

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik

Theoretische Medizin und Biowissenschaften

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Metaanalyse und systematisches Review zur genetischen
Prädisposition bei Karies unter Verwendung von
Polymorphismen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Katalin-Alexia Rusch

geb. am: 17.04.1992 in Deggendorf

Tag der Promotion: 01.09.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. D. Menger

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Hannig

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
2. Karies.....	3
2.1. Definition und Ätiologie.....	3
2.2. Epidemiologie.....	3
2.3. Amelogenese.....	5
2.4. Plaque, Speichel, Aufbau Zahnhartsubstanzen.....	5
2.5. Kariesklassifikation und Kariesprävention.....	7
2.6. Gene.....	8
2.6.1. MMP20.....	8
2.6.2. LTF.....	8
2.6.3. DEFB1.....	9
2.6.4. VDR-Taq1.....	9
2.6.5. AMELX.....	9
2.6.6. KLK4.....	10
2.6.7. TIMP2.....	10
2.6.8. TAS1R2.....	10
2.6.9. MMP9.....	11
2.6.10. ENAM.....	11
2.6.11. BMP2 und DLX3.....	11
2.6.12. CA VI.....	11
2.6.13. Schematische Darstellung der Genabschnitte	12
3. Metaanalyse und systematisches Review: Material und Methodik.....	13
3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	13
3.2. Datensuche.....	13
3.3. Statistische Auswertung.....	15
4. Metaanalyse und systematisches Review: Ergebnisse.....	16
4.1. rs1784418 Polymorphismus.....	16
4.2. rs1126478 Polymorphismus.....	21
4.3. rs11362 Polymorphismus.....	25
4.4. rs731236 Polymorphismus.....	30
4.5. rs17878486 Polymorphismus.....	34
4.6. Relevante weitere Polymorphismen.....	37
5. Diskussion.....	41
5.1. MMP20	41
5.2. LTF.....	42

5.3. DEFB1.....	42
5.4. VDR Tag 1.....	43
5.5. Systematische Übersicht.....	44
5.6. Fazit.....	46
6. Literaturverzeichnis.....	48
7. Dank.....	54
8. Lebenslauf.....	55

1 Zusammenfassung

Die Infektionskrankheit Karies, eine der weltweit am häufigsten vorkommenden chronischen Erkrankungen⁽²⁸⁾, beschreibt eine Destruktion der Zahnhartsubstanzen, die durch das Zusammenspiel von potenziell pathogenen Mikroorganismen und potenziell pathogenen Umweltfaktoren entsteht⁽²²⁾. Es gibt diverse Versuche zur Verhinderung von Karies in Form von z.B. Flouridierung, Fissurenversiegelung oder Ernährungslenkung, jedoch ist ihre Wirksamkeit nicht garantiert und unterscheidet sich von Person zu Person⁽⁴⁹⁾. Viele Publikationen beschäftigen sich deshalb mit der Genetik bei der Entstehung von Karies.

Polymorphismen auf den Genabschnitten bestimmter Gene für die Schmelzentwicklung, Speichelzusammensetzung, Immunantwort oder Geschmackswahrnehmung können dafür in Frage kommen⁽⁷¹⁾. Zu den Genen MMP20, LTF, AMELX, DEFB1, VDR-Taq 1, KLK4, TIMP2, TAS1R2, MMP9, ENAM, DLX3, BMP2 und CA VI konnten einige Publikationen mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen recherchiert werden.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Metaanalyse aller bis zum 08.04.2020 auf Pubmed, Web Of Science und zum Teil Google Scholar veröffentlichten Publikationen zum rs1784418, rs1126478, rsrs11362 und rs731236 Polymorphismus erstellt und zusätzlich eine systematische Übersicht zu folgenden Polymorphismen: rs17878486, rs2235091, rs7501477, rs35874116, rs17576, rs12640848, rs2278163, rs1884302, rs2274327, rs2274328 und rs2274333 erstellt. Bei der Metaanalyse steht die quantitative Bewertung und bei dem systematischen Review die qualitative Bewertung der Studien im Vordergrund.

In der Metaanalyse werden Forrest Plots erstellt und sowohl für das dominante, als auch rezessive Modell die Odds Ratio und das 95% Confidenzintervall berechnet. Das systematische Review erfolgt mit ganz bestimmten Auswahlkriterien in hauptsächlich tabellarischer Übersicht, bei der die Ergebnisse der einzelnen Publikationen genau erkennbar sind und interpretiert werden.

Die Metaanalysen der rs1784418, rs1126478, rs11362 und rs731236 Polymorphismen kommen sowohl in den dominanten als auch in den rezessiven Modellen zu keinen signifikanten Ergebnissen. Auch in der systematischen Übersicht ist keine Tendenz zu vermehrter Kariesaktivität oder Kariesprotektivität erkennbar.

Letztendlich ist die Anzahl der Studien bisher noch zu gering, um eindeutig Polymorphismen identifizieren zu können, die einen Zusammenhang zu Karies feststellen. Allerdings gibt diese Arbeit einen umfassenden Überblick zum jetzigen Stand der genetischen Kariesforschung und lässt durchaus Tendenzen erkennen, bei welchen Polymorphismen man ansetzen könnte, um weitere Studien durchzuführen.

English summary

Meta-analysis and systematic review on genetic predisposition in caries using polymorphisms.

Dental caries, which is among the world's most common chronic diseases⁽²⁸⁾, describes a destruction of the tooth structure caused by the interaction of potentially pathogenic microorganisms and potentially pathogenic environmental factors⁽²²⁾. While there exist various attempts to prevent caries, for instance the use of fluoridation, fissure sealing or nutritional control, their effectiveness cannot be guaranteed and varies across different persons⁽⁴⁹⁾. Hence, many publications are concerned with the genetics of caries.

Polymorphisms on the gene section of genes, which are linked to melt development, saliva composition, immune response or taste perception might occur⁽⁷¹⁾. Several genes have been studied in the literature, i.g. MMP20, LTF, AMELX, DEFB1, VDR-Taq 1, KLK4, TIMP2, TAS1R2, MMP9, ENAM, DLX3, BMP2 and CA VI. The results of the publications, however, differ from each other.

This dissertation provides a meta-analysis of all publications on the rs1784418, rs1126478, rs11362 and rs731236 polymorphism, which have been published on Pubmed, Web Of Science and partly Google Scholar up to 08.04.2020. Additionally, a systematic review of the following polymorphisms: rs17878486, rs2235091, rs7501477, rs35874116, rs17576, rs12640848, rs2278163, rs1884302, rs2274327, rs2274328 and rs2274333. The focus is on the quantitative evaluation in the meta-analysis and the qualitative evaluation of the studies in the systematic review.

In the meta-analysis, forest plots are created and the odds ratio and 95% confidence interval are computed for both the dominant and the recessive model. In the systematic review the available literature is organized based on specific selection criteria and subsequently the results of the individual publications are interpreted.

The meta-analyses of the rs1784418, rs1126478, rs11362 and rs731236 polymorphisms do not yield significant results in either the dominant or the recessive models. Moreover, in the systematic review, no tendency towards increased caries activity or caries protectivity is found.

Ultimately, the number of studies is still too small to be able to identify polymorphisms that are clearly related to caries. Nonetheless, this work provides a comprehensive overview of the current state of genetic caries research and shows tendencies to identify polymorphisms that can be used in future research.

2 Karies

2.1 Definition und Ätiologie

Karies ist eine alimentär modifizierte, polybakterielle, unspezifische, chronische Infektionserkrankung mit multifaktorieller Genese, die zur Destruktion der Zahnhartsubstanz führt.^(12; 22; 36; 51)

Dabei gibt es 3 primäre Faktoren bzw. Hauptfaktoren: Wirt/Zahn, Substrat und Plaque. Kariogene Mikroorganismen in der Mundhöhle (Plaque) produzieren bei einem Überangebot an kariogenem Substrat, speziell niedermolekulare Kohlenhydrate, organische Säuren. Wirken diese lange genug auf die Zahnhartsubstanzen (Wirt) ein, so entmineralisieren sie diese.^(22; 36)

Zusätzlich zu den genannten Hauptfaktoren gibt es zahlreiche sekundäre Faktoren. Zu diesen zählen Speichelfluss und -zusammensetzung, pH-Wert und Pufferkapazität des Speichels, Dauer und Häufigkeit der Substratzufuhr, Immunabwehr, bisher nicht bekannte genetische Faktoren, sozioökonomische und verhaltensbezogene Komponenten, Zahnfehlstellungen und -bildungen, Einstellung des behandelnden Zahnarztes^(22; 36).

2.2 Epidemiologie

Karies zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit. „Die Verbreitung von Karies in der Bevölkerung wird nach dem international gebräuchlichen DMFT-Index gemessen. DMFT steht für die Anzahl der kariösen (Decayed), fehlenden (Missing) und gefüllten (Filled) Zähne (Teeth). Der Index beschreibt das Ausmaß der sogenannten Karieserfahrung, in dem akut kariös erkrankte Zähne und möglichen Folgen (Zahnfüllungen, Zahnverluste) zusammengefasst werden.“⁽²⁸⁾

Das Institut der Deutschen Zahnärzte erfasst regelmäßig Daten zur Prävalenz und Entwicklung von Karies in allen Altersschichten in Deutschland. Die aktuellste Studie ist die im Jahre 2016 veröffentlichte fünfte deutsche Mundgesundheitsstudie.

Abbildung 1 zeigt die seit 1989 erfasste Entwicklung der kariesfreien Gebisse bei 12-jährigen Kindern hin zu einer durchschnittlichen Verbesserung von 68% in allen sozialen Schichten, sodass im Schnitt ca. acht von zehn 12-Jährigen im Jahr 2014 kariesfrei waren. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland im oberen Bereich der Verteilung, denn die durchschnittliche Karieserfahrung beträgt in dieser Altersgruppe 0,5 DMF-Zähne.

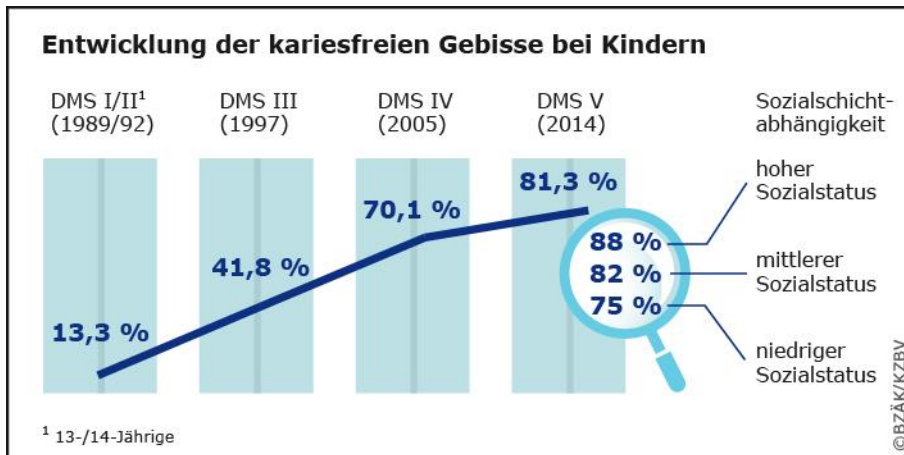


Abbildung 1: Entwicklung Karieserfahrung Kinder (28)

Abbildung 2 zeigt die Entwicklung der Karieserfahrung bei 35- bis 44-Jährigen. Es fällt auch hier auf, dass die aufgrund von Karies fehlenden und gefüllten Zähne deutlich von 15,6 auf 10,7 gesunken sind. Ca. 11,2 Zähne der jüngeren Erwachsenen weisen Karieserfahrung auf. Und laut DMS V sind durchschnittlich 93,7 % der kariösen Zähne in Deutschland zahnmedizinisch versorgt.

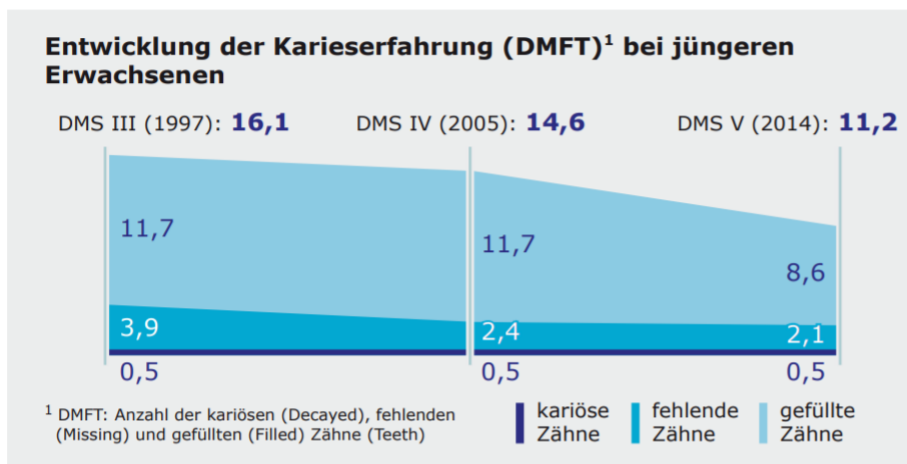


Abbildung 2: Karieserfahrung jüngere Erwachsene (28)

Auch bei jüngeren Senioren (65- bis 74-Jährige) ist der DMFT-Index rückläufig. Besonders auffällig ist hier, dass vor allem die Anzahl fehlender Zähne deutlich zurückging. Die Entwicklung der Karieserfahrung bei jüngeren Senioren verdeutlicht Abbildung 3.

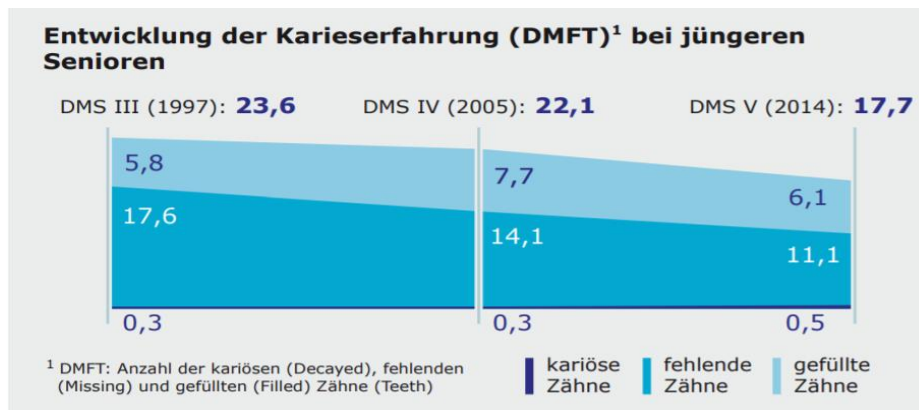


Abbildung 3: Karieserfahrung jüngere Senioren ⁽²⁸⁾

2.3 Amelogenese

Die Amelogenese beschreibt die Schmelzentwicklung der Zähne. Sie ist grob in drei Phasen untergliedert: Sekretionsphase, Übergangsphase und Reifungsphase.⁽⁶⁰⁾ Generell ist die Amelogenese dadurch gekennzeichnet, dass eine anfänglich proteinreich sezernierte Matrix immer mehr durch Hydroxidapatitkristalle ersetzt wird.⁽²²⁾ In der Sekretionsphase distanzieren sich die Ameloblasten von der Schmelz-Dentin-Grenze und füllen den entstandenen Raum, indem sie proteinreiche Matrix sezernieren. Die Übergangsphase beginnt sobald die zukünftige Schmelzdicke erreicht ist. Dabei nimmt die Sekretion der proteinreichen Matrix ab und die Ameloblasten organisieren sich neu.⁽⁶⁰⁾ In der Reifungsphase wird die Matrix dann Schritt für Schritt durch Proteasen abgebaut und die Hydroxidapatitkristalle beginnen zu wachsen.⁽⁵³⁾ Am Ende der Amelogenese besteht der Schmelz dann fast nur noch aus mineralisiertem Gewebe und unterliegt keinem zellulären Reparaturmechanismus mehr.⁽²²⁾

2.4 Plaque, Speichel, Aufbau Zahnhartsubstanzen

Plaque ist ein Biofilm auf dem Zahn, der aus Speichelbestandteilen, Bakterienzellen, bakteriellen Stoffwechselprodukten und Nahrungsresten besteht. Sie entwickelt sich über einen längeren Zeitraum in mehreren Schritten. Ausgereifte Plaque besteht aus verschiedenen Bakterien, eingebettet in eine variabel zusammengesetzte amorphe Plaquematrix. Plaque ist eine der Primärfaktoren, damit Karies überhaupt entstehen kann. Hemmende Faktoren auf die Plaquebildung können unter anderem antimikrobielle Substanzen im Speichel sein.^(22; 37)

Einer der Hauptkeime und damit Hauptverursacher der Karies ist der Streptococcus mutans Keim. Durch anaerobe Glykolyse bildet er Säuren, die nach einer bestimmten Einwirkzeit zu einer Demineralisation der Zahnhartsubstanz führen. Außerdem ist er dazu in der Lage durch

Speicherung intrazellulärer Polysaccharide seinen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten und damit längere „Hungerphasen“ zu überleben. Er ist sehr azidur und als einer der wenigen Keime dazu fähig bei einem pH-Wert von 5.5 noch in der Plaque zu existieren. Diese Eigenschaften stellen einen entscheidenden Selektionsvorteil gegenüber anderen Keimen dar. Streptococcus mutans ist ein grampositives fakultativ anaerobes Bakterium.⁽³⁷⁾

Der Speichel stellt einen wichtigen Schutzfaktor in der Mundhöhle dar. Er übernimmt dabei folgende wesentliche Funktionen: Spülfunktion, Pufferfunktion, (Re-)Mineralisation, Antibakterielle Funktion und Andauung von Nahrungsbestandteilen. Täglich werden etwa 0,7 l Speichel sezerniert, dabei liegt der pH-Wert des Ruhespeichels bei ca. 7 und der des stimulierten Speichels bei ca. 8. Speichel besteht zu 99% aus Wasser, der Rest sind unlösliche Stoffe, anorganische und organischen Bestandteile. Wichtige antimikrobiell wirksame Proteine im Speichel und damit Einflussfaktoren im Hinblick auf vermehrte Kariesaktivität oder -protektivität sind Lysozym, Lactoferrin, Peroxidase, Agglutinine, α -Amylase, Histatine, Cystatine und Immunglobuline. Einige sind Gegenstand dieser Arbeit auf die später noch eingegangen werden soll. Die 3 wichtigsten Puffersysteme um ein neutrales pH-Niveau aufrechtzuerhalten sind der Bicarbonat-, Phosphat- und Proteinatpuffer, denn bei einem pH-Wert unter ca. 5,5 wird es kritisch für das De- und Remineralisationsgleichgewicht hin zu vermehrter Demineralisation. Dabei spielt der Bicarbonatpuffer eine besonders wichtige Rolle bei einem kariogenen Angriff. Er ist in der Lage durch die Plaque zu diffundieren und für eine gewisse Zeit organische Säuren zu neutralisieren. Damit hat der Speichel wiederum Zeit bereits demineralisierte Bereiche wieder zu remineralisieren.^(22; 33)

Der Zahnschmelz besteht zu ca. 95% aus anorganischen Anteilen, u.a. Calcium, Phosphor, Karbonat, Magnesium, Natrium und vielen weiteren Spurenelementen. Ca. 4% sind Wasser und etwas 1% organische Anteile. Es ist das härteste und am stärksten mineralisierte Gewebe im Körper und besteht hauptsächlich aus Calciumhydroxidapatitkristallen. Er unterliegt einem ständigen De- und Remineralisationsprozess. Der größte Teil des Zahns besteht aus Dentin. Es besteht nur aus ca. 70% anorganischen Anteilen und ist weniger mineralisiert und damit poröser als der Zahnschmelz. Die ca. 20% organischen Anteile sind Kollagen und kollagenartige Verbindungen. Ca. 10% sind Wasser. Das Dentin wird von sogenannten Odontoblasten gebildet, welche in der Pulpa liegen. Deren Fortsätze durchziehen in sog. Dentintubuli das Dentin, dadurch ist Dentin ein lebendes Gewebe und schmerzempfindlich.⁽²²⁾

2.5 Kariesklassifikation und Kariesprävention

Man unterscheidet zwischen Schmelzkaries, Dentinkaries und Zahnwurzelkaries. Bei der Schmelzkaries wird zwischen einer aktiven und inaktiven Form unterschieden. Inaktive Karies sind wieder remineralisierte Zahnschmelzareale von ehemals aktiver Karies, die durch eingelagerte Farbstoffe aus der Nahrung oft bräunlich erscheinen. Schmelzkaries ist durch ein hauptsächlichliches Auftreten von Streptokokken gekennzeichnet. Die Dentinkaries erstreckt sich vom Schmelz bis in das Dentin hinein, dort findet man hauptsächlich Laktobazillen. Bei der Zahnwurzelkaries unterscheidet man auch zwischen einer aktiven und inaktiven Form, es kommen an Bakterien noch zusätzlich Actinomyzeten vor und sie ist rein auf die Zahnwurzel begrenzt. Man differenziert außerdem nochmal zwischen Approximalkaries, zwischen den Zähnen, Fissurenkaries, in den „Grübchen“ der Zähne und Glattflächenkaries. Außerdem kann man zwischen Initialkaries, also beginnender Karies, superficialer/oberflächlicher Karies und profunder Karies, die bis sehr nah an den Nerv des Zahnes reicht, unterscheiden. Spezielle Kariesformen sind die Sekundärkaries unter Restaurationen, die Strahlenkaries, bei der kariöse Läsionen hauptsächlich durch eine strahlenbedingte Xerostomie entstehen und die Kleinkindkaries, die schon im frühesten Kindesalter beginnt.⁽²²⁾ Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick zur Kariesklassifikation.

