

Diplomarbeit

**Die oralchirurgische Behandlung von Patient*innen
mit Diabetes mellitus – eine Literaturübersicht und
Einleitung einer prospektiven Studie.**

eingereicht von

Laura Theresa Mente

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Drⁱⁿ. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dr.med.dent. Norbert Jakse

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent Dr.scient.med. Michael Payer

Graz, am 23.07.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.07.2023

Laura Theresa Mente eh.

Danksagung

Zuallererst gebührt mein Dank Prof. Jakse Nobert, Prof. Payer Michael und Prof. Sourij Harald, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit betreut und unterstützt haben. Herzlichsten Dank für die Hilfestellungen, die mich oft auf den richtigen Weg führten, die konstruktive Kritik und die zahlreichen interessanten Debatten und Ideen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Diplomarbeit in dieser Form vorliegt. Danke auch an Dr. Daniel Vegh, der die Idee zu diesem Thema entwickelt hat und mir die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens gelehrt hat. Du warst mir stets ein Vorbild.

Des Weiteren möchte ich mich herzlichst beim gesamten Team der oralchirurgischen Abteilung bedanken, den Ärzt*innen, den zahnmedizinischen Assistent*innen und den diplomierten Gesundheits- und Krankenpfleger*innen. Ohne euer Engagement wäre die Durchführung der Studie in dieser Form nicht möglich.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Sabine und Robert, die mich in jeglicher Hinsicht und mit allen Mitteln über meine gesamte Studienzeit und weit darüber hinaus unterstützt haben. Zu wissen, dass ihr immer und ohne Zweifel hinter mir steht und an mich glaubt, hat mir oft den nötigen Antrieb gegeben.

Ich danke meinem Freund Niklas und seiner starken Schulter, an die ich mich immer lehnen konnte, wenn es einmal schwierig wurde. Danke, für die wertvollen Tipps, die mir nicht nur bei der Anfertigung der Diplomarbeit geholfen haben. Du warst mir während der gesamten Studienzeit stets die allergrößte Stütze.

Danke an meine liebsten Kommiliton*innen, den 11 Zwergen, die meine Studienzeit zu einer unvergesslichen gemacht haben. Ich bin froh, dass aus Studienkolleg*innen wahre Freund*innen geworden sind, die mir nicht nur innerhalb der Klinik, sondern auch in meiner Freizeit immer eine wunderschöne Zeit beschert haben. An dieser Stelle möchte ich abschließend meinen beiden besten Freund*innen, Viki und Maxi, ganz besonders danken. Ihr wart und seid nach wie vor der beste Rückhalt, den man sich für seine Studienzeit wünschen kann.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ZUSAMMENFASSUNG	X
ABSTRACT	XII
1 EINLEITUNG	1
1.1 EINFÜHRUNG.....	1
1.2 ZIEL DIESER ARBEIT	1
2 GRUNDLAGEN	2
2.1 PHYSIOLOGIE DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	2
2.1.1 INSULIN	2
2.1.2 GLUKAGON.....	5
2.2 DIABETES MELLITUS.....	6
2.2.1 DIABETES MELLITUS TYP 1	7
2.2.2 DIABETES MELLITUS TYP 2	8
2.2.3 PRÄDIABETES	9
2.2.4 ANDERE DIABETES ARTEN	9
2.2.5 DIAGNOSEKRITERIEN	10
2.2.6 EPIDEMIOLOGIE.....	12

