390/nu15184034>
- Taylor, R., Medara, N., Chopra, A., Swarnamali, H., Eberhard, J., & Jayasinghe, T. N. (2023). Role of prebiotic dietary fiber in periodontal disease: A systematic review of animal studies. *Front Nutr*, 10, 1130153. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1130153>
- Tan, J. K., Macia, L., & Mackay, C. R. (2023, Feb). Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 151(2), 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.007>
- Teng, Y. T. (2006, Mar). Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1--innate and humoral immunity and the periodontium. *J Dent Res*, 85(3), 198-208. <https://doi.org/10.1177/154405910608500301>
- Terzic, M., Aimagambetova, G., Terzic, S., Radunovic, M., Bapayeva, G., & Laganà, A. S. (2021, Jun 9). Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/pathogens10060730>
- Theilade, E. (1986, Nov). The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 13(10), 905-911. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb01425.x>
- Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B., & Löe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*, 1, 1-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1966.tb01842.x>
- Tomofuji, T., Ekuni, D., Sanbe, T., Irie, K., Azuma, T., Maruyama, T., Tamaki, N., Murakami, J., Koikeguchi, S., & Yamamoto, T. (2009, Jan 15). Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med*, 46(2), 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.040>

- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018, Jun). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, *89 Suppl 1*, S159-s172. <https://doi.org/10.1002/jper.18-0006>
- Touger-Decker, R., & Mobley, C. (2013, May). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: oral health and nutrition. *J Acad Nutr Diet*, *113*(5), 693-701. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.03.001>
- Toygar, H. U., Seydaoglu, G., Kurklu, S., Guzeldemir, E., & Arpak, N. (2007, Nov). Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol*, *78*(11), 2081-2094. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070092>
- Tribe, R. M., Moriarty, P., Dalrymple, A., Hassoni, A. A., & Poston, L. (2003, May). Interleukin-1beta induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle. *Biol Reprod*, *68*(5), 1842-1849. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.011403>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018, Jun). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*, *89 Suppl 1*, S46-s73. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0576>
- Van Der Velden, U. (1979). Probing force and the relationship of the probe tip to the periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, *6*(2), 106-114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1979.tb02189.x>
- Vandana, K. L., & Gupta, I. (2009, Jan). The location of cemento enamel junction for CAL measurement: A clinical crisis. *J Indian Soc Periodontol*, *13*(1), 12-15. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.51888>
- Varela-López, A., Navarro-Hortal, M. D., Giampieri, F., Bullón, P., Battino, M., & Quiles, J. L. (2018, May 20). Nutraceuticals in Periodontal Health: A Systematic Review on the Role of Vitamins in Periodontal Health Maintenance. *Molecules*, *23*(5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051226>
- Vrachnis, N., Malamas, F. M., Sifakis, S., Deligeoroglou, E., & Iliodromiti, Z. (2011). The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *Int J Endocrinol*, *2011*, 350546. <https://doi.org/10.1155/2011/350546>
- Wagle, M., D'Antonio, F., Reierth, E., Basnet, P., Trovik, T. A., Orsini, G., Manzoli, L., & Acharya, G. (2018, Mar 2). Dental caries and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *8*(3), e018556. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018556>

- Walani, S. R. (2020, Jul). Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*, 150(1), 31-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
- Walia, M., & Saini, N. (2015, Jan-Apr). Relationship between periodontal diseases and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. *Int J Appl Basic Med Res*, 5(1), 2-6. <https://doi.org/10.4103/2229-516x.149217>
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (2016). In *WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience*. World Health Organization
- Copyright © World Health Organization 2016.
- Woelber, J. P., Bremer, K., Vach, K., König, D., Hellwig, E., Ratka-Krüger, P., Al-Ahmad, A., & Tennert, C. (2016, Jul 26). An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health*, 17(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0257-1>
- Woelber, J. P., Gebhardt, D., & Hujoel, P. P. (2023, Sep). Free sugars and gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 50(9), 1188-1201. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13831>
- Woelber, J. P., & Tennert, C. (2020). Chapter 13: Diet and Periodontal Diseases. *Monogr Oral Sci*, 28, 125-133. <https://doi.org/10.1159/000455380>
- Wu, S., Hammarstedt-Nordenvall, L., Jangard, M., Cheng, L., Radu, S. A., Angelidou, P., Zha, Y., Hamsten, M., Engstrand, L., Du, J., & Ternhag, A. (2021, Mar 9). Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy. *mSystems*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/mSystems.01302-20>
- Ye, C., Katagiri, S., Miyasaka, N., Kobayashi, H., Khemwong, T., Nagasawa, T., & Izumi, Y. (2020, Dec). The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin Oral Investig*, 24(12), 4261-4270. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03287-4>
- Yumoto, H., Nakae, H., Yamada, M., Fujinaka, K., Shinohara, C., Ebisu, S., & Matsuo, T. (2001, Oct). Soluble products from *Eikenella corrodens* stimulate oral epithelial cells to induce inflammatory mediators. *Oral Microbiol Immunol*, 16(5), 296-305. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2001.016005296.x>