Zahnhartsubstanz	Schmelzkaries → Aktive Form → Inaktive Form → Streptokokken	Dentinkaries → Laktobazillen	Wurzelkaries → Aktive Form → Inaktive Form → Actinomyzeten
Zahnregion	Approximalkaries → Zwischen den Zähnen	Fissurenkaries → In den „Grübchen“ der Zähne	Glattflächenkaries
Zahntiefe	Initial Karies	Superficiale Karies	Profunde Karies
Spezielle Kariesformen	Sekundärkaries → Unter Restaurationen	Strahlenkaries → Durch strahlungsbedingte Xerostomie	Kleinkindkaries → Beginnt in frühester Kindheit

Tabelle 1: Klassifikation Karies

Bevor es zu einer notwendigen invasiven Therapie durch Entfernung der kariösen Zahnhartsubstanz mit anschließender Restaurierung eines adäquaten Füllungsmaterials kommt, spielen nicht invasive Maßnahmen eine entscheidende Rolle in der Zahnmedizin. Spätestens ab dem Durchbrechen des ersten Milchzahnes, sollten sog. Kariespräventive Maßnahmen erfolgen. Dazu gehören Ernährungsberatung und -lenkung, altersgerechte Anwendung flouridhaltiger Kariostatika, die Fissurenversiegelung bis zum 18ten Lebensjahr, ggf. darüber hinaus und regelmäßige Zahnarztbesuche mit Mundhygienemaßnahmen und -instruktionen.⁽²²⁾ Bis ins hohe Alter sollten mindestens 1-2 Zahnarztbesuche jährlich unternommen werden, bei denen der Zahnarzt patientenindividuelle kariespräventive Maßnahmen neben der Behandlung empfiehlt und unternimmt. Sollte sich zeigen, dass bestimmte Genabschnitte das Risiko für Karies erhöhen, könnten diese Patienten von Anfang an engmaschiger kontrolliert und die genannten kariespräventiven Maßnahmen dementsprechend individualisiert werden.

2.6 Gene

2.6.1 MMP20

MMP20 ist die sogenannte Matrix-Metalloproteinase 20, auch Enamelysin genannt und ist auf dem langen Arm des 11. Chromosoms (11q22.3) lokalisiert.⁽³¹⁾ Die MMP20 Form kommt ausschließlich im Zahnschmelz vor und wird in der Amelogenese von Ameloblasten sekretiert. Es ist ein Enzym (Peptidase), das die Spaltung von Peptidbindungen vor allem im Hauptprotein der Zahnschmelzmatrix dem Amelogenin katalysiert. Amelogenin ist anfänglich sehr wichtig für die Schmelzentwicklung, damit der Zahnschmelz aber seine mineralisierte, harte Struktur mit weniger als 1% organischer Matrix bekommt, muss Amelogenin, wenn es nicht mehr gebraucht wird abgebaut werden. Damit wiederum die Ameloblasten Amelogenin abbauen können, müssen diese durch MMP20 in kleinere Stücke gespalten werden. Nicht oder nur unvollständig abgebautes Amelogenin führt zu einem nicht so stark mineralisierten, porösen Schmelz (*Amelogenensis imperfecta*).⁽⁴¹⁾

2.6.2. LTF

LTF (Lactoferrin) ist auf dem langen Arm von Chromosom 3 an Stelle q21 lokalisiert.^(42; 64) Lactoferrin ist ein wichtiges antibakterielles Glykoprotein im Speichel und hat sowohl bakteriostatische als auch bakterizide Eigenschaften. Es kommt generell in allen Körperflüssigkeiten vor. LTF wirkt bakteriostatisch, indem es als Eisenchelator der Umgebung

der Bakterien für das Wachstum wichtiges Eisen entzieht. Auch kann es sich mit bakterizider Wirkung direkt an die äußere Wand von Bakterien setzen und diese zerstören.

Hauptsächlich werden durch LTF grampositive und gramnegative Bakterien abgetötet, zusätzlich hat Lactoferrin aber noch antivirale, antimikrobielle, antimykotische und entzündungshemmende Eigenschaften und gehört zur Gruppe der Transferrine, transportiert also Eisen, hat Serinprotease- und Nukleaseaktivität.^(15; 22; 64; 69)

2.6.3 DEFB1

Das Beta-Defensin 1 Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosom 8 an Stelle p23.1.^(6; 40) und ist ein kationisches antimikrobielles Peptid, das von Epithelzellen und neutrophilen Granulozyten sezerniert werden kann. Es konnte in mehreren Schleimhautepithelzellen im Speichel nachgewiesen werden und gehört zur unspezifischen angeborenen Wirtsabwehr. DEFB1 hat eine bakterizide Wirkung und zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Keime. Es wird physiologisch ständig in geringen Mengen produziert, um das „mikrobielle Gleichgewicht“ im Mund aufrechtzuerhalten. DEFB1 spielt im Speichel vor allem bei der Parodontitis eine große Rolle, zeigt aber auch eine breite antimikrobielle Aktivität gegen kariogene Mikroorganismen.^(6; 35; 39; 46)

2.6.4 VDR-Taq1

VDR-Taq1 ist das Vitamin-D-Rezeptor-Taq 1 Gen, das auf dem langen Arm des 12ten Chromosoms an Stelle q13.11 lokalisiert ist.⁽²⁷⁾ Das Vitamin D System spielt eine entscheidende Rolle bei der Mineralisierung von Zahnschmelz und der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase, da der Zahnschmelz aus Hydroxidapatitkristallen aufgebaut ist und dort Calcium und Phosphat eingelagert sind und durch unter anderem dem Calciumphosphatpuffer eine ständige De- und Remineralisation des Zahnschmelzes stattfindet. Es konnten mehrere exonische Frequenzen, die die Proteinstruktur nicht verändern, sog. RFLP's (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen) nachgewiesen werden. Wichtige RFLP's und ihre Rolle bei Karies sind dabei TaqI, BsmI, ApaI und FoqI.^(43; 52; 65; 73)

2.6.5 AMELX

AMELX ist eine Amelogenin-X-Isoform, welche sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms an Stelle p22.31-22.1 befindet.⁽⁴⁷⁾ Es ist ein von den Ameloblasten in der Amelogenese

sekretiertes extrazelluläres Matrixprotein, welches essentiell für die Schmelzbildung ist und während dieser hauptsächlich für den Einschluss und das Wachstum der Hydroxidapatitkristalle verantwortlich ist.⁽⁶⁰⁾

2.6.6 KLK4

KLK4 ist die sogenannte Kallikrein 4 Serinprotease. Sie ist auf dem langen Arm des Chromosom 19 an Stelle q13.3 lokalisiert. Zusammen mit MMP20 spielt KLK4 eine große Rolle bei der Amelogenese. KLK4 wird wie MMP20 nur zu einem späteren Zeitpunkt von den Ameloblasten gebildet und sekretiert. Sie spaltet organische Matrix, besonders Amelogenin, und kann die gespalteten Schmelzproteine im Gegensatz zu MMP20 zusätzlich auch abbauen. Es wird angenommen, dass KLK4 die Ameloblasten beim Abbau der organischen Matrix unterstützt.⁽⁴¹⁾ Auch bei KLK4 konnte gezeigt werden, dass Mutationen zu einem poröseren, weniger mineralisierten Zahnschmelz führen.⁽²⁰⁾

2.6.7 TIMP2

Tissue-inhibitor of Metalloproteinase 2 bzw. Gewebehemmer der Metalloproteinase 2 ist auf Chromosom 17q25.3 lokalisiert. TIMP's aktivieren und hemmen im Zusammenspiel die Aktivitäten von MMP's. TIMP2 wirkt insbesondere als Inhibitor auf MMP2 und kann somit den Matrixabbau im Dentin minimieren.⁽⁸⁾ Damit kann TIMP2 eine entscheidende Rolle bei dem Vorschreiten von Karies im Dentin spielen.

2.6.8 TAS1R2

Der süße Geschmacksrezeptor (T1R2+3) ist ein Heterodimer und aus zwei Untereinheiten aufgebaut, dem TAS1R2 (Geschmacksrezeptor Typ 1 Mitglied 2) und TAS1R3 (Geschmacksrezeptor Typ 1 Mitglied 3). TAS1R2 ist an Stelle p36.13 auf Chromosom 1 lokalisiert. Die Geschmacksrezeptoren befinden sich generell auf dem hinteren Zungenrücken und Gaumen. T1R2+3 reagiert sowohl auf natürliche Zucker, als auch auf künstliche Zucker.^(26; 55) Da die Zufuhr der Zuckermenge und Zuckerrhäufigkeit einen wesentlichen Einfluss auf die Kariesprävalenz haben, könnten bestimmte Polymorphismen auf dem TAS1R2-Gen eine Rolle bei der Karieshäufigkeit spielen.

2.6.9 MMP9

Die Matrix-Metalloproteinase 9, auch Gelatinase B genannt ist auf Chromosom 20 an Stelle q13.1 lokalisiert. Es konnte gezeigt werden, dass MMP9 einerseits eine Rolle bei der Dentinogenese spielt und mitverantwortlich für die Bildung von Dentinsialoprotein und die Strukturierung des Dentins ist.⁽⁷⁴⁾ Andererseits ist MMP9 auch nach abgeschlossener Dentinogenese im Dentin und Speichel vorhanden und kann bei abfallendem pH-Wert aktiviert werden und zusätzlich zu einem Abbau der Dentinmatrix führen. Das führt zu einem schnelleren Voranschreiten der Karies in Richtung Pulpa.⁽¹⁰⁾ Deshalb kann auch MMP9 ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die Kariesprävalenz sein und ist Gegenstand diese Arbeit.

2.6.10 ENAM

Enamelin ist ein Protein, das von den Ameloblasten in der Amelogenese gebildet wird. Es spielt neben Amelogenin und Ameloblastin eine entscheidende Rolle bei der Mineralisierung und Strukturierung des Zahnschmelzes. Gendefekte auf dem ENAM Gen können zu einem weniger mineralisierten, poröseren und dünneren Zahnschmelz führen bis hin zur Amelogenesis imperfecta. Enamelin ist auf dem langen Arm des 4ten Chromosoms an Stelle q13.2 lokalisiert.^(24; 23) Polymorphismen auf diesem Gen können eine entscheidende Rolle bei der Kariesprävalenz spielen und sind Gegenstand dieser Arbeit.

2.6.11 BMP2 und DLX3

Das sogenannte Bone-morphogenetic protein 2 ist auf Chromosom 20 an Stelle p12 lokalisiert⁽¹⁹⁾ und die distal-less Homöobox 3 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 17 an Stelle q21.3 lokalisiert.⁽⁵⁶⁾ BMP2 spielt generell eine wichtige Rolle bei der Osteoblastendifferenzierung und stimuliert speziell bei der Odontogenese die Osteoblasten Dentinsialophosphoprotein zu produzieren. Dabei wird DLX3 als Induktionsfaktor benötigt. Wenn DLX3 fehlt ist die Produktion von Dentinsialophosphoprotein stark reduziert.^(30; 59) Auch diese beiden Gene könnten damit Kandidaten für mehr oder weniger Karies, insbesondere Detinkaries, sein.

2.6.12 CA VI

Auf Chromosom 1 an Stelle p36.23 ist die sogenannte Carboanhydrase CA VI lokalisiert.⁽⁶¹⁾ Es ist ein Enzym im Speichel, das die reversible Reaktion von Kohlenstoffdioxid und Wasser zu Wasserstoff und Bicarbonat katalysiert. Dies führt zu einem vermehrten Angebot an

Bicarbonat und dadurch zu einer verbesserten Pufferkapazität. Durch Aufrechterhaltung der neutralen pH-Homöostase ist der Speichel damit länger in der Lage Säureangriffen standzuhalten.^(32; 33; 50) CA VI kann somit entscheidend zu einer höheren Kariesresistenz beitragen.

2.6.13 Schematische Darstellung der Genabschnitte

Abbildung 4 zeigt schematisch die genaue Lokalisation der Gene auf den Chromosomen. Bei mehr als einem Gen pro Chromosom erfolgt eine zusätzliche farbliche Kennzeichnung zur Unterscheidung.

MMP20: 11q22.3	LTF: 3q21
DEFB1: 8p23.1	VDR Taq1: 12q13.11
AMELX: Xp22.31-22.1	KLK4: 19q13.3
TIMP2: 17q25.3	TAS1R2: 1p36.13
MMP9: 20q13.1	ENAM: 4q13.2
BMP2: 20p12	DLX3: 17q21.3
CA VI: 1p36.2	

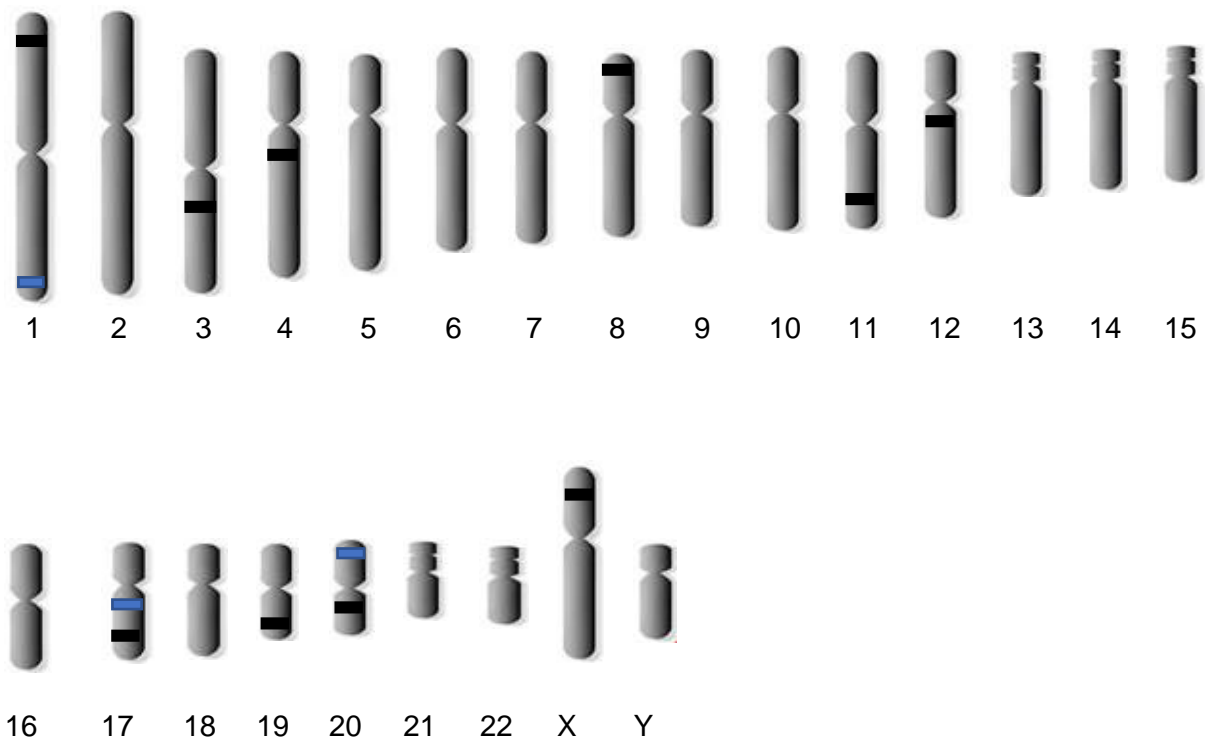


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Genabschnitte

3 Metaanalyse und systematisches Review: Material und Methodik

3.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In der Ursachenforschung zu Kariesentstehung ist die Rolle genetischer Faktoren noch immer nicht ausreichend geklärt. Wenn bekannt wäre, welche Polymorphismen für mehr Karies verantwortlich sind, könnte bei diesen Patienten von Anfang an gezielter kariespräventiv gearbeitet bzw. darüber nachgedacht werden diese Patienten noch engmaschiger zu kontrollieren und andere Primär- und Sekundärfaktoren für die Kariesentstehung zu minimieren. Da die Zahnhartsubstanzen Schmelz und Dentin, die zwei Barrieren sind, die die Pulpa schützen und der Speichel diese „umfließt“ stellen sich die Fragen: Beeinflussen Polymorphismen auf Genabschnitten bestimmter Speichelanteile, bestimmter Schmelzanteile oder bestimmter Dentinanteile das Risiko an Karies zu erkranken? Beeinflussen Polymorphismen auf Genabschnitten bestimmter Proteine oder Signalstoffe bei der Odontogenese, insbesondere der Amelogenese, das Risiko an Karies zu erkranken?

Zahlreiche Studien untersuchten den Einfluss von Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko mittels Fall-Kontroll-Studien. Ziel der Arbeit ist es daher, alle auf Pubmed, Web Of Science und zum Teil Google Scholar veröffentlichten Publikationen zu erfassen, wenn möglich in einer Metaanalyse zusammenzufassen und eine Übersicht über den aktuellen Stand der Literatur zu vermitteln.

3.2 Datensuche

Die computergestützte Recherche der entsprechenden Publikationen erfolgt auf den medizinischen Datenbanken Pubmed, Web Of Science und zusätzlich noch auf Google Scholar. Zuerst findet eine Grobsondierung nach Genen, bei denen überhaupt genügend Publikationen für eine Metaanalyse oder eine sinnvolle systematische Übersicht vorhanden sind, statt. Dafür wird der Suchterminus: „polymorphisms caries“ verwendet. Es kommen folgende 13 Gene in die engere Auswahl: MMP20, LTF, DEFB1, VDR Taq1, AMELX, KLK4, TIMP2, TAS1R2, MMP9, ENAM, BMP2, DLX3 und CA VI. Danach wird speziell nach Polymorphismen auf diesen Genen gesucht und der Suchterminus dementsprechend ergänzt, Die Suchbegriffsergänzungen und die am Ende verwendeten Polymorphismen auf den genannten Genen verdeutlicht Tabelle 2.