2.3	PHYSIOLOGIE DER ORALEN WUNDHEILUNG	15
2.3.1	PHYSIOLOGISCHE ORALE WEICHTEILHEILUNG	15
2.3.2	PHYSIOLOGISCHE ORALE KNOCHENHEILUNG	18
2.4	MOLEKULARBIOLOGISCHE ASPEKTE DES EINFLUSSES VON DIABETES MELLITUS AUF DIE ORALE WUNDHEILUNG	20
2.4.1	DURCHBLUTUNG UND GEFÄßBILDUNG BEI DIABETES MELLITUS	20
2.4.2	REEPITHELIALISIERUNG BEI DIABETES MELLITUS	21
2.4.3	BINDEGEWEBSHEILUNG BEI DIABETES MELLITUS	23
2.4.4	KNOCHENHEILUNG BEI DIABETES MELLITUS	24
2.4.5	PSYCHISCHE BELASTUNG BEI DIABETES MELLITUS	25
3	<u>MATERIAL UND METHODIK.....</u>	26
4	<u>ERGEBNISSE</u>	27
4.1	ERGEBNISSE DER LITERATURRECHERCHE.....	27
4.2	DM-ASSOZIIERTE POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN IM RAHMEN ORALCHIRURGISCHER EINGRIFFE	28
4.2.1	KLEINE ORALCHIRURGISCHE EINGRIFFE BEI DIABETES MELLITUS	29
4.2.2	MITTELGROßE ORALCHIRURGISCHE EINGRIFFE BEI DIABETES MELLITUS	32
4.2.3	IMPLANTOLOGISCHE & AUGMENTATIVE EINGRIFFE BEI DIABETES MELLITUS.....	34
4.2.4	VERMEIDEN VON DIABETES-MELLITUS-ASSOZIIERTEN KOMPLIKATIONEN.....	39
4.3	DM-SCREENING IM ZAHNMEDIZINISCHEN SETTING	43
5	<u>DISKUSSION</u>	50
6	<u>KONKLUSION</u>	55
7	<u>VORSTELLUNG EINER PROSPEKTIVEN KLINISCHEN STUDIE.....</u>	56
7.1	ZIEL DER STUDIE	56
7.1.1	HAUPTZIELGRÖßE	56
7.1.2	NEBENZIELGRÖßE	56
7.2	HYPOTHESEN.....	57
7.3	PATIENT*INNEN	57
7.4	METHODIK.....	58

7.4.1	FLOWCHART STUDIENABLAUF	61
7.4.2	KLINISCHE UMSETZUNG DER STUDIE	62
7.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	65
7.6	DATENSCHUTZ	65
7.7	NUTZEN-RISIKO EVALUIERUNG.....	66
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>67</u>
9	<u>ANHANG</u>	<u>77</u>

Abkürzungen und deren Erklärung

A

Acetyl-CoA..... *Acetyl-Coenzym A*
 ADA *American Diabetes Association*
 AGEs *Advanced Glycation Endproducts*
 ATP *Adenosintriphosphat*

B

BMI *Body Mass Index*
 BMP *Bone Morphogenetic Proteins*
 BOP *Bleeding On Probing*

C

Ca²⁺ *Calcium*
 cAMP *Cyclisches Adenosinmonophosphat*
 CDC .. *Centres for Disease Control and Prevention*
 CHX *Chlorhexidin*
 CRF *Case Report Form*

D

DGI *Deutsche Gesellschaft für Implantologie*
 DM *Diabetes Mellitus*
 DNA *Desoxyribonukleinsäure*
 DVT *Digitale Volumentomographie*

E

EFP *European Federation of Periodontology*
 EGF *Epidermal Growth Factor*
 et. al. *und andere*

F

FGF *Fibroblast Growth Factor*
 FOXO 1 *Forkhead-Box-Protein O1*

G

GABA..... *Gamma-Aminobuttersäure*
 GAD65..... *Glutamatsäuredecarboxylase 65*
 GBR..... *Guided Bone Regeneration*
 GLUT *Glukosetransporter*
 GTR *Guided Tissue Regeneration*

H

HbA1c..... *Hämoglobin A1c*
 HB-EGF *Heparinbindender EGF*

I

i.v. *intravenös*
 IDDM *Insulin Dependend Diabetes Mellitus*
 IFG..... *Impaired Fasting Glucose*
 IGF..... *Insulinähnlicher Wachstumsfaktor*
 IGT..... *Impaired Glucose Tolerance*
 IL *Interleukin*

K

K⁺ *Kalium*

M

MBL *Marginal Bone Loss*
 mg/dl..... *Milligramm pro Deziliter*
 mmol/L..... *Millimol pro Liter*
 MMP *Matrix-Metalloproteasen*
 mRNA..... *Messenger Ribonucleic Acid*
 MSC..... *Mesenchymale Stammzellen*