Zhang, Y., Qi, Y., Lo, E. C. M., McGrath, C., Mei, M. L., & Dai, R. (2021, Jul). Using next-generation sequencing to detect oral microbiome change following periodontal interventions: A systematic review. *Oral Dis*, 27(5), 1073-1089. <https://doi.org/10.1111/odi.13405>

Zhu, B., Macleod, L. C., Kitten, T., & Xu, P. (2018, Jun 1). Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol*, 13(8), 915-932. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0043>

11 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Zahn- Mund und Kieferheilkunde Tübingen, Poliklinik für Zahnerhaltung, sowie der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter der Betreuung von Frau Professorin Dr. Diana Wolff, Herrn Dr. Valentin Bartha und Frau Dr. Dr. Sahra Steinmacher durchgeführt.

Die Gestaltung der Studie erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Studienleiterin Professorin Dr. Diana Wolff, sowie den Ansprechpartnern Herrn Dr. Valentin Bartha und Frau Dr. Dr. Sahra Steinmacher.

Die wissenschaftliche Fragestellung, die den Einfluss parodontaler Erkrankungen auf Frühgeburtlichkeit untersucht, wurde im Rahmen dieser Dissertation vertieft und spezifiziert.

Die Datenerhebung und Datenanalyse erfolgten unter Berücksichtigung aller ethischen und datenschutzrechtlichen Vorgaben. Details zum Ethikantrag und zur Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Tübingen sind im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben.

Die Rekrutierung und klinische Datenerhebung der Studienteilnehmerinnen wurde von Herrn Dr. Valentin Bartha, Frau Dr. Dr. Sahra Steinmacher und mir durchgeführt.

Die Zusammenstellung und Aufbereitung der Ergebnisse des DEGS-Fragebogens sowie des DG Paro-Selbsttests erfolgte durch mich.

Die Erfassung, Aggregation und Analyse der Daten wurden von mir durchgeführt. Dies geschah stets unter der Anleitung und Beratung von Herrn Dr. Valentin Bartha.

Die statischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie/Biostatistik sowie dem Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt.

Die Interpretation der Ergebnisse und deren wissenschaftlichen Einordnung erfolgte in enger Abstimmung mit meinen Betreuern.

Das Manuskript der Dissertation wurde eigenständig von mir erfasst. Keine anderen als die von mir genannten Quellen wurden herangezogen.

Die Forschungsergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen von Posterpräsentationen auf den Jahrestagungen der DG Paro vorgestellt. Die Gestaltung und inhaltliche Ausarbeitung der Poster erfolgte in Zusammenarbeit mit meinen Betreuern Herrn Dr. Valentin Bartha und Frau Dr. Dr. Sahra Steinmacher.

München, den

12 Veröffentlichungen

Bartha, Valentin; Steinmacher, Sahra; Wittlinger, Rebekka; Boutin, Sébastien; Pauluschke-Fröhlich Jan; von Ohle, Christiane, Brucker, Sara Yvonne; Bruckner, Thomas; Wolff, Diana: „Gain a Baby Lose a Tooth—Is There an Association between Periodontitis and Preterm Birth?“, *Journal of Clinical Medicine* 11 (23), 2022

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Professorin Dr. Diana Wolff, deren präzise Rückmeldungen und wertvolle Unterstützung entscheidend dazu beigetragen haben, meine Arbeit wissenschaftlich zu schärfen und inhaltlich klarer zu gestalten. Für Ihre zügige, strukturierte und motivierende Begleitung bin ich Ihnen zutiefst dankbar.

Mein herzlicher Dank gilt ebenfalls meinen weiteren Betreuern, Herr Dr. Valentin Bartha und Frau Dr. Dr. Sahra Steinmacher, die mich während der Entstehung dieser Arbeit begleitet haben. Sie haben mich mit großer Geduld, auch durch die Untersuchungsphasen während der Corona-Pandemie stets gefördert. Ihre fachliche Unterstützung bei methodischen und inhaltlichen Fragestellungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Anschließend möchte ich meiner Familie, meinem Freund Florian und meinen Freunden meinen tiefsten Dank aussprechen. Eure Liebe, Unterstützung und euer unerschütterliche Glaube an mich haben mich durch jede Herausforderung getragen.