Polymorphismus	Suchbegriffe	Treffer nach Duplikatentfernung	Verwendete Publikationen
rs1784418	MMP20, rs1784418,+6213C/T	27	7
rs1126478	LTF, rs1126478	38	5
rs11362	DEFB1, rs11362	36	5
rs731236	VDR Taq1, VDR, rs731236	25	5
rs17878486	AMELX, rs17878486	43	6
rs2235091	KLK4, rs2235091	10	4
rs7501477	TIMP2, rs7501477	3	3
rs35874116	TAS1R2, rs35874116	6	2
rs17576	MMP9, rs17576	5	3
rs12640848, rs7671281, rs3796704	ENAM, rs12640848, rs7671281, rs3796704	10	4
rs1884302	BMP2, rs1884302	2	2
rs2278163	DLX3, rs2278163,	2	2
rs2274327, rs2274328, rs2274333	CA VI, rs2274327, rs2274328, rs2274333	15	4

Tabelle 2: Bestandteile Literaturrecherche

Es werden alle Publikationen, die bis zum 8.4.2020 auf Pubmed, Web Of Science oder Google Scholar veröffentlicht wurden, berücksichtigt.

Die Studien werden auf die Eignung für die Metaanalyse und das systematische Review untersucht.

Für die Metaanalyse werden nur Fall-Kontroll-Studien verwendet, dabei müssen zusätzlich Daten zu den Genotypen beider Gruppen vorhanden sein. Außerdem werden nur Publikationen, die in Englisch verfasst worden sind verwendet, Studien in anderen Sprachen werden ausgeschlossen. Weiterhin müssen in den verwendeten Publikationen Herkunft der Studienteilnehmer, Anzahl der Fälle und Kontrollen, untersuchte Dentition, Jahr der Veröffentlichung der Studie, Autoren und das Alter der Studienteilnehmer gegeben sein. Außerdem muss das Hardy-Weinbergequilibrium bei den Probanden der Kontrollgruppe erfüllt

sein. Gibt es dazu keine Angaben, wurde mithilfe der angegebenen Genotypenverteilung der Probanden der Kontrollgruppe das Hardy-Weinbergequilibrium berechnet und kontrolliert, ob es erfüllt ist.

Auch für das systematische Review werden nur Fall-Kontroll-Studien verwendet. Auch hier müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Studien, die in Englisch verfasst wurden, Anzahl der Fälle und Kontrollen, Jahr der Veröffentlichung, Herkunft und Alter der Probanden, untersuchte Dentition, Autoren und das Hardy-Weinberg-Equilibrium muss auch hier erfüllt sein. Zusätzlich werden auch in vitro Studien mit einbezogen. Ausgeschlossen werden Fallberichte, Review Artikel, Buchkapitel und Richtlinien.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der extrahierten Daten erfolgt mithilfe der Programme Review Manager Version 5.3 und StatsDirect statistical software version 3.0.183.

Aufgrund der geringen Zahl an Studien zur Genetik im Bezug auf Karies wird in der Auswertung kein Unterschied zwischen 1. und 2. Dentition gemacht. Es wird lediglich gekennzeichnet, bei welchen Probanden Milchzähne und bei welchen Probanden bleibende Zähne untersucht wurden, auch werden Frauen und Männer bzw. Mädchen und Jungen zusammengefasst. Studien bei denen bekannt ist, dass Probanden Erkrankungen hatten, die die Ergebnisse der Publikation beeinflusst haben könnten, werden ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Polymorphismen, bei denen genügend Publikationen für das Durchführen einer Metaanalyse vorhanden sind, werden in Form eines Dichotomus dargestellt. Hat der Cochran`s Q-Test einen p-Wert kleiner als 0,05, wird das Random Effects Model verwendet, ist der Wert größer als 0,05 kommt das Fixed Effects Model zur Anwendung. Zu jeder Studie wird ein dominantes und rezessives Modell angefertigt und untersucht. Die Ergebnisse werden durch Forest plots dargestellt. Außerdem wird zu jeder Analyse ein Funnel plot erstellt und mittels des Egger Tests überprüft, ob eine Publication Bias vorliegt.

Studien, bei denen keine Daten zu den Genotypen beider Gruppen extrahiert werden können oder es nicht genügend Studien zum sinnvollen Durchführen einer Metaanalyse gibt, werden in Form einer tabellarischen Übersicht verdeutlicht. Die Ergebnisse der Studien werden zusätzlich in einer Tabelle aufgelistet und dann vergleichend geschaut, ob eine Tendenz zu vermehrter Kariesassoziation oder Kariesprotektivität erkennbar ist.

4 Metaanalyse und systematisches Review: Ergebnisse

4.1 MMP20: rs1784418 Polymorphismus

Für die Metaanalyse können 5 Studien aus 2 Ländern verwendet werden. Die anschließende qualitative Beurteilung der Studien in Form eines systematischen Reviews kann um 2 weitere Studien aus 2 zusätzlichen Länder erweitert werden. Abbildung 5 veranschaulicht mittels eines Flussdiagramms den Verlauf der Literaturrecherche.

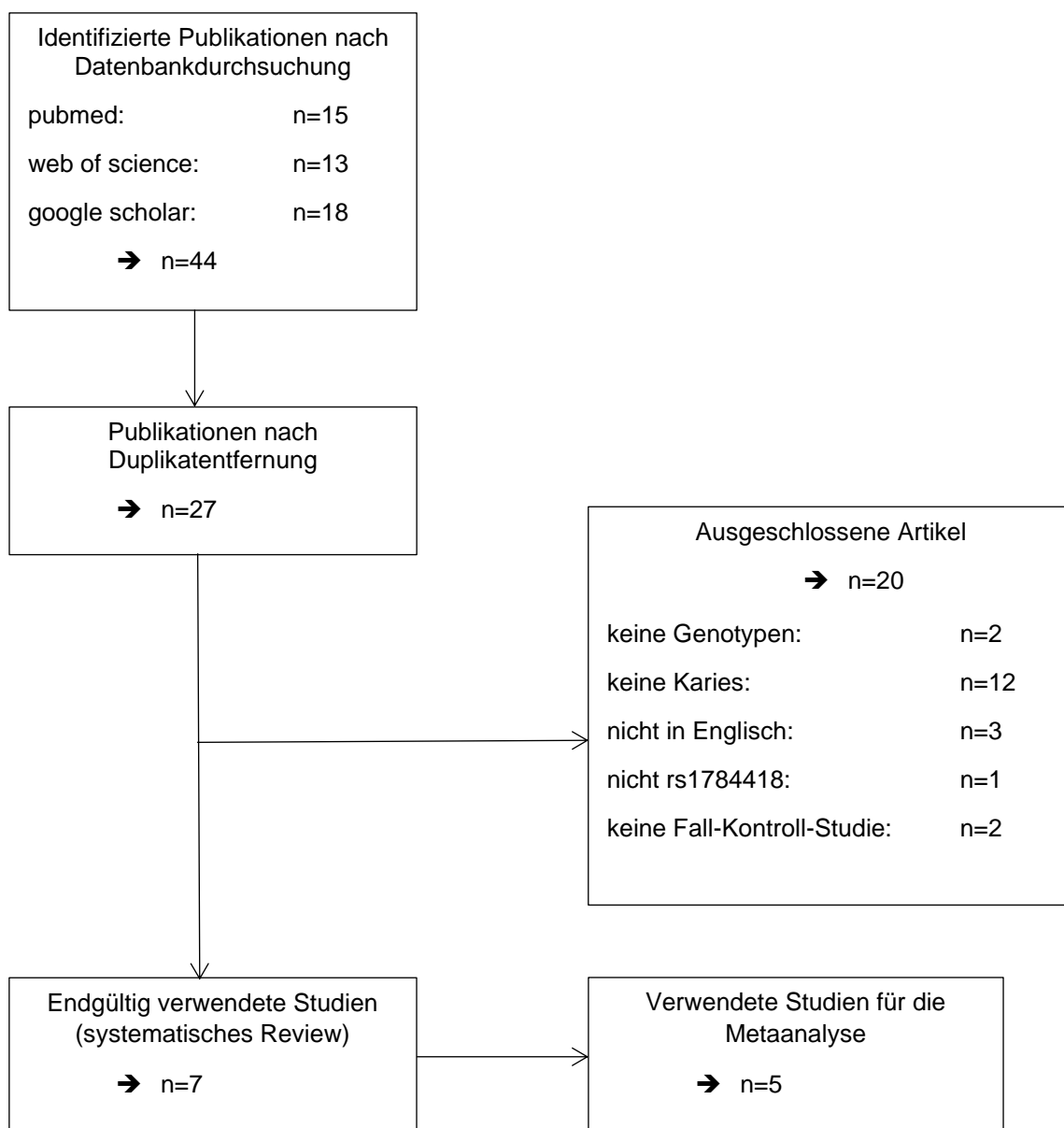


Abbildung 5: Flussdiagramm zum rs1784418 Polymorphismus

Alle 7 verwendeten Publikationen sind Fall-Kontroll-Studien. Weder in der Metaanalyse noch in der systematischen Auflistung wird zwischen 1. und/oder 2. Dentition unterschieden. Die Probanden der Studien stammen aus Südamerika und Europa. Die Studie von Abbasoglu et al.⁽¹⁾ kann nicht mit in die Metaanalyse einbezogen werden, da es keine genauen Angaben zur Genotypenverteilung gibt. Bei der Publikation von Bayram et al.⁽⁵⁾ gibt es zwar genaue Informationen, aber nur für verschiedene Zahnflächen der Probanden und nicht für jeden Probanden insgesamt. Deshalb wird diese Publikation auch erst in der systematischen Übersicht beurteilt. Insgesamt werden 699 Fälle mit 817 Kontrollen in der Metaanalyse verglichen, wobei die Studie von Antunes et al.⁽³⁾ mit 655 Teilnehmern die größte Anzahl an Probanden stellt und die Studie von Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ mit 96 Teilnehmern die geringste. Tabelle 3 verdeutlicht die Eigenschaften der verwendeten Studien.

Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	Alter	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studien- teilnehmer	HWE
Antunes et al. ⁽³⁾	2016	198 (dmft ≥ 1)	457 (dmft = 0)	2-6 Jahre	1.Dentition	Brasilien	erfüllt
Filho et al. ⁽¹³⁾	2016	96 (kA)	68 (kA)	2-7 Jahre	Beide	Brasilien	erfüllt
Gerreth et al. ⁽¹⁷⁾	2016	48 (dmft ≥ 1)	48 (dmft = 0)	1,5-3,5 Jahre	1.Dentition	Polen	erfüllt
Tannure et al. ⁽⁶³⁾	2012	227 (dmft/DMFT ≥ 1)	161 (dmft/DMFT = 0)	8-9 Jahre	Beide	Brasilien	erfüllt
Vasconcelos et al. ⁽⁶⁶⁾	2019	130 (dmft/DMFT ≥ 1)	83 (dmft/DMFT = 0)	10-12 Jahre	Beide	Brasilien	erfüllt
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	136 (dmft ≥ 1)	123 (dmft = 0)	2-5 Jahre	1.Dentition	Türkei	erfüllt
Bayram et al. ⁽⁵⁾	2015	94 (kA)	6 (DMFT = 0)	Ø 17,2 Jahre	2.Dentition	Türkei	erfüllt
		64 (kA)	44 (dmft/DMFT = 0)	Ø 8,8 Jahre	1.Dentition	Brasilien	

Tabelle 3: Eigenschaften Studien zum rs 1784418 Polymorphismus

k.A. = keine Angaben HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

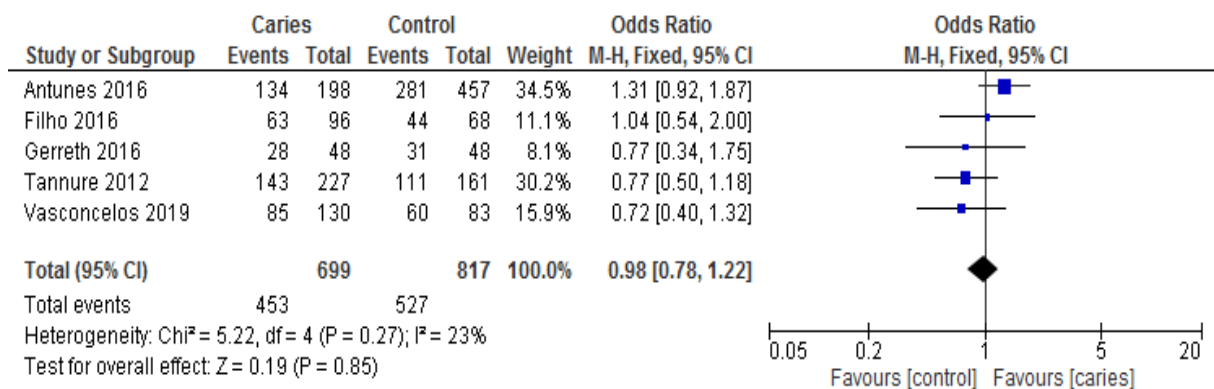


Abbildung 6: Forest plot zum rs1784418 polymorphismus (CT + TT vs. CC)

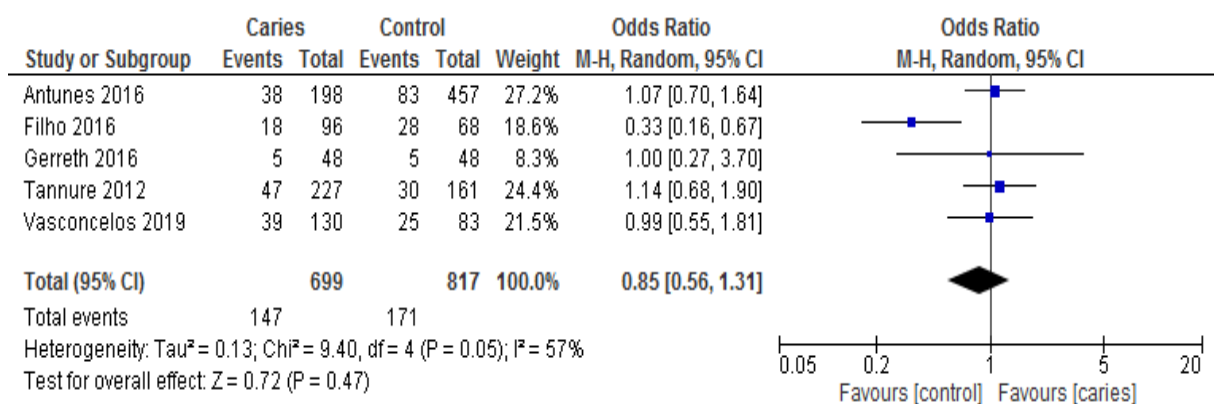


Abbildung 7: Forest plot zum rs1784418 polymorphismus (TT vs. CT + CC)

Abbildung 6 zeigt in Form eines Forest plots die Metaanalyse des dominanten Modells (CT + TT vs. CC) und Abbildung 7 die des rezessiven Modells (TT vs. CT + CC). Beim dominanten Model kommt das Fixed Effects Model zur Anwendung, da der p-Wert des Cochran's Q-Test 0,27 beträgt. Im rezessiven Modell kommt das Random Effects Model zur Anwendung. Die Odds Ratio des dominanten Modells beträgt 0,98 (95%-CI: 0,78 -1,22) und die des rezessiven Modells 0,85 (95%-CI: 0,56-1,31). Somit kann in keinem der Modelle ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

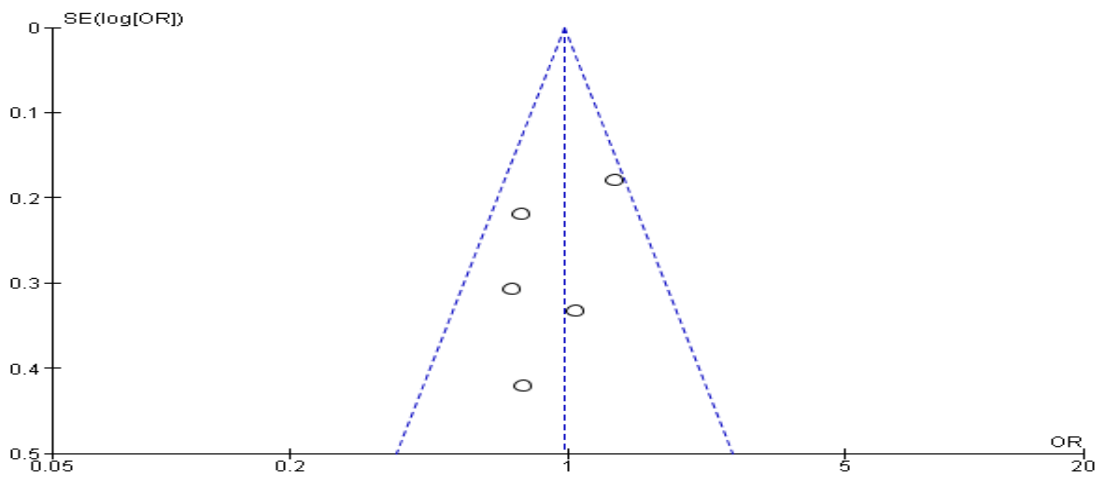


Abbildung 8: Funnel plot zum rs1784418 polymorphismus (CT + TT vs. CC)

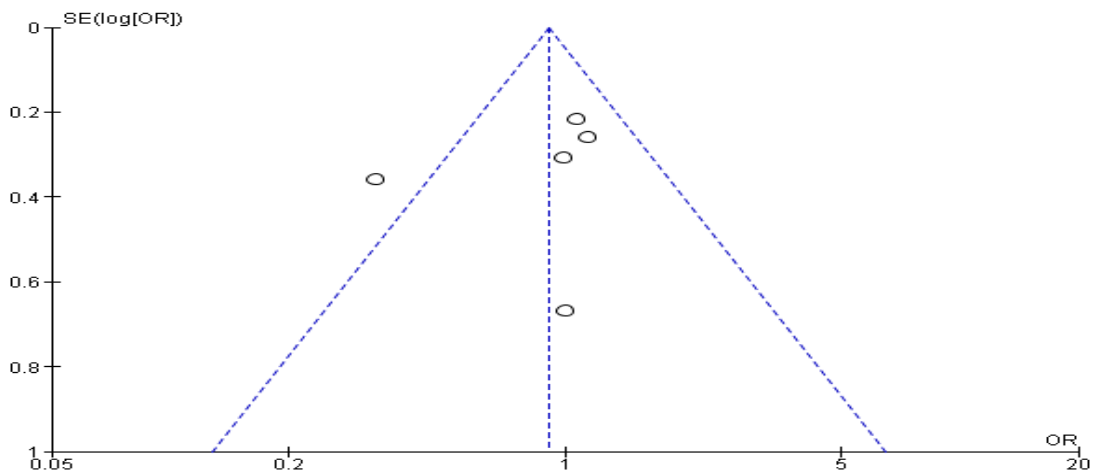


Abbildung 9: Funnel plot zum rs1784418 Polymorphismus (TT vs. CT + CC)

Abbildung 8 und 9 zeigen die Funnel plots zum rs1784418 Polymorphismus. Beim dominanten Modell beträgt der p-Wert des Egger-Tests 0,32 und beim rezessiven Modell 0,53. Da beide Werte größer 0,05 sind kann man daher sowohl beim dominanten, also auch beim rezessiven Modell davon ausgehen, dass keine Publication Bias vorliegt.