N

NADH *Nicotinamidadenindinukleotid*
 NGF *Nervenwachstumsfaktor*
 NGSP
 *National Glycohemoglobin Standardization Program*
 NIDDM.....
 *Non Insulin Dependend Diabetes Mellitus*

O

ÖDG *Österreichische Diabetes Gesellschaft*
 oGTT *Oraler Glukosetoleranztest*

P

PD..... *Probing Depth*
 POC..... *Point of Care Test*
 PRGF..... *Plasma-Rich Growth Factor*

R

ROS *Reaktive Sauerstoffspezies*

T

TGF *Transforming Growth Factor*

TNF *Tumornekrosefaktor*

V

VAS *Visuelle Analogskala*

VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

VLDL *Very Low Density Lipoproteins*

W

WHO *World Health Organization*

WSR *Wurzelspitzenresektion*

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Insulinsekretion [1]</i>	3
<i>Abbildung 2: Insulin-Synthese [1]</i>	3
<i>Abbildung 3: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus [4]</i>	12
<i>Abbildung 4: Reepithelialisierung oraler Wunden unter dem Einfluss von DM [18]</i>	22
<i>Abbildung 5: Bindegewebsheilung oraler Wunden unter dem Einfluss von DM [18]</i>	24
<i>Abbildung 6: Flowchart Literaturrecherche</i>	27
<i>Abbildung 7: Flowchart Studienablauf</i>	61
<i>Abbildung 8: Stuhl im Op-Eingangsbereich, an dem die HbA1c- und Blutzuckermessung erfolgt</i>	62
<i>Abbildung 9: Vorbereitetes Material für die Messung: 1 Alkoholtupfer, 2 Lanzette, 3 Blutzuckermessgerät, 4 Kapillare für die HbA1c-Messung, 5 HbA1c-Messkassette</i>	62
<i>Abbildung 10: Stich mit der Lanzette in die gereinigte Fingerbeere</i>	63
<i>Abbildung 11: Blutaufnahme mit dem Teststreifen des Blutzuckermessgeräts</i>	63
<i>Abbildung 12: Ergebnis der Blutzuckermessung</i>	63
<i>Abbildung 13: Blutaufnahme mit der Kapillare des HbA1c-Messgeräts</i>	63
<i>Abbildung 14: Einführen der Kapillare in die HbA1c-Messkassette</i>	63
<i>Abbildung 15: Scannen des Codes an der Messkassette</i>	63
<i>Abbildung 16: Einführen der Messkassette in das HbA1c-Messgerät</i>	64
<i>Abbildung 17: Entfernen der Alu-Lasche aus der Messkassette</i>	64
<i>Abbildung 18: Schließen des Deckels und Eingabe der Patient*innen Nummer</i>	64
<i>Abbildung 19: Start der HbA1c-Messung</i>	64
<i>Abbildung 20: Ergebnis der HbA1c-Messung</i>	64
<i>Abbildung 21: Nach den Messungen erfolgt der oralchirurgische Eingriff in einem der drei Eingriffsräume</i> ..	64

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Geschätzte Anzahl an Erwachsenen (20-79 Jahre) mit Diabetes in den Jahren 2021, 2030 und 2045 [4].....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2: Übersicht über die analysierten Studien zum Thema "DM-assoziierte postoperative Komplikationen im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe".....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3: Vergleichsstudien zum DM-Screening im zahnmedizinischen Setting.....</i>	<i>48</i>

Zusammenfassung

Einführung: Diabetes mellitus ist mit rund 536 Millionen Betroffenen weltweit eine der häufigsten metabolischen Erkrankungen. Trotz des Ausmaßes und der weiterhin steigenden Prävalenz, gibt es keine Leitlinie zur oralchirurgischen Behandlung von Patient*innen mit erhöhten HbA1c- bzw. Blutzuckerwerten. Im Grazer universitätsklinischen Setting ist es heutzutage Standard, dass vor oralchirurgischen Behandlungen Parameter wie Blutdruck und Sauerstoffpartialdruck erhoben werden, nicht aber der HbA1c- oder der Blutzuckerwert. Die beiden Letzteren könnten jedoch eine Rolle für das Outcome oralchirurgischer Eingriffe spielen. Die Kernfragen dieser Literaturanalyse lauten daher: Macht ein Diabetes-Screening im zahnmedizinischen Setting Sinn und mit welcher Prävalenz von erhöhten HbA1c-Werten ist dabei zu rechnen? Gibt es Hinweise darauf, dass sich eben dieser Wert negativ auf die Wundheilung auswirken könnte?