Tabelle 4 zeigt die systematische Übersicht der 7 verwendeten Publikationen mit den Ergebnissen. Diese werden um zwei weitere Studien von Abbasoglu et al.⁽¹⁾ und Bayram et al.⁽⁵⁾ im Vergleich zur Metaanalyse erweitert. Die Studie von Bayram et al.⁽⁵⁾ ist zusätzlich eine in vitro Studien. Bei dieser werden aus kieferorthopädischen Gründen extrahierte Prämolaren oder herausgefallene Milchzähne auf ihre Schmelzhärte untersucht. Die genannte Publikation wird deshalb in das systematische Review miteinbezogen, da bei einer geringeren Schmelzhärte von einem erhöhten Kariesrisiko auszugehen ist.⁽⁶⁰⁾ Außerdem wird die Studie von Bayram et al.⁽⁵⁾ in zwei Fall-Kontroll-Gruppen unterteilt, da hier Probanden aus der Türkei und Brasilien getrennt untersucht werden. Die Minor allele frequency beträgt bei allen rund 40%, sodass eine Mutation beim verwendeten Polymorphismus nahezu ausgeschlossen werden kann. In der vergleichenden Analyse der Studien werden heterogene Ergebnisse deutlich und es ist nicht erkennbar, ob der rs1784418 Polymorphismus eher kariesprotektiv oder kariesfördernd ist. Auch wenn man selektiv nur die Studien mit den Probanden aus Brasilien betrachtet ergeben sich divergierende Resultate.

Studie	Jahr	Untersuchte Population	Fall-Kontroll-Studie	In-vitro Studie	Untersuchung	MAF [%]	Ergebnis
Antunes et al. ⁽³⁾	2016	Brasilien	+	-	dmft	40,27	Höheres Kariesrisiko
Filho et al. ⁽¹³⁾	2016	Brasilien	+	-	dmft und DMFT	46,6	(TT) geringeres Kariesrisiko
Gerreth et al. ⁽¹⁷⁾	2016	Polen	+	-	dmft	41	Kein signifikantes Ergebnis
Tannure et al. ⁽⁶³⁾	2012	Brasilien	+	-	dmft und DMFT	42,7	(TT) Assoziation mit Karies
Vasconcelos et al. ⁽⁶⁶⁾	2019	Brasilien	+	-	dmft und DMFT	47,9	Kein signifikantes Ergebnis
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	Türkei	+	-	dmft	40,7	Kein signifikantes Ergebnis
Bayram et al. ⁽⁵⁾	2015	Türkei	+	+	Prämolaren	40,7	Höhere Schmelzhärte
		Brasilien	+	+	Herausgefallene kariesfreie Milchzähne	40,1	Kein signifikantes Ergebnis

Tabelle 4: Systematische Übersicht verwendete Publikationen rs1784418 Polymorphismus

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentitin

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

4.2 LTF: rs1126478

Im Folgenden werden insgesamt 5 Publikationen für eine Metaanalyse herangezogen. Abbildung 10 zeigt in Form eines Flussdiagramms den Ablauf der Literaturrecherche.

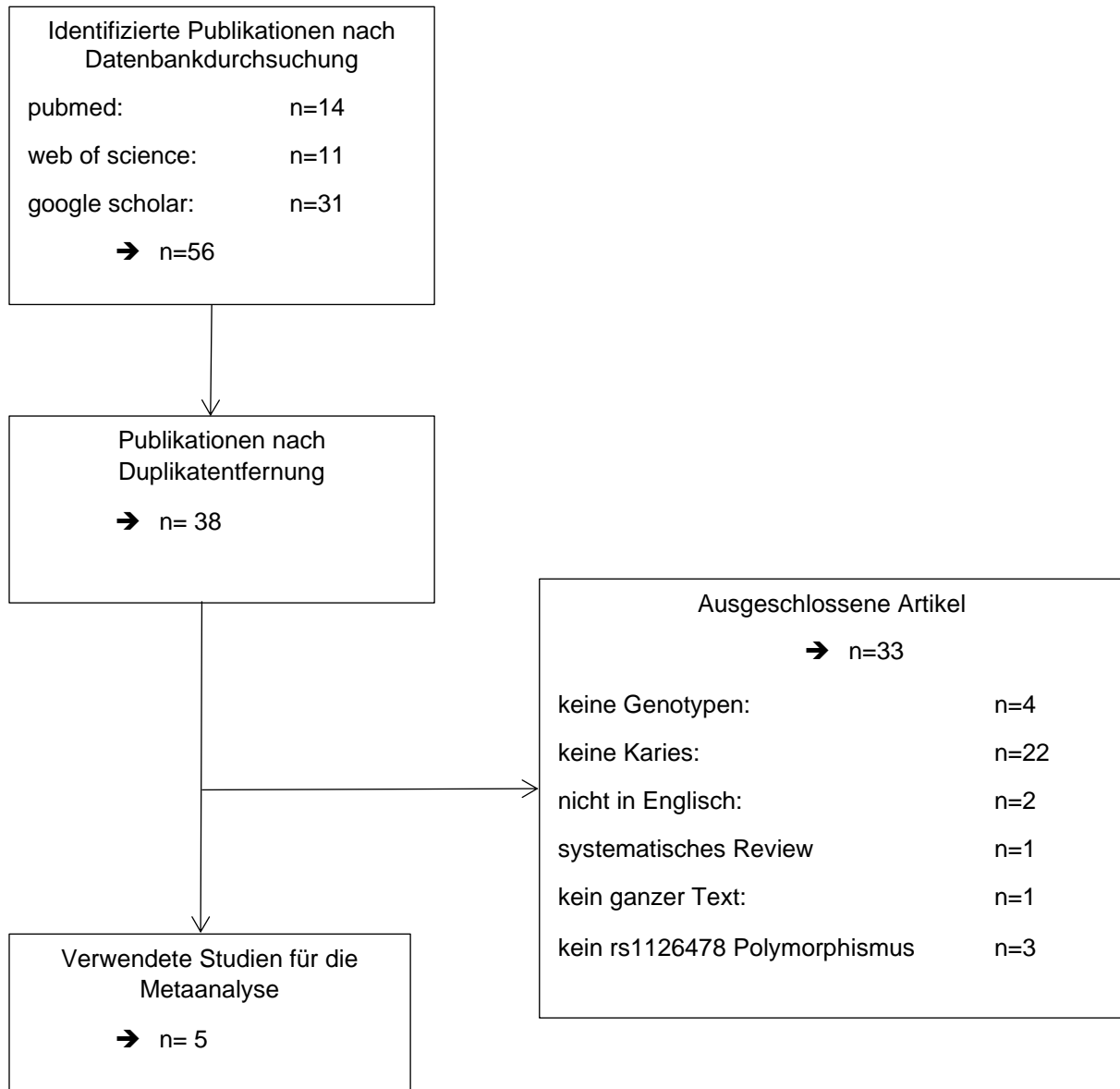


Abbildung 10: Flussdiagramm zum rs1126478 Polymorphismus

Die Studienteilnehmer aller 5 verwendeten Publikationen stammen breit gefächert aus Asien, Europa, Amerika und Südamerika. Die beiden Studien von Wang et al.^(69; 68) untersuchen rein frühkindliche Karies aus der gleichen Region in China; die Publikation von Wang et al.⁽⁶⁸⁾ aus 2017 untersucht neben dem LTF-Gen noch andere Gene, während man sich dann in der Studie im Jahr 2018 rein auf das LTF Gen konzentriert. Die 3 weiteren Publikationen von Azevedo et al.⁽⁴⁾, Fine et al.⁽¹⁴⁾ und Volckova et al.⁽⁶⁷⁾ untersuchen nur Probanden mit Karies in der 2. Dentition. Die Studie von Fine et al.⁽¹⁴⁾ hat mit nur 30 untersuchten Probanden eine sehr geringe Teilnehmerzahl. Die beiden Studien von Wang et al.^(69; 68) stellen mit 1005 im Jahr 2017 und 1010 im Jahr 2018 die Studien mit den meisten Probanden. Alle 5 verwendeten Studien sind Fall-Kontroll-Studien. Die Minor allele frequency ist bei allen verwendeten Publikationen über 1%, sodass eine zufällige Mutation beim Polymorphismus nahezu ausgeschlossen werden kann. Nicht bei allen Publikationen gibt es genaue Angaben, dass das Hardy-Weinbergequilibrium erfüllt ist, dies konnte aber nach Überprüfung bestätigt werden. Die Eigenschaften der verwendeten Publikationen verdeutlicht Tabelle 5.

Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	Alter	1.Dentition/ 2.Dentition/ Beide	Herkunft Studien- teilnehmer	MAF [%]	HWE
Azevedo et al. ⁽⁴⁾	2009	62 (DMFT ≥ 1)	48 (DMFT = 0)	12 Jahre	2.Dentition	Brasilien	43,75	k.A. nach Prüfung erfüllt
Fine et al. ⁽¹⁴⁾	2013	12 (kA)	18 (KA)	28-28 Jahre	2.Dentition	Amerika	47,6	k.A. nach Prüfung erfüllt
Volckova et al. ⁽⁶⁷⁾	2013	482 (DMFT ≥ 1)	155 (DMFT = 0)	11-13 Jahre	2.Dentition	Tschechien	29	erfüllt
Wang et al. ⁽⁶⁸⁾	2017	505 (dmft ≥ 4)	500 (dmft = 0)	< 4 Jahre	1.Dentition	China	37,2	erfüllt
Wang et al. ⁽⁶⁹⁾	2018	507 (dmft 8-20)	403 (dmft = 0)	2- 4 Jahre	1.Dentition	China	33	erfüllt

Tabelle 5: Eigenschaften Studien zum rs 1126478 Polymorphismus

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

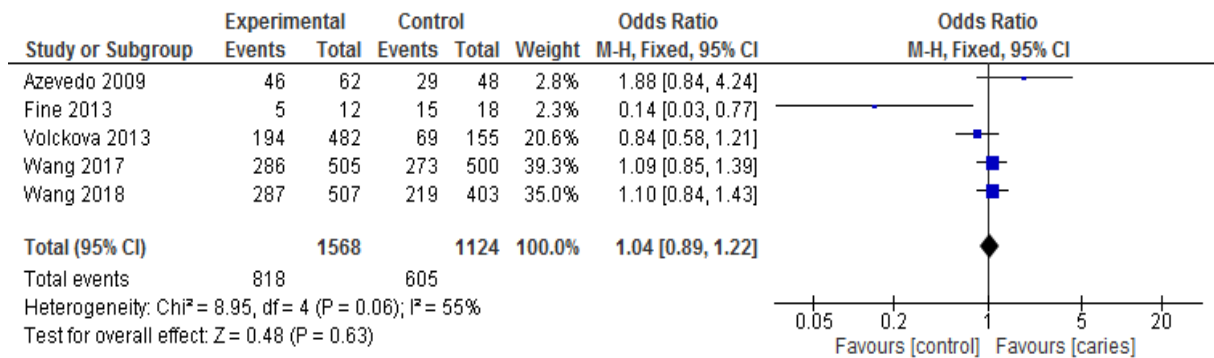


Abbildung 11: Forest plot zum rs1126478 polymorphismus (AA + AG vs. GG)

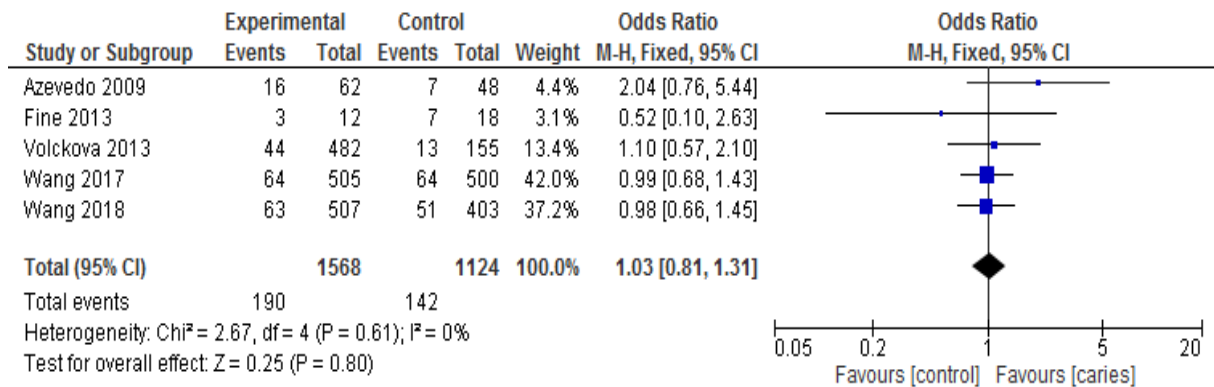


Abbildung 12: Forest plot zum rs1126478 polymorphismus (AA vs. AG + GG)

Abbildung 11 veranschaulicht in Form eines Forest plots das dominante Modell (AA + AG vs. GG) der Metaanalyse des rs1126478 Polymorphismus. Es kommt dabei das Fixed Effects Model zur Anwendung, da der p-Wert des Coquran´s Q-Test 0,06 beträgt. Die Odds Ratio ist 1,04 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,89 bis 1,22. Somit liegt im dominanten Modell kein signifikantes Ergebnis vor. Abbildung 12 demonstriert den Forest plot des rezessiven Modells (AA vs. AG + GG). Hier wird das Fixed Effects Model verwendet, da der p-Wert des Coquran`s Q-Test mit 0,61 größer als 0,05 ist. Auch hier gibt es kein signifikantes Ergebnis, da die Odds Ratio 1,03, bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,81-1,31, beträgt.

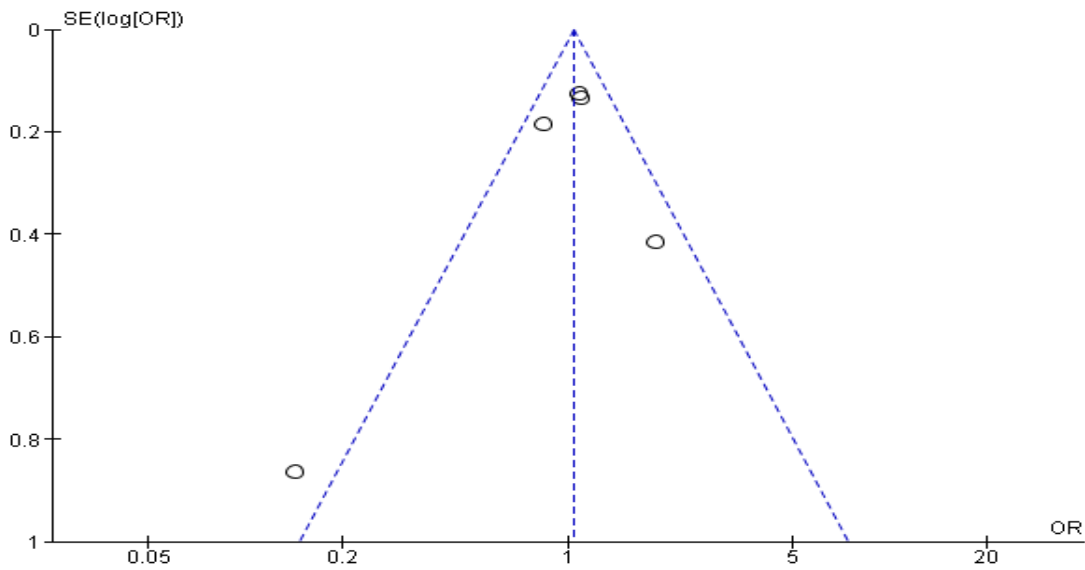


Abbildung 13: Funnel plot zum rs1126478 Polymorphismus (AA + AG vs. GG)

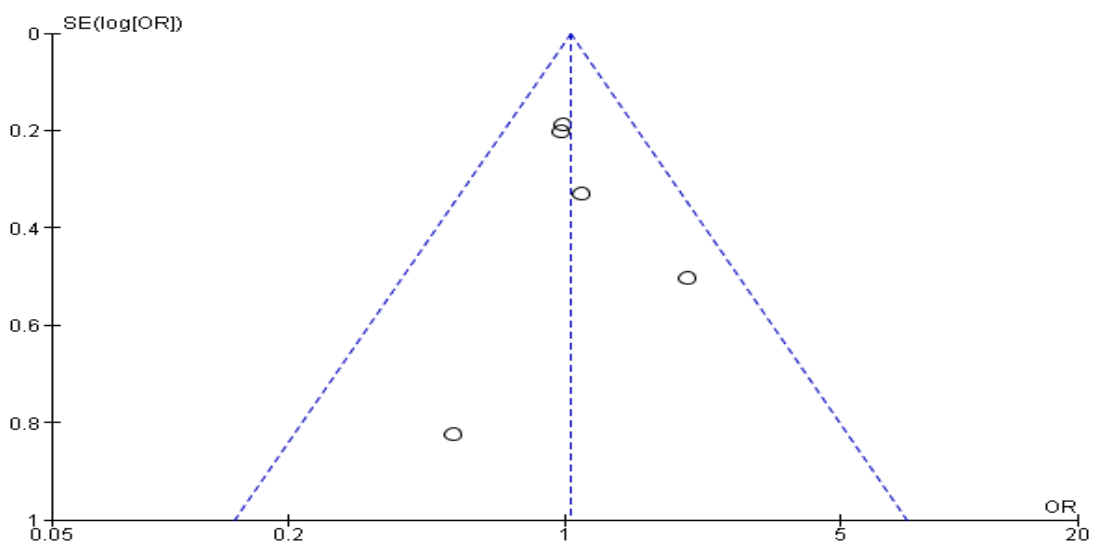


Abbildung 14: Funnel plot zum rs1126478 Polymorphismus (AA vs. AG + GG)

Abbildung 13 demonstriert den Funnel plot des dominanten Modells zum rs1126478 Polymorphismus. Der p-Wert des Egger Tests beträgt 0,49. Daher kann eine Publication Bias nahezu ausgeschlossen werden. Der p-Wert des Egger Tests im rezessiven Modell ist mit 0,77 größer 0,05. Somit ist auch im rezessiven Modell eine Publication Bias nahezu ausgeschlossen. Den Funnel plot des rezessiven Modells verdeutlicht Abbildung 14.

4.3 DEFB1: rs11362 Polymorphismus

Die Literaturrecherche des rs11362 Polymorphismus veranschaulicht das Flussdiagramm in Abbildung 15. Zur qualitativen Beurteilung in der systematischen Übersicht werden 5 Studien verwendet, wobei 4 dieser Studien für eine Metaanalyse herangezogen werden.

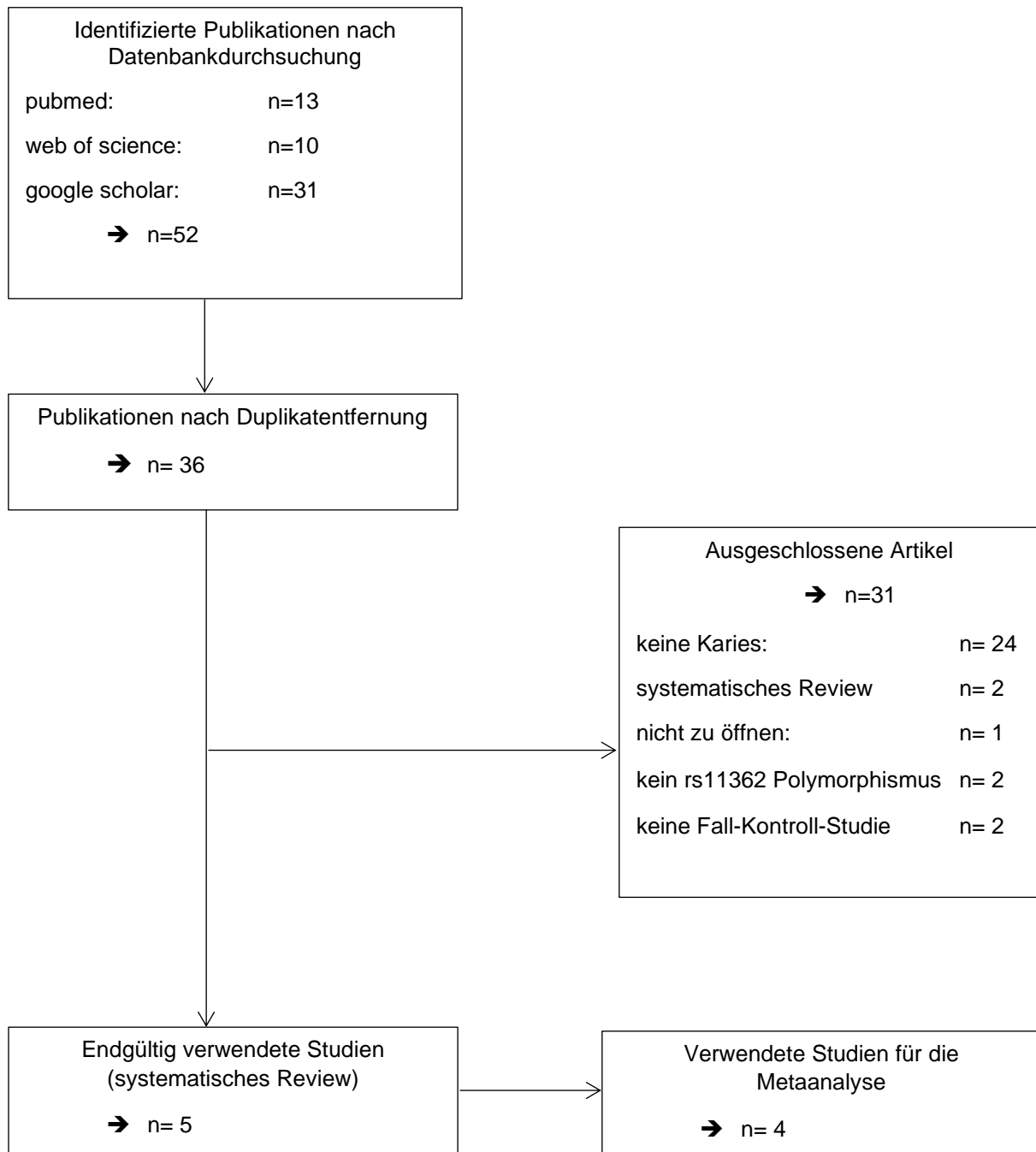


Abbildung 15: Flussdiagramm zum rs11362 Polymorphismus

Die Studienteilnehmer aller 5 verwendeten Publikationen stammen von 3 Kontinenten. Die Studie von Abbasoglu et al.⁽¹⁾ kann nicht in die Metaanalyse einbezogen werden, da es keine genauen Angaben zu Genotypenverteilung gibt. In der Metaanalyse ist die Studie von Lips et al.⁽³⁹⁾ mit insgesamt 456 Studienteilnehmern, die Publikation mit den meisten Probanden und die Studie von Yildiz et al.⁽⁷²⁾ mit 154 Studienteilnehmern, die mit den wenigsten Probanden. Nicht bei allen verwendeten Publikationen ist in der Studie ersichtlich, ob das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist, dies konnte aber nach Prüfung bestätigt werden. Tabelle 6 veranschaulicht die Eigenschaften der einzelnen Studien.

Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	Alter	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studien- teilnehmer	HWE
Lips et al. ⁽³⁹⁾	2017	152 (dmft/DMFT ≥ 1)	304 (dmft/DMFT = 0)	2-6 Jahre	beide	Brasilien	k.A. nach Prüfung erfüllt
Mubayrik et al. ⁽⁴⁴⁾	2014	92 (dmft ≥ 1)	86 (dmft = 0)	2-6 Jahre	1.Dentition	Türkei	erfüllt
Ozturk et al. ⁽⁴⁶⁾	2010	< 30 Jahre: 49 (DMFT > 9) >30 Jahre: 152 (DMFT ≥ 14)	< 30 Jahre: 61 (DMFT < 9) >30 Jahre: 34 (DMFT < 14)	17-84 Jahre	2.Dentition	USA	erfüllt
Yildiz et al. ⁽⁷²⁾	2016	77 (DMFT ≥ 14)	77 (DMFT ≤ 5)	20-60 Jahre	2.Dentition	Türkei	k.A. nach Prüfung erfüllt
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	136 (dmft ≥ 1)	123 (dmft = 0)	2-5 Jahre	1.Dentition	Türkei	erfüllt

Tabelle 6: Eigenschaften Studien zum rs11362 Polymorphismus

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

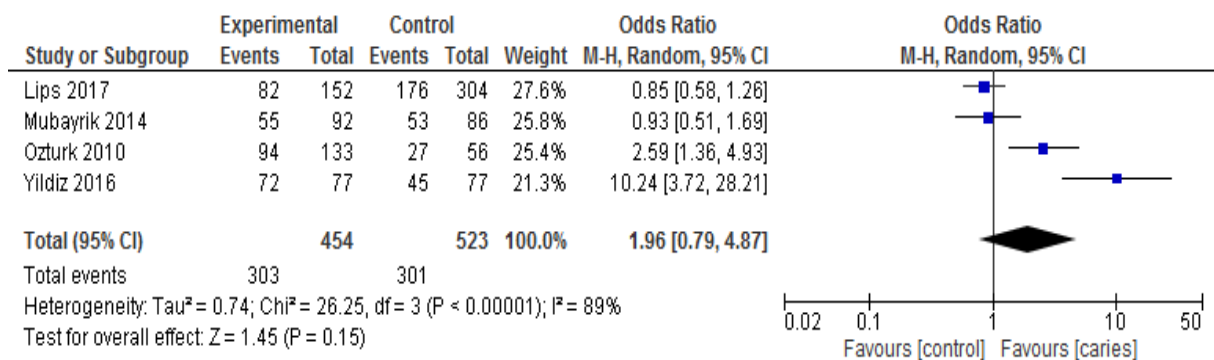


Abbildung 16: Forest plot zum rs11362 Polymorphismus (CC + CT vs. TT)

Abbildung 16 veranschaulicht in Form eines Forest plots das dominante Modell (CC + CT vs. TT) des rs11362 Polymorphismus. Der p-Wert des Cochran's Q-Test ist wesentlich kleiner als 0,05, deshalb kommt hier das Random Effects Model zur Anwendung. Die Studien von Lips et al.⁽³⁹⁾ und Mubayrik et al.⁽⁴⁴⁾ sind nicht signifikant, wohingegen die Studien von Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ einen signifikanten Ausschlag in Richtung Karies haben. Dennoch kann, wie die Odds Ratio von 1,96 bei einem 95% Confidenzintervall von 0,79 bis 4,87 zeigt, insgesamt kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

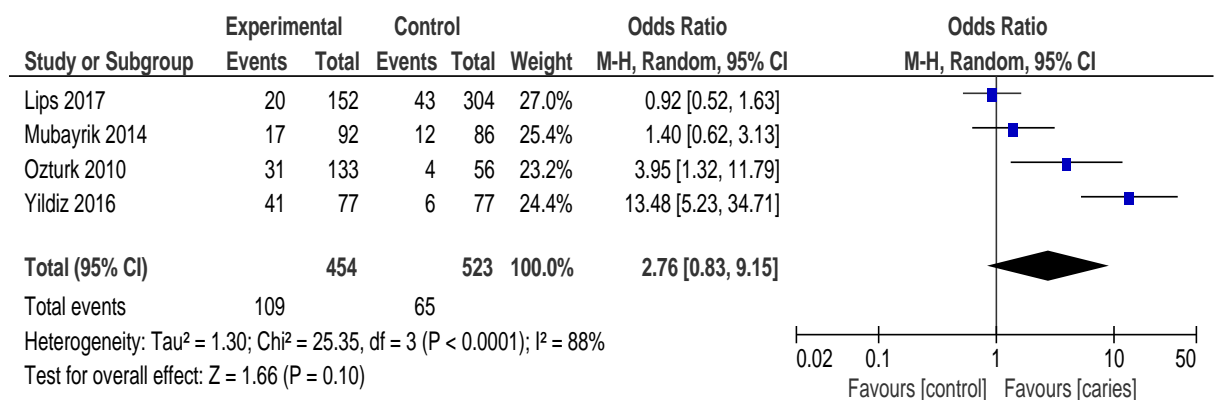


Abbildung 17: Forest plot zum rs11362 Polymorphismus (CC vs. CT + TT)

Abbildung 17 zeigt den Forest plot zum rezessiven Modell (CC vs. CT + TT) des rs11362 Polymorphismus. Der Cochran's Q-Test beträgt < 0,0001, sodass auch hier das Random Effects Model zur Anwendung kommt. Die Odds Ratio beträgt 2,76 bei einem 95% Confidenzintervall von 0,83 bis 9,15. Auch hier gibt es kein signifikantes Ergebnis, trotz der signifikanten Ausschläge in Richtung Karies durch die Publikationen von Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ Allerdings ist insgesamt eine Tendenz zu vermehrter Kariesaktivität erkennbar.

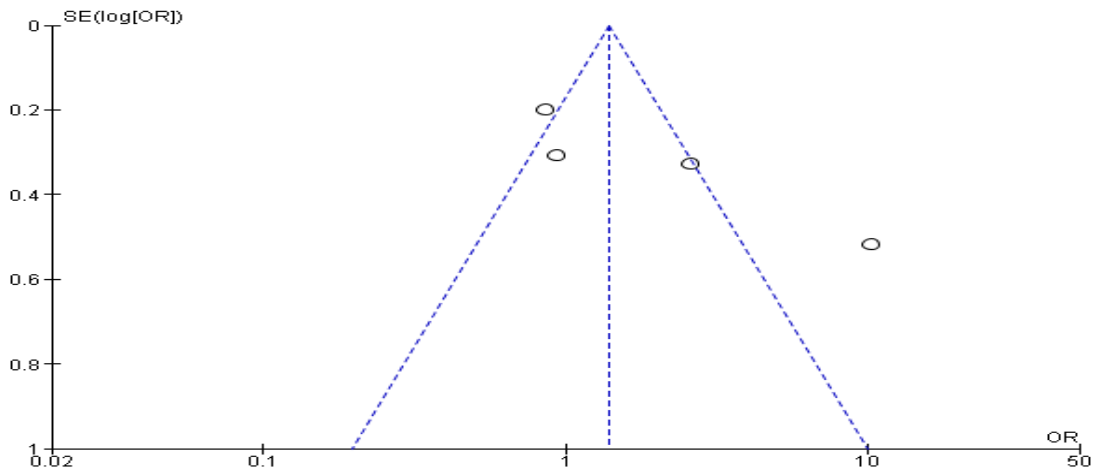


Abbildung 18: Funnel plot zum rs11362 Polymorphismus (CC + CT vs. TT)

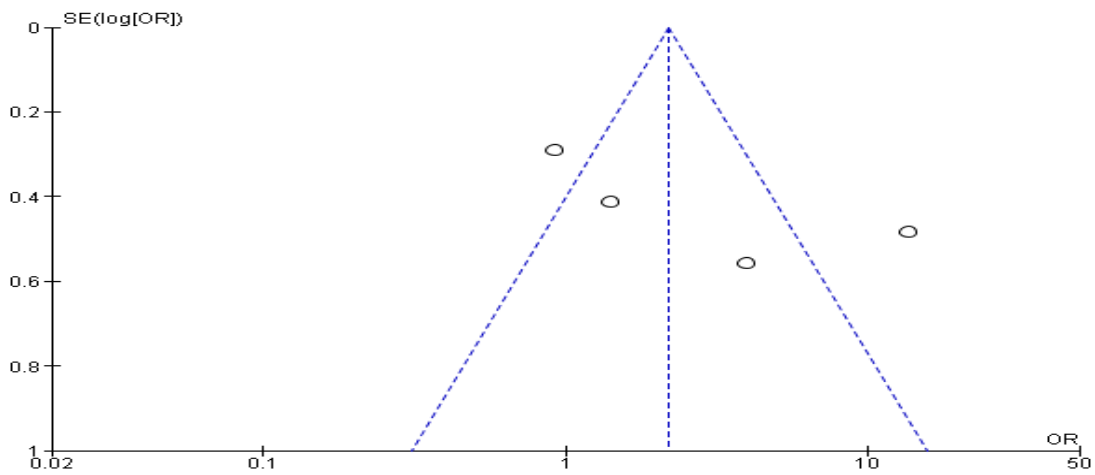


Abbildung 19: Funnel plot zum rs11362 Polymorphismus (CC vs. CT + TT)

Abbildung 18 zeigt den Funnel plot zum dominanten Model und Abbildung 19 den Funnel plot zum rezessiven Model. Sowohl der p-Wert des Egger Tests vom dominanten Model mit 0,102, als auch der p-Wert vom rezessiven Model mit 0,198 sind größer als 0,05. Somit kann bei beiden eine Publication Bias nahezu ausgeschlossen werden.

Alle 5 verwendeten Studien sind Fall-Kontroll-Studien. Tabelle 7 verdeutlicht die systematische Übersicht der verwendeten Publikationen. Die Minor allele frequency ist bei allen verwendeten Studien über 1%. Bei den Publikationen von Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ kann eine Kariesassoziation festgestellt werden. Die Studien von Lips et al.⁽³⁹⁾, Mubayrik et al.⁽⁴⁴⁾ und Abbasoglu et al.⁽¹⁾ zeigen keine signifikanten Ergebnisse. Daher kann auch in der vergleichenden Übersicht keine Tendenz zur Kariesassoziation oder Kariesprotektivität festgestellt werden.

Studie	Jahr	Untersuchte Population	Fall-Kontroll-Studie	In-vitro Studie	Untersuchung	MAF [%]	Ergebnis
Lips et al. ⁽³⁹⁾	2017	Brasilien	+	-	Dmft/DMFT	35,3	Kein signifikantes Ergebnis
Mubayrik et al. ⁽⁴⁴⁾	2014	Türkei	+	-	dmft	42	Kein signifikantes Ergebnis
Ozturk et al. ⁽⁴⁶⁾	2010	USA	+	-	DMFT	44	Kariesassoziation
Yildiz et al. ⁽⁷²⁾	2016	Türkei	+	-	DMFT	46,7	Kariesassoziation
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	Türkei	+	-	dmft	40,5	Kein signifikantes Ergebnis

Tabelle 7: Systematische Übersicht verwendete Publikationen rs11362 Polymorphismus

dmft = decayed missing filled tooth 1. Dentin

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

4.4 VDR-Taq1: rs731236 Polymorphismus

Abbildung 20 zeigt das Flussdiagramm zur Literaturrecherche des rs731236 Polymorphismus. Zur quantitativen Beurteilung in Form einer Metaanalyse können 4 Studien verwendet werden. Eine weitere Publikation kann noch zusätzlich für die systematische Übersicht herangezogen werden.

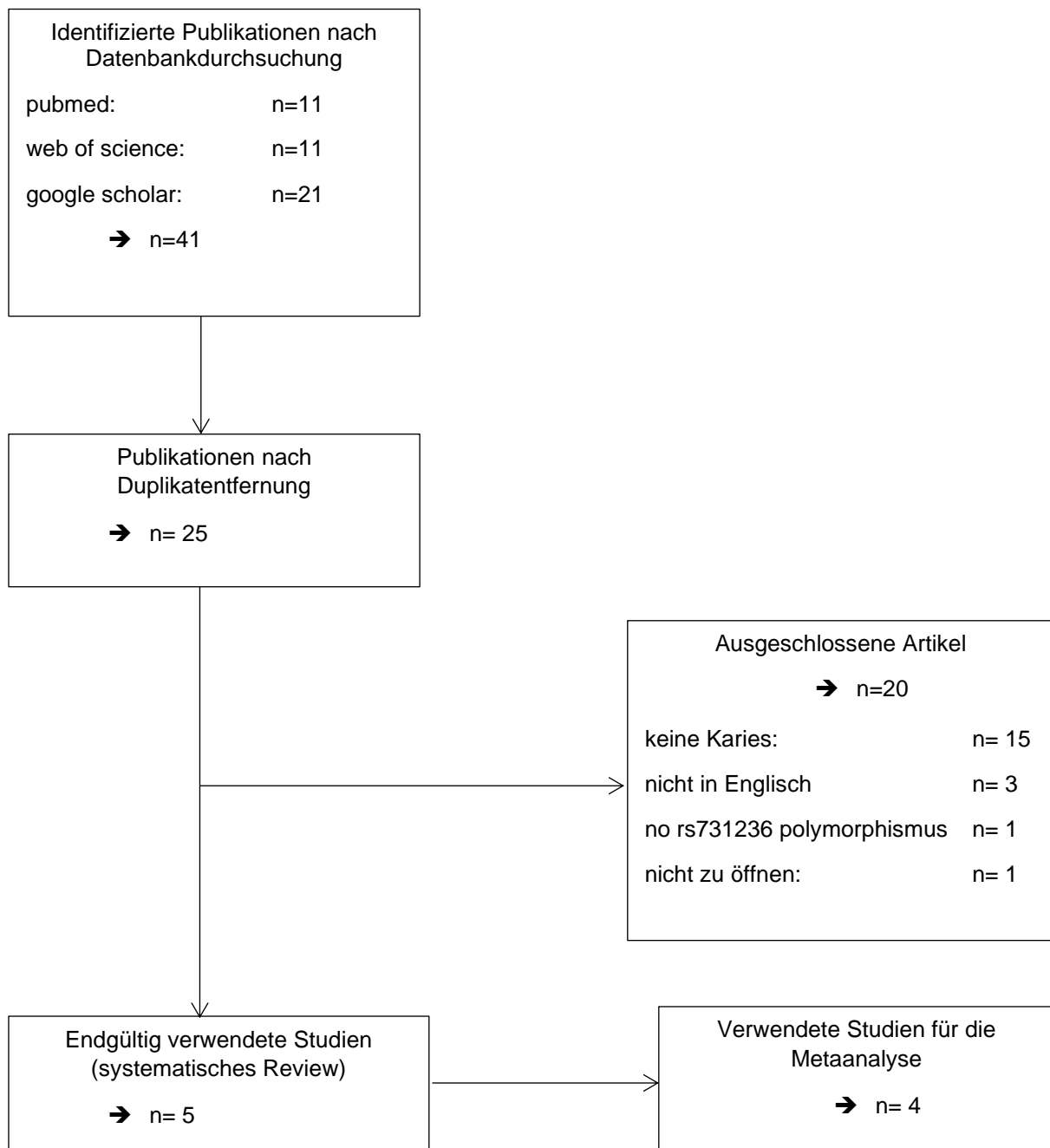


Abbildung 20: Flussdiagramm zum rs731236 Polymorphismus

Die Eigenschaften der verwendeten Studien verdeutlicht Tabelle 8. Die Studie von Hu et al.⁽²⁵⁾ wird erst in der anschließenden systematischen Übersicht beurteilt, da es keine genauen Angaben zur einzelnen Genotypenverteilung gibt. Die Publikation mit den meisten Probanden in der Metaanalyse ist die von Qin et al.⁽⁵²⁾ mit 549 und die mit den wenigsten von Holla et al.⁽²⁷⁾ mit 388.

Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	Alter	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studienteil- nehmer	HWE
Holla et al. ⁽²⁷⁾	2016	235 (DMFT ≥ 1)	153 (DMFT = 0)	13-15 Jahre	2.Dentition	Tschechien	k.A. nach Prüfung erfüllt
Kong et al. ⁽³⁴⁾	2017	249 (dmft = 6,6 ± 4,4)	131 (dmft = 0)	4-7 Jahre	1.Dentition	China	erfüllt
Qin et al. ⁽⁵²⁾	2019	304 (dmft ≥ 1)	245 (dmft = 0)	3-5 Jahre	1.Dentition	China	erfüllt
Yu et al. ⁽⁷³⁾	2017	200 (DMFT > 0)	200 (DMFT = 0)	12 Jahre	2. Dentition	China	erfüllt
Hu et al. ⁽²⁵⁾	2015	264 (DMFT ≥ 1)	219 (DMFT = 0)	30-67 Jahre	2.Dentition	China	erfüllt

Tabelle 8: Eigenschaften Studien zum rs731236 Polymorphismus

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

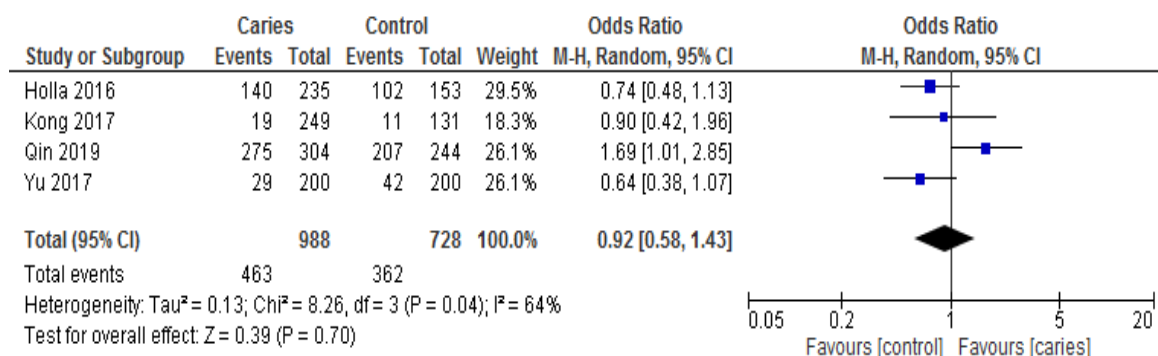


Abbildung 21: Forest plot zum rs731236 polymorphismus (CC + CT vs. TT)

Abbildung 21 zeigt in Form eines Forest plots das dominante Model (CC + CT vs. TT) des rs731236 Polymorphismus. Da der p-Wert des Cochran´s Q-Test p=0,04 beträgt, kommt das

Random Effects Model zur Anwendung. Bei einem 95% Confidenzintervall von 0,58 bis 1,43 und einer Odds Ratio von 0,92 kann kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

Nur 2 Studien von Qin et al.⁽⁵²⁾ und Holla et al.⁽²⁷⁾ könnten genügend Probanden für das rezessive Model stellen. Da 2 Studien fast keine Aussagekraft haben, wird deshalb auf die Darstellung das rezessiven Modells verzichtet.

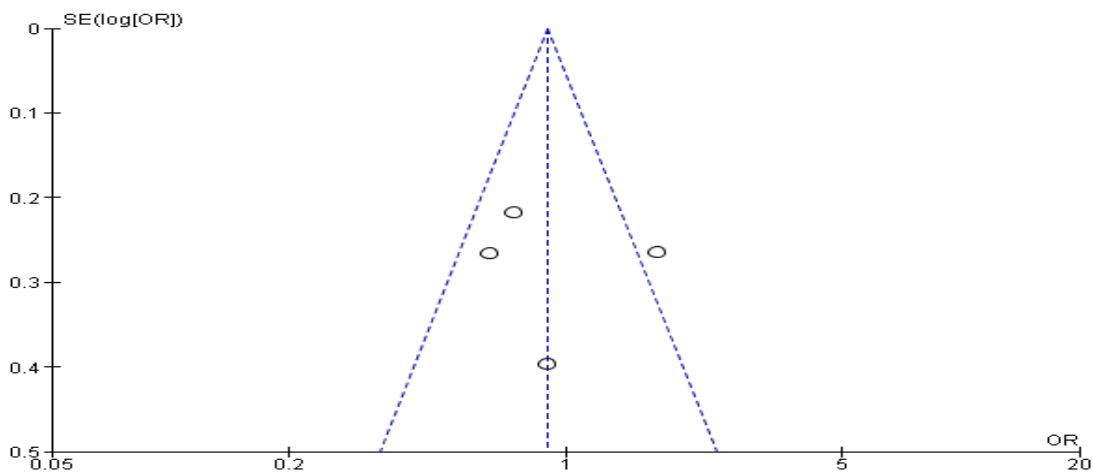


Abbildung 22: Funnel plot zum rs731236 Polymorphismus (CC + CT vs. TT)

Abbildung 22 verdeutlicht den Funnel plot zum dominanten Modell rs731236 polymorphismus. Da der p-Wert des Egger Tests mit 0,83 größer als 0,05 ist, kann eine Publication Bias nahezu ausgeschlossen werden.

In die systematische Übersicht wird noch die Studie von Hu et al.⁽²⁵⁾ miteinbezogen. Bei ihr zeigen die Probanden als einzige der 5 verwendeten Studien eine Kariesassoziation. Zusätzlich fällt in der systematischen Übersicht auf, dass nur die Publikation von Holla et al.⁽²⁷⁾ tschechische Probanden untersucht, bei den restlichen Studien sind die Teilnehmer alle aus China. Die Minor allele frequency ist bei allen verwendeten Publikationen über 1%. Die Ergebnisse verdeutlicht Tabelle 9.

Studie	Jahr	Untersuchte Population	Fall-Kontroll-Studie	In-vitro Studie	Untersuchung	MAF [%]	Ergebnis
Holla et al. ⁽²⁷⁾	2016	Tschechien	+	-	DMFT	37,2	Keine Assoziation mit Karies
Kong et al. ⁽³⁴⁾	2017	China	+	-	Dmft	4	Keine Assoziation mit Karies
Qin et al. ⁽⁵²⁾	2019	China	+	-	Dmft	6,1	Keine Assoziation mit Karies
Yu et al. ⁽⁷³⁾	2017	China	+	-	DMFT	8,86	Keine Assoziation mit Karies
Hu et al. ⁽²⁵⁾	2015	China	+	-	DMFT	4,5	(Tt) Kariesassoziation

Tabelle 9: Systematische Übersicht verwendete Publikationen rs731236 Polymorphismus

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentitin

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

4.5 AMELX: rs17878486 Polymorphismus

Abbildung 23 zeigt in Form eines Flussdiagramms den Ablauf der Literaturrecherche. Es können 6 Publikationen verwendet werden. Die 2 Studien von Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ und Kang et al.⁽²⁹⁾ könnten auch für eine Metaanalyse herangezogen werden, da aber eine Metaanalyse mit 2 Studien eine sehr geringe Aussagekraft hat, wird der rs17878486 Polymorphismus im Folgenden nur in einer systematischen Übersicht qualitativ beurteilt.

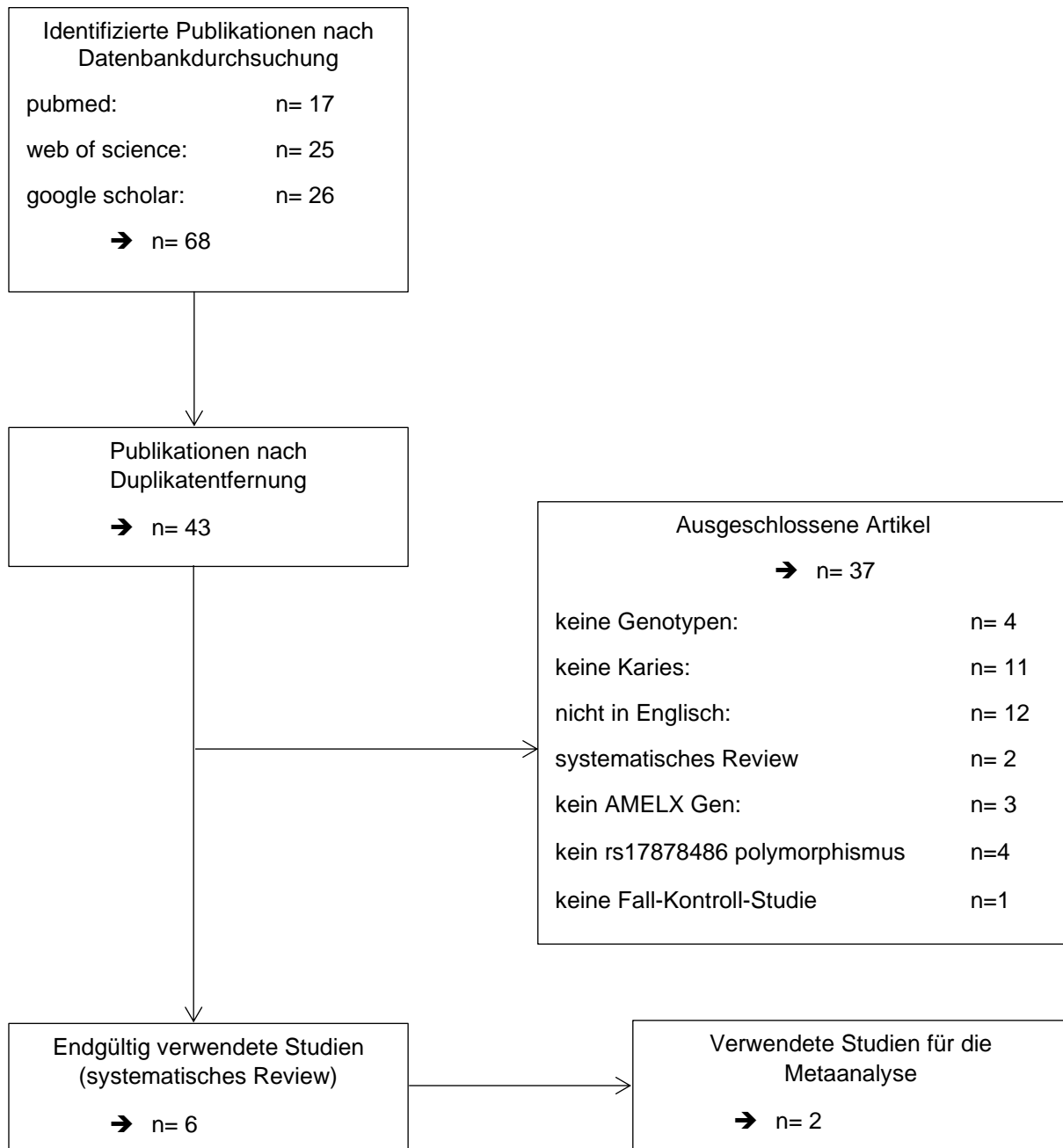


Abbildung 23: Flussdiagramm zum rs17878486 Polymorphismus

Bei allen 6 verwendeten Publikationen handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien. Die Studien von Bayram et al.⁽⁵⁾ und Shimizu et al.⁽⁵⁸⁾ sind zusätzlich in vitro Studien, bei denen die Schmelzhärte von extrahierten gesunden Prämolaren oder gesunden herausgefallenen Milchzähnen untersucht wurde. Da bei einer geringeren Schmelzhärte auch von einem höheren Kariesrisiko auszugehen ist⁽⁶⁰⁾, werden diese beiden Studien mit in das systematische Review einbezogen. Außerdem werden bei den genannten in vitro Studien verschiedene Populationen innerhalb der Publikation untersucht. Von Gerreth et al.^(17; 18) werden 2 verschiedene Studien aus dem Jahr 2017 und 2018 verwendet. Bei beiden Publikationen werden unterschiedliche Gene auf Kariesassoziation untersucht, dabei aber beides Mal der rs17878486 Polymorphismus des AMELX Gens. Die Eigenschaften der verwendeten Publikationen zum rs17878486 Polymorphismus verdeutlicht Tabelle 10.

Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	Alter	1.Dentition/ 2.Dentition/ Beide	Herkunft Studienteil- nehmer	HWE
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	136 (dmft ≥ 1)	123 (dmft = 0)	2-5 Jahre	1.Dentition	Türkei	erfüllt
Bayram et al. ⁽⁵⁾	2015	94 (k.A.)	6 (DMFT = 0)	Ø 17,2 Jahre	2.Dentition	Türkei	erfüllt
		64 (k.A.)	44 (dmft/DMFT = 0)	Ø 8,8 Jahre	1.Dentition	Brasilien	erfüllt
Gerreth et al. ⁽¹⁷⁾	2017	48 (dmft ≥ 1)	48 (dmft = 0)	1,5 - 3,5 Jahre	1.Dentition	Polen	erfüllt
Gerreth et al. ⁽¹⁸⁾	2018	26 (k.A.)	26 (k.A.)	0,75 - 3,5 Jahre	1.Dentition	Polen	erfüllt
Kang et al. ⁽²⁹⁾	2010	85 (DMFT > 3)	31 (DMFT ≤ 2)	> 12 Jahre	2.Dentition	Korea	erfüllt
Patir et al. ⁽⁴⁷⁾	2008	91 (dmft ≥ 4)	82 (dmft = 0)	3-6 Jahre	1.Dentition	Türkei	erfüllt

Tabelle 10: Eigenschaften Studien rs17878486 Polymorphismus

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1. Dentitin

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

In der systematischen Übersicht sind sehr heterogene Ergebnisse erkennbar. Nur die Studie von Bayram et al. kann bei den Probanden aus der Türkei eine geringere Schmelzhärte nachweisen. Die Probanden der Publikationen von Gerreth et al.^(17; 18) und Patir et al.⁽⁴⁷⁾ dagegen zeigen vermehrte Kariesassoziation. Die Minor allele frequency ist bei allen Studien über 1%. Die systematische Übersicht mit ihren Ergebnissen verdeutlicht Tabelle 11.

Studie	Jahr	Untersuchte Population	Fall-Kontroll-Studie	In-vitro Studie	Untersuchung	MAF [%]	Ergebnis
Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	Türkei	+	-	dmft	11,1	Kein signifikantes Ergebnis
Bayram et al. ⁽⁵⁾	2015	Türkei	+	+	Prämolaren	11,1	Geringere Schmelzhärte
		Brasilien	+	+	Herausgefallene kariesfreie Milchzähne	14,2	Kein signifikantes Ergebnis
Gerreth et al. ⁽¹⁷⁾	2017	Polen	+	-	dmft	11	(TT) Kariesassoziation
Gerreth et al. ⁽¹⁸⁾	2018	Polen	+	-	dmft	8	(TT) Kariesassoziation
Kang et al. ⁽²⁹⁾	2010	Korea	+	-	DMFT	6,8	Kein signifikantes Ergebnis
Patir et al. ⁽⁴⁷⁾	2008	Türkei	+	-	dmft	20	(CC) Kariesassoziation

Tabelle 11: Systematische Übersicht verwendete Publikationen rs17878486 Polymorphismus

dmft = decayed missing filled tooth 1. Dentin

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

4.6 Weitere relevante Polymorphismen

Zunächst eine kurze Übersicht der restlichen relevanten Gene und deren Polymorphismen in Tabelle 12. Aufgrund von nur 2 bis maximal 4 Publikationen pro Polymorphismus und keiner genaueren Angaben zur Genotypenverteilung werden diese im Folgenden tabellarisch aufgelistet und qualitativ beurteilt. Bei allen verwendeten Studien handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien.

Gen	Polymorphismus	Einbezogene Publikationen
KLK4	rs2235091	4
TIMP2	rs7501477	3
TAS1R2	rs35874116	2
MMP9	rs17576	3
ENAM	rs12640848, rs7671281, rs3796704	4
DLX3	rs2278163	2
BMP2	rs1884302	2
CAVI	rs2274327, rs2274328, rs2274333	4

Tabelle 12: Übersicht der restlichen verwendeten Gene und deren Polymorphismen

Im Folgenden werden in den Tabellen 13, 14 und 15 die Eigenschaften und Ergebnisse dieser Polymorphismen in einer tabellarischen Übersicht dargestellt. Aus der Gegenüberstellung wird deutlich, dass die Ergebnisse der Studien heterogen sind. In der qualitativen Beurteilung ist bei keinem der Polymorphismen eine Tendenz zu einem erhöhten oder verminderten Kariesrisiko festzustellen. Die Minor allele frequency ist auch hier bei allen verwendeten Polymorphismen über 1%.

Gen	Polymorphismus	Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studien- teilnehmer	HWE	MAF [%]	Ergebnis
KLK4	rs2235091	Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	136 (dmft ≥ 1)	123 (dmft = 0)	1.Dentition	Türkei	erfüllt	34	Kein signifikantes Ergebnis
		Cavallari et al. ⁽⁹⁾	2017	97 (kA)	99 (k.A.)	2.Dentition	Brasilien	erfüllt	40,4	Kein signifikantes Ergebnis
		Gerreth et al. ⁽¹⁷⁾	2017	48 (dmft ≥ 1)	48 (dmft = 0)	1.Dentition	Polen	erfüllt	34	Vermehrte Kariesassoziation
		Wang et al. ⁽⁷⁰⁾	2012	82 (DMFT/dmft ≥ 1)	251 (DMFT/dmft = 0)	beide	Amerika	erfüllt	41	kariesprotektiv
TIMP2	rs7501477	Alyousef et al. ⁽²⁾	2017	102 (kA)	100 (DMFT=0)	2.Dentition	Saudi- Arabien	erfüllt	15,3	Kein signifikantes Ergebnis
		Antunes et al. ⁽³⁾	2016	169 (dmft > 0)	371 (dmft = 0)	1.Dentition	Brasilien	erfüllt	14,35	Kein signifikantes Ergebnis
		Tannure et al. ⁽⁶²⁾	2012	289 (DMFT/dmft ≥ 1)	210 (DMFT/dmft = 0)	beide	Brasilien	erfüllt	18,8	Kein signifikantes Ergebnis
TAS1R2	rs35874116/ lle191Val	Haznedaroglu et al. ⁽²¹⁾	2015	178 (DMFT/dmft ≥ 4)	55 (DMFT/dmft = 0-3)	Beide	Türkei	k.A.	48,4	HomMT: Hohes Kariesrisiko
		Holla et al. ⁽²⁶⁾	2015	482 (DMFT ≥ 1)	155 (DMFT = 0)	2.Dentition	Tschechien	erfüllt	48	Kein signifikantes Ergebnis

Tabelle 13: Eigenschaften und Ergebnisse restliche relevante Polymorphismen

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

Gen	Polymorphismus	Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studien- teilnehmer	HWE	MAF [%]	Ergebnis
MMP9	rs17576	Alyousef et al. ⁽²⁾	2017	102 (kA)	100 (DMFT=0)	2.Dentition	Saudi-Arabien	erfüllt	46,4	Kein signifikantes Ergebnis
		Antunes et al. ⁽³⁾	2016	119 (dmft > 0)	274 (dmft = 0)	1.Dentition	Brasilien	erfüllt	30,15	Vermehrte Kariesassoziation
		Tannure et al. ⁽⁶²⁾	2012	292 (DMFT/dmft ≥ 1)	211 (DMFT/dmft = 0)	beide	Brasilien	erfüllt	29,9	Kein signifikantes Ergebnis
ENAM	1. rs12640848 2. rs7671281 3. rs3796704	Abbasoglu et al. ⁽¹⁾	2015	136 (dmft ≥ 1)	123 (dmft = 0)	1.Dentition	Türkei	erfüllt	1. 35,7 2. – 3. 12	1. HomMT Kariesprotektiv 2. nicht Gegenstand Studie 3. kein signifik. Ergebnis
		Divakar et al. ⁽¹¹⁾	2018	168 (DMFT/dmft ≥ 4)	193 (DMFT/dmft = 0)	beide	Indien	erfüllt	1. 25,8 2. 49 3. 28,6	1. Kariesprotektiv: HetMT (AG), HomMT 2. vermehrte Kariesassoziation 3. Kariesprotektiv: HetMT (GA), HomMT
		Gerreth et al. ⁽¹⁶⁾	2016	48 (k.A.)	48 (k.A.)	1.Dentition	Polen	erfüllt	1. 52,2 2. k.A. 3. k.A.	1. Vermehrte Kariesassoziation 2. Kein signifik. Ergebnis 3. Kein signifik. Ergebnis
		Linhartova et al. ⁽⁷⁾	2017	650 (DMFT/dmft ≥ 1)	255 (DMFT/dmft = 0)	beide	Tschechien	erfüllt	1. 35,8 2./3. –	1. Kein signifik. Ergebnis 2./3. Beide Polymorphismen nicht Gegenstand Studie