Material und Methoden: Um die Kernfragen dieser Diplomarbeit beantworten zu können, wurde eine systematische Literaturrecherche mittels diverser Internetquellen wie Pubmed, Medline Google Scholar und Cochrane Library durchgeführt. Dabei kamen beispielsweise die folgenden themenrelevante Keywords in verschiedenen Kombinationen zur Anwendung: diabetes, diabetic, dental care, oral surgery, diabetic complications, oral woundhealing, dental management diabetes.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 59 Publikationen in diese Diplomarbeit eingeschlossen. Daraus konnten die folgenden Erkenntnisse gewonnen werden. Eine frühzeitige Diagnose von Prädiabetes und Diabetes durch ein Screeningverfahren im zahnärztlichen Setting ist durchaus möglich und auch sinnvoll. Besonders gut eignet sich dafür die chairside HbA1c-Messung. Einfache Zahnextraktionen können nach aktueller Studienlage bei Diabetiker*innen genauso erfolgen wie bei Gesunden, ohne dass mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen ist. In Bezug auf invasivere oralchirurgische Eingriffe gibt es aktuell noch zu wenige Studien, um signifikante Schlüsse ziehen zu können. Die wenigen vorhandenen Publikationen deuten aber daraufhin, dass sich eine Dysglykämie bei diesen Eingriffsgruppen sehr wohl negativ auf die Wundheilung auswirken könnte. Die Ergebnisse aus

der Literaturanalyse dienten der Schaffung einer Wissensbasis für das Einleiten der Studie „Präoperative Erhebung von HbA1c- und Blutzuckerwerten im Rahmen oralchirurgischer Behandlungen“.

Konklusion: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Dysglykämie orale Wundheilungsstörungen verursachen könnte. Um signifikante klinische Ergebnisse zu erlangen, bedarf es dennoch weitere Studien, die sich in erster Linie auf invasivere oralchirurgische Eingriffe beziehen und größere Fallzahlen aufweisen. Nur in Studien mit prospektivem Design, in denen der Schweregrad des Diabetes erhoben wird, kann eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung definiert werden. In weiterer Folge können Maßnahmen untersucht werden, die potenzielle Komplikationen vermeiden, und erst dann ist die Generierung einer Guideline zur oralchirurgischen Behandlung von Diabetiker*innen möglich.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is one of the most common metabolic diseases, with approximately 536 million people affected worldwide. Despite the extent and the still increasing prevalence of this illness, there are still no guidelines for the oral surgical treatment of patients with elevated HbA1c or blood glucose levels. Measurements of blood pressure and oxygen partial pressure prior to oral surgery have now become standard procedures in the clinical setting of Graz. However, blood glucose levels or HbA1c values are not measured, even though they could have a significant influence on postoperative wound healing. The key issues of this literature review are therefore: Is diabetes screening useful in the dental setting and which prevalence of elevated HbA1c values can be expected? Are there any indications that this value could have a negative effect on wound healing?

Material and methods: To clarify the topic of this thesis, a systematic literature research was conducted using various internet sources such as Pubmed, Medline, Google Scholar and Cochrane Library. The following keywords were used in various combinations: diabetes, diabetic, dental care, oral surgery, diabetic complications, oral woundhealing, dental management diabetes.