Tabelle 14: Eigenschaften und Ergebnisse restliche relevante Polymorphismen

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

:

Gen	Polymorphismus	Studie	Jahr	Fälle (dmft/DMFT)	Kontrollen (dmft/DMFT)	1.Dentition/ 2.Dentition/ beide	Herkunft Studien- teilnehmer	HWE	MAF [%]	Ergebnis
DLX3	rs2278163	Kastovsky et al. (30)	2017	655 (DMFT/dmft ≥ 1)	259 (DMFT/dmft = 0)	beide	Tschechien	erfüllt	22,4	Kein signifik. Ergebnis
		Ohta et al. (45)	2014	69 (dmft ≥ 3)	129 (dmft ≤ 2)	1.Dentition	Japan	erfüllt	34	Vermehrte Kariesassoziation
BMP2	rs1884302	Kastovsky et al. (30)	2017	655 (DMFT/dmft ≥ 1)	259 (DMFT/dmft = 0)	beide	Tschechien	erfüllt	32,5	Kein signifik. Ergebnis
		Romanos et al. (54)	2015	283 (dmft ≥ 3)	833 (dmft 0-2)	1.Dentition	Brasilien	erfüllt	42,4	Vermehrte Kariesassoziation
CAVI	1. rs2274327 2. rs2274328 3. rs2274333	Li et al. (38)	2015	164 (DMFT ≥ 3)	191 (DMFT ≤ 2)	2.Dentition	China	erfüllt	1. - 2. 40 3. 42	1. nicht Gegenstand Studie 2. Kein signifik. Ergebnis 3. Kein signifik. Ergebnis
		Peres et al. (48)	2009	125 (DMFT: 0,71 ± 1,16 dmft: 3 ± 2,26)	120 (DMFT/dmft = 0)	beide	Brasilien	erfüllt	1. 29,4 2. 36 3. 34	1. Höhere Pufferkapazität 2. Kein signifik. Ergebnis 3. Kein signifik. Ergebnis
		Sengul et al. (57)	2016	108 (k.A.)	70 (k.A.)	2.Dentition	Türkei	erfüllt	1. 43,1 2./3. –	1. Kein signifik. Ergebnis 2./3. Nicht Gegenstand Studie
		Yildiz et al. (72)	2016	77 (DMFT ≥ 14)	77 (DMFT ≤ 5)	2.Dentition	Türkei	k.A. nach Prüfung erfüllt	1. 49 2./3. –	1. Höhere Pufferkapazität 2./3. Nicht Gegenstand Studie

Tabelle 15: Eigenschaften und Ergebnisse restliche relevante Polymorphismen

k.A. = keine Angaben

HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

dmft = decayed missing filled tooth 1.Dentition

DMFT = Decayed Missing Filled Tooth 2. Dentition

MAF = Minor allele frequency

5 Diskussion

5.1 MMP20

MMP20, als eine von 23 menschlichen Matrix-Metalloproteinasen⁽³¹⁾ ist ein essentielles Enzym bei der Odontogenese. Nachgewiesen ist ein Zusammenhang in Form eines Überangebots oder Unterangebots an MMP20 und Amelogenesis imperfecta, einer Schmelzentwicklungsstörung, die oft zu einem höheren Kariesrisiko führt.⁽³¹⁾ Da liegt es nah nach Polymorphismen auf dem MMP20 Gen zu suchen, die einen Zusammenhang mit Karies untersuchen. Der rs1784418 Polymorphismus konnte als einziger Polymorphismus dem MMP20 Gen entnommen werden.

Es konnten insgesamt 5 Studien für eine Metaanalyse extrahiert werden. Nur Filho et al.⁽¹³⁾ konnte im rezessiven Modell ein signifikantes Ergebnis im Sinne einer protektiven Wirkung aufzeigen (95%-CI, 0,16-0,67). Die restlichen Studien zeigten bei einzelner Betrachtung weder im dominanten, noch im rezessiven Modell signifikante Ergebnisse. Die Metaanalyse des rs1784418 Polymorphismus ergab im dominanten Modell eine Odds Ratio von 0,98 (95%-CI: 0,78-1,22) und ist somit nicht signifikant. Die Metaanalyse des rezessiven Modells ist nicht signifikant bei einer Odds Ratio von 0,85 (95%-CI: 0,56-1,31). Auch wenn man die Studie von Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ ausschließt und eine Sensitivitätsanalyse nur mit den Publikationen von Probanden aus Brasilien durchführt, kommen weder im dominanten noch im rezessiven Modell signifikante Ergebnisse heraus.

In der anschließenden systematischen Übersichtstabelle wurden noch die Studien von Abbasoglu et al.⁽¹⁾ und Bayram et al.⁽⁵⁾ zusätzlich herangezogen. Diese beiden Studien hatten zwar keine ausreichenden Angaben zur einzelnen Genotypenverteilung, erfüllten aber ansonsten alle Kriterien. Dabei kamen die Studien von Gerreth et al.⁽¹⁷⁾, Vasconcelos et al.⁽⁶⁶⁾, Abbasoglu et al.⁽¹⁾ und Bayram et al.⁽⁵⁾ bei den brasilianischen Probanden zu keinem signifikanten Ergebnis. Filho et al.⁽¹³⁾ kam zu dem Ergebnis einer vermehrten Kariesprotektivität und die türkischen Probanden bei Bayram et al.⁽⁵⁾ zeigten eine vermehrte Schmelzhärte. Antunes et al.⁽³⁾ zeigte sogar eine vermehrte Kariesassoziation und Tannure et al.⁽⁶³⁾ konnte eine Assoziation mit Karies feststellen. Die Übersicht bestätigt somit den Eindruck der Metaanalyse, dass die Studien zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen gelangen.

Somit konnte nach aktuellem Stand der Forschung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Karies und rs1784418 festgestellt werden. Allerdings sind 5 Publikationen in einer Metaanalyse auch noch nicht sehr aussagekräftig.

5.2 LTF

LTF zählt zu den antibakteriellen Enzymen im Speichel.⁽¹⁵⁾ Es macht also Sinn auf dem LTF Gen nach Polymorphismen zu suchen. Bisher gibt es nur wenige Publikationen, die einen Zusammenhang mit Karies untersucht haben und so konnten nur Studien zu einem Polymorphismus, dem rs1126478, identifiziert werden.

Von den 5 verwendeten Publikationen für die Metaanalyse sticht im dominanten Modell die Studie von Fine et al.⁽¹⁴⁾ besonders hervor. Sie zeigt als einzige Studie ein signifikantes Ergebnis in Richtung kariesprotektiver Wirkung, bei einer Odds Ratio von 0,14 (95% CI: 0,03-0,77). Allerdings fällt sie auch durch eine sehr geringe Probandenzahl mit nur 40 Teilnehmern auf und muss so im Vergleich zu den anderen verwendeten Studien geringer gewichtet werden. Insgesamt zeigt das dominante Modell kein signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio beträgt 1,04 (95% CI, 0,84-1,43). Auch im rezessiven Modell konnte bei einer Odds Ratio von 1,03 (95%CI: 0,66-1,45) kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Für eine zusätzliche systematische Übersicht konnten keine weiteren Studien identifiziert werden.

Auch für den rs1126478 Polymorphismus auf dem LTF Gen gibt es bisher noch nicht genügend Publikationen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Es müssen weitere Studien erfolgen oder andere Polymorphismen auf diesem Gen untersucht werden.

5.3 DEFB1

Auf dem DEFB1 Gen wurde bei mehreren Publikationen der rs11362 Polymorphismus untersucht. Es konnten 4 Studien für die Metaanalyse extrahiert werden.

Beim dominanten Modell (CC+CT vs. TT) kamen sowohl Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾, als auch Yildiz et al.⁽⁷²⁾ zu signifikanten Ergebnissen. Beide in Richtung einer vermehrten Kariesaktivität. Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ mit einer Odds Ratio von 2,59 (95% CI: 1,36-4,93) und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ mit einer Odds Ratio von 10,24 (95% CI: 3,72-28,21). Insgesamt betrachtet ergab die Metaanalyse des dominanten Modells eine Odds Ratio von 1,96 (95% CI: 0,79-4,87) und ist somit nicht signifikant

Auch im rezessiven Modell (CC vs. CT + TT) fällt auf, dass Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ einzeln betrachtet zu signifikanten Ergebnissen kommen. Auch hier in Richtung einer vermehrten Kariesaktivität. Allerdings ist auch im rezessiven Modell die Metaanalyse nicht signifikant bei einer Odds Ratio von 2,76 (95% CI: 0,83-9,15).

Die großen Confidenzintervalle bei den Metaanalysen beider Modelle lassen sich beides Mal durch die große Abweichung der Studie von Yildiz et al.⁽⁷²⁾ erklären. Insgesamt kann man auch

feststellen, dass sowohl im dominanten, als auch im rezessiven Modell durch die signifikanten Ergebnisse von Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ eine Tendenz zu vermehrter Kariesaktivität besteht. Allerdings ist natürlich auch hier wieder die momentane Studienlage zu gering, um eine definitive adäquate Aussage zu treffen. Da DEFB1 eine bakterizide Wirkung hat und es schon zwei Publikationen mit doch signifikantem Ausschlag gab, geben die Ergebnisse Anlass für weitere Forschung, um zu schauen, ob sich die Ergebnisse von Ozturk et al.⁽⁴⁶⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ wiederholen.

In der anschließenden systematischen Übersicht wurden die Studien noch um eine weitere von Abbasoglu et al.⁽¹⁾ ergänzt. Abbasoglu et al.⁽¹⁾ kam wie schon Lips et al.⁽³⁹⁾ und Mubayrik et al.⁽⁴⁴⁾ zu keinem signifikanten Ergebnis.

5.4 VDR-Taq1

Die Literaturrecherche ergab einen Polymorphismus, den rs731236 Polymorphismus, auf dem VDR-Taq1 Gen, bei dem 4 Studien für eine Analyse verwendet werden konnten.

Der Forest Plot des dominanten Modells ist mit einer Odds Ratio von 0,92 (95% CI: 0,58-1,43) nicht signifikant. Wenn man die Studien einzeln betrachtet zeigt Qin et al.⁽⁵²⁾ mit einer Odds Ratio von 1,69 (95% CI: 1,01-2,85) eine Tendenz zu vermehrter Kariesaktivität und Yu et al.⁽⁷³⁾ mit einer Odds Ratio von 0,64 (95% CI: 0,38-1,07) eine Tendenz zu vermehrter Kariesprotektivität. Aber signifikante Ergebnisse zeigt keine der verwendeten Publikationen.

Nur 2 Studien, die von Qin et al.⁽⁵²⁾ und Holla et al.⁽²⁷⁾ hatten genügend Probanden, um eine Metaanalyse für das rezessive Modell durchführen zu können. Da aber 2 Studien keine Aussagekraft haben, wurde deshalb auf das rezessive Modell verzichtet.

In der systematischen Übersicht kam noch die Studie von Hu et al.⁽²⁴⁾ hinzu. Sie fanden eine vermehrte Kariesassoziation beim heterozygot mutanten Typ (Tt) heraus.

Auch beim rs731236 Polymorphismus ist der bisherige Literaturbestand sehr gering. Um eine aussagekräftige Metaanalyse durchführen zu können, müssen noch weitere Fall-Kontroll-Studien durchgeführt werden.

5.5 Systematische Übersicht

AMELX, KLK4, TIMP2, TAS1R2, MMP9, ENAM, BMP2, DLX3 und CAVI sind weitere Gene auf denen Polymorphismen identifiziert werden konnten, die auch eine Rolle beim Kariesrisiko spielen könnten. Es gab schlichtweg noch nicht genügend Studien, um ansatzweise eine Metaanalyse durchführen zu können, deshalb wurden diese Polymorphismen in tabellarischer Übersicht qualitativ beurteilt.

Auf dem AMELX-Gen, eines der Hauptproteine der Amelogenese⁽⁶⁰⁾, konnte ein Polymorphismus, der rs17878486 Polymorphismus, identifiziert werden. Es wurde keine Metaanalyse erstellt, da nur die Studien von Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ und Kang et al.⁽²⁹⁾ genaue Angaben zur einzelnen Genotypenverteilung beinhalten. Sowohl Patir et al.⁽⁴⁷⁾ als auch Gerreth et al.^(17; 18) kamen zu einer vermehrten Kariesassoziation beim homozygot mutanten Typ (TT). Abbasoglu et al.⁽¹⁾ und Kang et al.⁽²⁹⁾ kamen zu keinem signifikanten Ergebnis. Bayram et al.⁽⁵⁾ kam in seiner in vitro Studie bei den türkischen Probanden zu einer geringeren Schmelzhärte und damit zu einem erhöhten Kariesrisiko. Bei den brasilianischen Probanden allerdings kam er zu keinem signifikanten Ergebnis. Es fällt auf, dass die Ergebnisse sehr heterogen sind und keine Tendenz erkennbar ist. Bisher konnte also kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem rs17878486 Polymorphismus auf dem AMELX Gen und Karies festgestellt werden.

Beim KLK4 Gen wurde der rs2235091 Polymorphismus mit 4 Publikationen von Abbasoglu et al.⁽¹⁾, Cavallari et al.⁽⁹⁾, Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ und Wang et al.⁽⁷⁰⁾ qualitativ beurteilt. Während bei Abbasoglu et al.⁽¹⁾ und Cavallari et al.⁽⁹⁾ keine signifikanten Ergebnisse rauskamen, zeigten die Probanden aus Polen bei Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ vermehrte Kariesassoziation. Bei Wang et al.⁽⁷⁰⁾ dagegen zeigten die Probanden vermehrten Schutz gegen Karies. Es lässt sich also bisher nicht feststellen, ob der rs2235091 Polymorphismus eine Rolle bei Karies spielt oder nicht.

Alyousef et al.⁽²⁾, Antunes et al.⁽³⁾ und Tannure et al.⁽⁶²⁾ untersuchen unter anderem den rs7501477 Polymorphismus auf dem TIMP2 Gen. Keine der Studien zeigte ein signifikantes Ergebnis. Bisher gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zum Kariesrisiko beim rs7501477 Polymorphismus.

Beim TAS1R2 Gen wurde der rs35874116 Polymorphismus durch 2 Studien von Haznedaroglu et al.⁽²¹⁾ und Holla et al.⁽²⁶⁾ in der systematischen Übersicht beurteilt. Die Probanden beider Studien stammen aus Europa. Haznedaroglu et al.⁽²¹⁾ konnte eine vermehrte Kariesassoziation beim homozygot mutanten Typ (TT) feststellen, während bei Holla et al.⁽²⁶⁾ kein signifikantes Ergebnis gefunden werden konnte.

Für den rs17576 Polymorphismus des MMP9 Gens konnten 3 Publikationen von Alyousef et al.⁽²⁾, Antunes et al.⁽³⁾ und Tannure et al.⁽⁶²⁾ verwendet werden. Nur Antunes et al.⁽³⁾ konnte eine vermehrte Kariesassoziation feststellen. Bei Alyousef et al.⁽²⁾ und Tannure et al.⁽⁶²⁾ gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Beim ENAM Gen waren 3 Polymorphismen Gegenstand der systematischen Übersicht. Der rs12640848 Polymorphismus wurde von Abbasoglu et al.⁽¹⁾, Divakar et al.⁽¹¹⁾, Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ und Linhartova et al.⁽⁷⁾ untersucht. Dabei kam sowohl bei Abbasoglu et al.⁽¹⁾, als auch bei Divakar et al.⁽¹¹⁾ beim homozygot mutanten Typ (GG) ein vermehrter Schutz vor Karies raus, bei Divakar et al.⁽¹¹⁾ auch zusätzlich noch beim heterozygot mutanten (AG) Typ. Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ dagegen stellte vermehrte Kariesassoziation fest und Linhartova et al.⁽⁷⁾ kam zu keinem signifikanten Ergebnis. Beim rs7671281 Polymorphismus wurde von Divakar et al.⁽¹¹⁾ eine vermehrte Kariesassoziation festgestellt und Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ kam hier zu keinem signifikanten Ergebnis. Beim rs3796704 Polymorphismus waren die Ergebnisse sowohl bei Abbasoglu et al.⁽¹⁾, als auch Gerreth et al.⁽¹⁷⁾ nicht signifikant. Allerdings konnte Divakar et al.⁽¹¹⁾ auch hier eine vermehrte Kariesprotektivität sowohl beim heterozygot mutanten (GA) Typ als auch beim homozygot mutanten Typ (GG) feststellen. Auch wenn drei verschiedenen Polymorphismen auf dem ENAM Gen untersucht wurden, lässt sich bisher bei keinem Polymorphismus eine Tendenz feststellen.

Auf dem BMP2 Gen wurde der rs1884302 Polymorphismus von Kastovsky et al.⁽³⁰⁾ und Romanos et al.⁽⁵⁴⁾ untersucht. Romanos et al.⁽⁵⁴⁾ stellte eine vermehrte Kariesassoziation fest. Kastovsky et al.⁽³⁰⁾ kam zu keinem signifikanten Ergebnis.

Kastovsky et al.⁽³⁰⁾ und Ohta et al.⁽⁴⁵⁾ untersuchen in ihren Studien unter anderem den rs2278163 Polymorphismus auf dem DLX3 Gen. Während Kastovsky et al.⁽³⁰⁾ zu keinem signifikanten Ergebnis kam, zeigten die Probanden bei Ohta et al.⁽⁴⁵⁾ eine vermehrte Kariesassoziation.

Auf dem CAVI Gen konnten 3 Polymorphismen extrahiert werden. Der rs2274327 Polymorphismus wurde von Peres et al.⁽⁴⁸⁾, Sengul et al.⁽⁵⁷⁾, Yildiz et al.⁽⁷²⁾ untersucht. Peres et al.⁽⁴⁸⁾ und Yildiz et al.⁽⁷²⁾ fanden bei ihren Probanden eine erhöhte Pufferkapazität heraus. Eine vermehrte Pufferkapazität führt zu einem späteren Absinken des pH-Werts in kritische kariesfördernde Bereiche. Daher sind diese Probanden längere Zeit in der Lage ein kariesprotektives Milieu aufrechtzuerhalten.⁽²²⁾ Sengul et al.⁽⁵⁷⁾ konnte kein signifikantes Ergebnis feststellen. Der rs2274328 und der rs2274333 Polymorphismus waren beide Gegenstand der Studien bei Li et al.⁽³⁸⁾ und Peres et al.⁽⁴⁸⁾. Beide kamen bei den genannten Polymorphismen zu keinem signifikanten Ergebnis.

Wenn man die Ergebnisse der tabellarischen Übersicht analysiert, wäre es am sinnvollsten beim AMELX, KLK4, ENAM und CA VI Gen weiterzuforschen. Da hier zum einen schon einige Studien vorhanden sind und zum anderen auch unterschiedliche Ergebnisse rauskommen. Wenn die Studienlage in Zukunft dort noch vielfältiger wird, kann man dann eine sinnvolle Metaanalyse erstellen, um Tendenzen für das Kariesrisiko zu erkennen. Beim TIMP2, TAS1R2, MMP9, BMP2 und DLX3 Gen kamen teilweise gar keine Ergebnisse raus und die Studienlage ist selbst für eine systematische Übersicht sehr gering, um adäquate Aussagen treffen zu können. Deshalb sollte bei weiterer Forschung erstmal keine Priorität auf diesen Genen und deren Polymorphismen liegen.

5.6 Fazit

Die vorliegende Arbeit bietet eine qualifizierte Übersicht zum aktuellen Stand der Forschung. Letztendlich konnte kein Polymorphismus extrahiert werden, der einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Karies und Genetik aufzeigen konnte. Um möglichst viele Studien erfassen zu können, wurde die Suche nach geeigneten Publikationen nicht nur auf Pubmed begrenzt, sondern zusätzlich noch auf Web Of Science und Google Scholar ausgeweitet. Ziel dieser Arbeit ist es, für zukünftige Forschungen auf diesem Gebiet Hinweise zu geben, bei welchen Polymorphismen es sinnvoll sein könnte, weitere Studien durchzuführen, um dann auch mehr Material für größere, aussagekräftigere Metaanalysen zu Verfügung zu haben.

Außerdem soll noch auf einige mögliche Faktoren, die die Auswertung dieser Arbeit hinsichtlich der Ergebnisse beeinflusst haben könnten, hingewiesen werden. Zum einen wurden nur Publikationen, die in Englisch verfasst wurden, berücksichtigt, sodass einige Studien existieren könnten, die die Ergebnisse der Metaanalyse und der systematischen Übersicht signifikant beeinflussen könnten. Es wurde soweit möglich der Egger Test zum Ausschluss einer Publication Bias durchgeführt, dennoch könnten Studien existieren, die gar nicht erst veröffentlicht wurden, da kein relevantes Ergebnis gefunden werden konnte.

Zusätzlich wurde aufgrund der geringen Studienlage kein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, Frauen und Männern und 1. Dentition oder 2. Dentition gemacht. Auch hier könnten aber Unterschiede existieren.

Es soll außerdem darauf hingewiesen werden, dass einige Faktoren die Studienergebnisse länderabhängig zusätzlich verzerrt haben könnten, wie Zugang zu Mundhygieneartikeln oder Trinkwasserfluoridierung, was ein entscheidendes Problem bei der genetischen Forschung zum Kariesrisiko darstellt.

Das Kariesrisiko wird nie durch Genetik allein beeinflusst, sondern viele Faktoren wie zum Beispiel Mundhygiene, Häufigkeit der Zuckernahrung haben einen entscheidenden nachgewiesenen Einfluss auf das Risiko an Karies zu erkranken.⁽²²⁾

Das macht es schwierig ausreichend homogene Bedingungen für Studien und vergleichende Analysen zu schaffen. Die Bedingungen sind immer anders und man neigt dann dazu zu viel in Ergebnisse rein zu interpretieren obwohl vielleicht gerade andere Faktoren eine größere Rolle für die Ergebnisse gespielt haben.

Bei der klinischen Untersuchung von Geschwistern in der Zahnarztpraxis ist zu beobachten, dass ein Geschwisterkind sehr kariesanfällig ist und der andere sehr wenig Karies hat. Diese Geschwister haben vor allem in jungen Jahren sehr ähnliche Primär- und Sekundärfaktoren als Voraussetzung und dennoch neigt der eine zu mehr Karies und der andere nicht. Dies könnte ein klinischer Hinweis auf genetische Einflüsse auf das Kariesrisiko sein.

Abschließend lässt sich sagen, dass man noch relativ am Anfang der Ermittlung von genetischen Einflussfaktoren auf das Kariesrisiko steht und noch zahlreiche Studien durchgeführt werden müssen, bevor man den Einfluss einzelner Polymorphismen und Gene eindeutig bestimmen kann. Diese Arbeit gibt einen guten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung und an der ein oder anderen Stelle kann man auch Tendenzen erkennen. Es müssen aber noch viele weitere Studien erfolgen, um diese Tendenzen zu bestätigen oder zu widerlegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbasoglu Z, Tanboga I, Kuchler EC, Deeley K, Weber M, Kaspar C, Korachi M, Vieira AR (2015) Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes. *Caries Res* 49:70-77
2. Alyousef YM, Borgio JF, AbdulAzeez S, Al-Masoud N, Al-Ali AA, Al-Shwaimi E, Al-Ali AK (2017) Association of MBL2 Gene Polymorphism with Dental Caries in Saudi Children. *Caries Res* 51:12-16
3. Antunes LA, Antunes LS, Kuchler EC, Lopes LB, Moura A, Bigonha RS, Abreu FV, Granjeiro JM, de Amorim LM, Paixao IC (2016) Analysis of the association between polymorphisms in MMP2, MMP3, MMP9, MMP20, TIMP1, and TIMP2 genes with white spot lesions and early childhood caries. *Int J Paediatr Dent* 26:310-319
4. Azevedo LF, Pecharki GD, Brancher JA, Cordeiro CA, Jr., Medeiros KG, Antunes AA, Arruda ES, Werneck RI, de Azevedo LR, Mazur RF, Moyses SJ, Moyses ST, Faucz FR, Trevilatto PC (2010) Analysis of the association between lactotransferrin (LTF) gene polymorphism and dental caries. *J Appl Oral Sci* 18:166-170
5. Bayram M, Deeley K, Reis MF, Trombetta VM, Ruff TD, Sencak RC, Hummel M, Dizak PM, Washam K, Romanos HF, Lips A, Alves G, Costa MC, Granjeiro JM, Antunes LS, Kuchler EC, Seymen F, Vieira AR (2015) Genetic influences on dental enamel that impact caries differ between the primary and permanent dentitions. *Eur J Oral Sci* 123:327-334
6. Bevins CL, Jones DE, Dutra A, Schaffzin J, Muenke M (1996) Human enteric defensin genes: chromosomal map position and a model for possible evolutionary relationships. *Genomics* 31:95-106
7. Borilova Linhartova P, Deissova T, Musilova K, Zackova L, Kukletova M, Kukla L, Izakovicova Holla L (2018) Lack of association between ENAM gene polymorphism and dental caries in primary and permanent teeth in Czech children. *Clin Oral Investig* 22:1873-1877
8. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG (2010) Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 20:161-168
9. Cavallari T, Tetu Moyses S, Moyses SJ, Iani Werneck R (2017) KLK4 Gene and Dental Decay: Replication in a South Brazilian Population. *Caries Res* 51:240-243
10. Chaussain C, Boukpepsi T, Khaddam M, Tjaderhane L, George A, Menashi S (2013) Dentin matrix degradation by host matrix metalloproteinases: inhibition and clinical perspectives toward regeneration. *Front Physiol* 4:308
11. Devang Divakar D, Alanazi SAS, Assiri MYA, Mohammed Halawani S, Zaid Alshehri S, Ahmed Saeed Al-Amri S, Mustafa M (2019) Association between ENAM polymorphisms and dental caries in children. *Saudi J Biol Sci* 26:730-735
12. Fejerskov O (1997) Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 25:5-12

13. Filho AV, Calixto MS, Deeley K, Santos N, Rosenblatt A, Vieira AR (2017) MMP20 rs1784418 Protects Certain Populations against Caries. *Caries Res* 51:46-51
14. Fine DH, Toruner GA, Velliyagounder K, Sampathkumar V, Godbole D, Furgang D (2013) A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries. *Infect Immun* 81:1596-1605
15. Fine DH (2015) Lactoferrin: A Roadmap to the Borderland between Caries and Periodontal Disease. *J Dent Res* 94:768-776
16. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Borysewicz-Lewicka M, Nowicki M (2016) Association of ENAM gene single nucleotide polymorphisms with dental caries in Polish children. *Clin Oral Investig* 20:631-636
17. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Borysewicz-Lewicka M, Nowicki M (2017) Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children. *Adv Clin Exp Med* 26:899-905
18. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Nowicki M, Borysewicz-Lewicka M (2018) Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children. *Clin Oral Investig* 22:321-329
19. Hahn GV, Cohen RB, Wozney JM, Levitz CL, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS (1992) A bone morphogenetic protein subfamily: chromosomal localization of human genes for BMP5, BMP6, and BMP7. *Genomics* 14:759-762
20. Hart PS, Hart TC, Michalec MD, Ryu OH, Simmons D, Hong S, Wright JT (2004) Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet* 41:545-549
21. Haznedaroglu E, Koldemir-Gunduz M, Bakir-Coskun N, Bozkus HM, Cagatay P, Susleyici-Duman B, Menten A (2015) Association of sweet taste receptor gene polymorphisms with dental caries experience in school children. *Caries Res* 49:275-281
22. Hellwig E, Klimek J, Attin T (2010) Einführung in die Zahnerhaltung. Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln).
23. Hu JC, Yamakoshi Y (2003) Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:387-398
24. Hu JC, Hu Y, Lu Y, Smith CE, Lertlam R, Wright JT, Suggs C, McKee MD, Beniash E, Kabir ME, Simmer JP (2014) Enamelin is critical for ameloblast integrity and enamel ultrastructure formation. *PLoS One* 9:e89303
25. Hu XP, Li ZQ, Zhou JY, Yu ZH, Zhang JM, Guo ML (2015) Analysis of the association between polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and dental caries in a Chinese population. *Genet Mol Res* 14:11631-11638
26. Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Lucanova S, Kastovsky J, Musilova K, Bartosova M, Kukletova M, Kukla L, Dusek L (2015) GLUT2 and TAS1R2 Polymorphisms and Susceptibility to Dental Caries. *Caries Res* 49:417-424
27. Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Kastovsky J, Bartosova M, Musilova K, Kukla L, Kukletova M (2017) Vitamin D Receptor TaqI Gene Polymorphism and Dental Caries in Czech Children. *Caries Res* 51:7-11

28. Jordan AR, Micheelis W, Cholmakow-Bodechtel C, Füßl-Grünig E, Geyer S, Hertrampf K, Hoffmann T, Holtfreter B, Kocher T, Nitschke I, Noffz S, Scharf L, Schiffner U, Schützhold S, Stark H, Zimmer S (2016) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie. Deutscher Zahnärzte Verlag. Köln.
29. Kang SW, Yoon I, Lee HW, Cho J (2011) Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Dis* 17:399-406
30. Kastovsky J, Borilova Linhartova P, Musilova K, Zackova L, Kukletova M, Kukla L, Izakovicova Holla L (2018) Lack of Association between BMP2/DLX3 Gene Polymorphisms and Dental Caries in Primary and Permanent Dentitions. *Caries Res* 51:590-595
31. Kim YJ, Kang J, Seymen F, Koruyucu M, Gencay K, Shin TJ, Hyun HK, Lee ZH, Hu JC, Simmer JP, Kim JW (2017) Analyses of MMP20 Missense Mutations in Two Families with Hypomaturation Amelogenesis Imperfecta. *Front Physiol* 8:229
32. Kimoto M, Kishino M, Yura Y, Ogawa Y (2006) A role of salivary carbonic anhydrase VI in dental plaque. *Arch Oral Biol* 51:117-122
33. Kivela J, Parkkila S, Parkkila AK, Leinonen J, Rajaniemi H (1999) Salivary carbonic anhydrase isoenzyme VI. *J Physiol* 520 Pt 2:315-320
34. Kong YY, Zheng JM, Zhang WJ, Jiang QZ, Yang XC, Yu M, Zeng SJ (2017) The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. *BMC Oral Health* 17:111
35. Krisanaprakornkit S, Weinberg A, Perez CN, Dale BA (1998) Expression of the peptide antibiotic human beta-defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue. *Infect Immun* 66:4222-4228
36. Lehmann KM, Hellwig E, Wenz H-J (2015) Zahnärztliche Propädeutik Einführung in die Zahnheilkunde. Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln.
37. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ (2019) The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr* 7
38. Li ZQ, Hu XP, Zhou JY, Xie XD, Zhang JM (2015) Genetic polymorphisms in the carbonic anhydrase VI gene and dental caries susceptibility. *Genet Mol Res* 14:5986-5993
39. Lips A, Antunes LS, Antunes LA, Abreu JGB, Barreiros D, Oliveira DSB, Batista AC, Nelson-Filho P, Silva L, Silva R, Alves GG, Kuchler EC (2017) Genetic Polymorphisms in DEFB1 and miRNA202 Are Involved in Salivary Human beta-Defensin 1 Levels and Caries Experience in Children. *Caries Res* 51:209-215
40. Liu L, Zhao C, Heng HH, Ganz T (1997) The human beta-defensin-1 and alpha-defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry. *Genomics* 43:316-320
41. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JC, Bartlett JD, Simmer JP (2008) Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem* 389:695-700
42. McCombs JL, Teng CT, Pentecost BT, Magnuson VL, Moore CM, McGill JR (1988) Chromosomal localization of human lactotransferrin gene (LTF) by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 47:16-17

43. Mesbah M, Nemere I, Papagerakis P, Nefussi JR, Orestes-Cardoso S, Nessmann C, Berdal A (2002) Expression of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 membrane-associated rapid-response steroid binding protein during human tooth and bone development and biomineralization. *J Bone Miner Res* 17:1588-1596
44. Mubayrik A, Deelay K, Patir A, Koruyucu M, Seymen F, Vieira A (2014) Polymorphisms in the antimicrobial peptide DEFB1 are not associated with caries in primary dentition. *J Pak Dent Assoc* 23:66-69
45. Ohta M, Nishimura H, Asada Y (2015) Association of DLX3 gene polymorphism and dental caries susceptibility in Japanese children. *Arch Oral Biol* 60:55-61
46. Ozturk A, Famili P, Vieira AR (2010) The antimicrobial peptide DEFB1 is associated with caries. *J Dent Res* 89:631-636
47. Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, Vieira AR (2008) Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res* 42:394-400
48. Peres RC, Camargo G, Mofatto LS, Cortellazzi KL, Santos MC, Nobre-dos-Santos M, Bergamaschi CC, Line SR (2010) Association of polymorphisms in the carbonic anhydrase 6 gene with salivary buffer capacity, dental plaque pH, and caries index in children aged 7-9 years. *Pharmacogenomics J* 10:114-119
49. Petersen PE (2005) Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. *Community Dent Oral Epidemiol* 33:274-279
50. Picco DCR, Marangoni-Lopes L, Parisotto TM, Mattos-Graner R, Nobre-Dos-Santos M (2019) Activity of Carbonic Anhydrase VI is Higher in Dental Biofilm of Children with Caries. *Int J Mol Sci* 20
51. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Tagami J, Twetman S, Tsakos G, Ismail A (2017) Dental caries. *Nat Rev Dis Primers* 3:17030
52. Qin X, Shao L, Zhang L, Ma L, Xiong S (2019) Investigation of Interaction between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Environmental Factors in Early Childhood Caries in Chinese Children. *Biomed Res Int* 2019:4315839
53. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC (1995) The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol* 39:145-152
54. Romanos HF, Antunes LS, Lopes LB, Saboia Tde M, Tannure PN, Lips A, Antunes LA, Abreu FV, Deeley K, Alves G, Granjeiro JM, Vieira AR, Costa MC, Kuchler EC (2015) BMP2 Is Associated with Caries Experience in Primary Teeth. *Caries Res* 49:425-433
55. Sanematsu K, Yoshida R, Shigemura N, Ninomiya Y (2014) Structure, function, and signaling of taste G-protein-coupled receptors. *Curr Pharm Biotechnol* 15:951-961
56. Scherer SW, Heng HH, Robinson GW, Mahon KA, Evans JP, Tsui LC (1995) Assignment of the human homolog of mouse *Dlx3* to chromosome 17q21.3-q22 by analysis of somatic cell hybrids and fluorescence in situ hybridization. *Mamm Genome* 6:310-311

57. Sengul F, Kilic M, Gurbuz T, Tasdemir S (2016) Carbonic Anhydrase VI Gene Polymorphism rs2274327 Relationship Between Salivary Parameters and Dental-Oral Health Status in Children. *Biochem Genet* 54:467-475
58. Shimizu T, Ho B, Deeley K, Briseno-Ruiz J, Faraco IM, Jr., Schupack BI, Brancher JA, Pecharki GD, Kuchler EC, Tannure PN, Lips A, Vieira TC, Patir A, Yildirim M, Poletta FA, Mereb JC, Resick JM, Brandon CA, Orioli IM, Castilla EE, Marazita ML, Seymen F, Costa MC, Granjeiro JM, Trevilatto PC, Vieira AR (2012) Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS One* 7:e45022
59. Singh M, Del Carpio-Cano FE, Monroy MA, Popoff SN, Safadi FF (2012) Homeodomain transcription factors regulate BMP-2-induced osteoactivin transcription in osteoblasts. *J Cell Physiol* 227:390-399
60. Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes SJ, Inglehearn CF, Mighell AJ (2017) Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Front Physiol* 8:435
61. Sutherland GR, Baker E, Fernandez KE, Callen DF, Aldred P, Coghlan JP, Wright RD, Fernley RT (1989) The gene for human carbonic anhydrase VI(CA6) is on the tip of the short arm of chromosome 1. *Cytogenet Cell Genet* 50:149-150
62. Tannure PN, Kuchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, Raggio Luiz R, Costa MC, Vieira AR, Granjeiro JM (2012) MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res* 46:401-407
63. Tannure PN, Kuchler EC, Lips A, Costa Mde C, Luiz RR, Granjeiro JM, Vieira AR (2012) Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. *J Dent* 40:381-386
64. Teng CT, Pentecost BT, Marshall A, Solomon A, Bowman BH, Lalley PA, Naylor SL (1987) Assignment of the lactotransferrin gene to human chromosome 3 and to mouse chromosome 9. *Somat Cell Mol Genet* 13:689-693
65. Valdivielso JM, Fernandez E (2006) Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 371:1-12
66. Vasconcelos KR, Arid J, Evangelista S, Oliveira S, Dutra AL, Silva LAB, Segato RAB, Vieira AR, Nelson-Filho P, Kuchler EC (2019) MMP13 Contributes to Dental Caries Associated with Developmental Defects of Enamel. *Caries Res* 53:441-446
67. Volckova M, Linhartova PB, Trefna T, Vlazny J, Musilova K, Kukletova M, Kukla L, Holla LI (2014) Lack of association between lactotransferrin polymorphism and dental caries. *Caries Res* 48:39-44
68. Wang M, Qin M, Xia B (2017) The association of Enamelin, Lactoferrin, and Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms with high caries susceptibility in Chinese children under 4 years old. *Arch Oral Biol* 80:75-81
69. Wang M, Qin M (2018) Lack of association between LTF gene polymorphisms and different caries status in primary dentition. *Oral Dis* 24:1545-1553
70. Wang X, Willing MC, Marazita ML, Wendell S, Warren JJ, Broffitt B, Smith B, Busch T, Lidral AC, Levy SM (2012) Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: the Iowa Fluoride Study. *Caries Res* 46:177-184

71. Werneck RI, Mira MT, Trevilatto PC (2010) A critical review: an overview of genetic influence on dental caries. *Oral Dis* 16:613-623
72. Yildiz G, Ermis RB, Calapoglu NS, Celik EU, Turel GY (2016) Gene-environment Interactions in the Etiology of Dental Caries. *J Dent Res* 95:74-79
73. Yu M, Jiang QZ, Sun ZY, Kong YY, Chen Z (2017) Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Permanent Tooth Caries Susceptibility to Permanent Tooth Caries in Chinese Adolescent. *Biomed Res Int* 2017:4096316
74. Yuan G, Chen L, Feng J, Yang G, Ni Q, Xu X, Wan C, Lindsey M, Donly KJ, MacDougall M, Chen Z, Chen S (2017) Dentin Sialoprotein is a Novel Substrate of Matrix Metalloproteinase 9 in vitro and in vivo. *Sci Rep* 7:42449

7 Dank

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit so tatkräftig unterstützt haben. Mein besonderer Dank geht dabei an meinen Doktorvater Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, der mir dieses interessante und zukunftsorientierte Thema vorgeschlagen hat und mir bei Fragen immer unterstützend zur Seite stand. Außerdem möchte ich mich bei Zahnarzt Dr. Maximilian Huber bedanken, dem ich immer schreiben konnte, wenn ich mal nicht weiter wusste und der mir mit vielen wertvollen Tipps helfen konnte. Zuletzt möchte ich ganz herzlich meiner Familie danken, die immer hinter mir steht und ohne die mein Studium und diese Promotion kaum machbar gewesen wäre.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.