Results: A total of 59 publications were included in this thesis. Based on these papers, the following findings could be obtained. Early diagnosis of prediabetes and diabetes through a screening procedure in the dental setting is certainly possible. HbA1c measurement in sense of point-of-care testing is particularly suitable for this purpose. According to current studies, tooth extractions can be performed on diabetic patients in the same way as on healthy patients without an increased complication rate. Regarding more invasive oral surgery treatment, there are currently not enough studies to draw significant conclusions. However, the few studies available indicate that dysglycaemia can have a negative effect on wound healing in these groups of procedures. The analysis of previously published literature served to generate a knowledge base for the initiation of the study "Preoperative assessment of HbA1c and blood glucose levels in the context of oral surgical treatments".

Conclusion: The present thesis shows, that dysglycemia could cause oral wound healing disorders. In order to obtain significant clinical results, further studies are needed that primarily relate to more invasive oral surgery procedures and have a larger number of cases. Only in studies with a prospective design, in which the severity of diabetes is assessed, a cause-effect relationship can be defined. Subsequently, measures that avoid potential complications can be investigated, and only then it is possible to generate a guideline for the oral surgical treatment of patients with diabetes.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Diabetes Mellitus ist in Österreich mit aktuell ca. 600.000 diagnostizierten Fällen eine der häufigsten metabolischen Störungen. Geschätzt etwa nochmals 200.000 Menschen wissen noch nichts von ihrer Erkrankung und durch den modernen Lebensstil und das zunehmende Alter der Bevölkerung ist die Prävalenz weiter steigend. Im Grazer universitätsklinischen Setting ist es heutzutage Standard, dass vor oralchirurgischen Behandlungen Parameter wie Blutdruck und Sauerstoffpartialdruck erhoben werden, nicht aber der HbA1c- oder der Blutzuckerwert. Eine Dysglykämie könnte sich aber negativ auf die postoperative Wundheilung auswirken. Es ist zu erwarten, dass bei erhöhten HbA1c-Werten, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen steigt.

1.2 Ziel dieser Arbeit

Das erste Ziel dieser Arbeit ist die Klärung des aktuellen Wissenstandes hinsichtlich der potenziellen Auswirkungen einer Dysglykämie auf die Wundheilung nach oralchirurgischen Eingriffen durch eine systematische Literaturrecherche. Das zweite Ziel ist es, zu beleuchten, ob ein Diabetes mellitus – Screening im zahnmedizinischen Setting umsetzbar ist und zu welchen Ergebnissen dieses führen könnte. Im abschließenden Teil soll die im Rahmen der Diplomarbeit eingeleitete Studie mit dem Titel „Präoperative Erhebung von HbA1c- und Blutzuckerwerten im Rahmen oralchirurgischer Behandlungen“ vorgestellt werden. Die Präsentation von Ergebnissen aus der Studie ist in dieser Arbeit nicht vorgesehen. Die Ergebnisse aus Literaturrecherche und der oben genannten klinischen Studie sollen in weiterer Folge als Grundlage für die Generierung einer Leitlinie zur oralchirurgischen Behandlung von Patient*innen mit Diabetes mellitus dienen.

2 Grundlagen

2.1 Physiologie des Glukosestoffwechsels

Um den täglichen Energiebedarf des menschlichen Körpers decken zu können, müssen energiereiche Bausteine über die Nahrung aufgenommen werden. Die Aufnahme, Portionierung, Verteilung, Speicherung und Wiederbereitstellung dieser energiereichen Stoffe ist ein komplexer Vorgang, an dem viele Organe beteiligt sind. Der wichtigste Energielieferant für die Zelle und damit der Hauptakteur des Energiestoffwechsels ist die Glukose. Reguliert wird der Energiestoffwechsel vor allem durch 5 Hormone, wobei Insulin und sein Gegenspieler Glukagon die beiden wichtigsten Hormone darstellen, die den Blutglukosespiegel konstant bei 70-110 mg/dl halten. Der Energiestoffwechsel kann grundsätzlich in zwei Phasen unterteilt werden:

1. Resorptionsphase: Nach der Nahrungsaufnahme liegt ein Überschuss an Nährstoffen vor, die entweder der Biosynthese dienen, oder den Speicher der Postresorptionsphase auffüllen. Reguliert wird die Aufnahme von Glukose in die Zelle durch Insulin. In Muskel- und Leberzellen werden durch Glykogensynthese die Energiespeicher aufgefüllt. Im Fettgewebe wird Glukose durch Glykolyse zu Pyruvat, welches anschließend durch die Pyruvat-Dehydrogenase zu Acetyl-CoA, einem Bestandteil der Speicherform „Fett“, verstoffwechselt wird.
2. Postresorptionsphase: Da die Menge der einzelnen Nährstoffe einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme sinkt, wird der Körper in dieser Phase mit der in der Resorptionsphase gespeicherten Energie versorgt. Diese Phase des Energiestoffwechsels wird durch Glukagon, aber auch durch einen niedrigen Insulinspiegel, der dabei die noch wichtigere Rolle einnimmt, reguliert. [1]

2.1.1 Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird in den B-Zellen, oder beta-Zellen, des Pankreas gebildet. Diese Zellen sind mit einem Anteil von 60-70% Bestandteil der endokrin aktiven Pankreaszellen, der so genannten Langerhans-Zellen. Insulin ist das einzige Hormon, das die Glukosekonzentration im Blut senkt. Als anaboles Hormon fördert es an seinen Haupt-Zielorten, der Leber, der Muskulatur und dem Fettgewebe sämtliche Aufbauprozesse durch erhöhte Glukoseaufnahme in die Zellen. [2]

2.1.1.1 Insulin-Synthese

Insulin wird in den B-Zellen der Langerhans-Inseln über zwei Vorstufen synthetisiert. Im endoplasmatischen Retikulum führt die entsprechende mRNA zur Bildung von Präproinsulin, das aus einer Signalsequenz, einer A-, einer B- und einer C-Kette besteht. Durch Abtrennung der Signalsequenz und Bildung von Disulfidbrücken entsteht das Proinsulin. Das Proinsulin wird zum Golgi-Apparat transportiert, dort in Vesikel verpackt und bis zum Gebrauch als Insulin-Zink-Komplex gespeichert. Steigt der Blutglukosespiegel an, wird das C-Peptid durch Peptidasen vom Proinsulin abgespalten und es entsteht das aktive Insulin, das gemeinsam mit dem C-Peptid in äquimolarer Menge sezerniert wird. In der Klinik kann daher die Messung des C-Peptids im Blutplasma als Parameter für die Funktion der B-Zellen genutzt werden. [1,2]

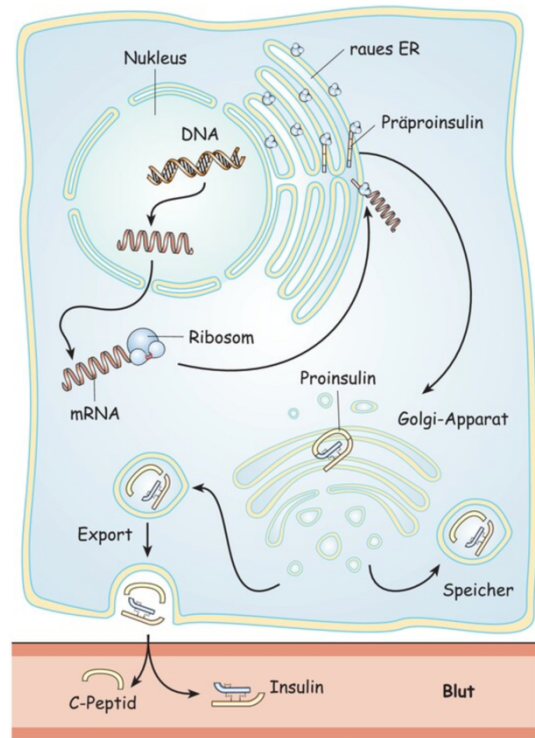


Abbildung 2: Insulin-Synthese [1]

2.1.1.2 Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch die Glukosekonzentration im Blut reguliert. Bei hoher Glukosekonzentration nach der Nahrungsaufnahme wird die Freisetzung gefördert. Sinkt der Glukosespiegel im Blut, wird die Sekretion von Insulin gehemmt. Gleichzeitig gibt das Gehirn über das vegetative Nervensystem den B-Zellen die Information, auf welchen Sollwert der Blutglukosewert einreguliert werden soll.

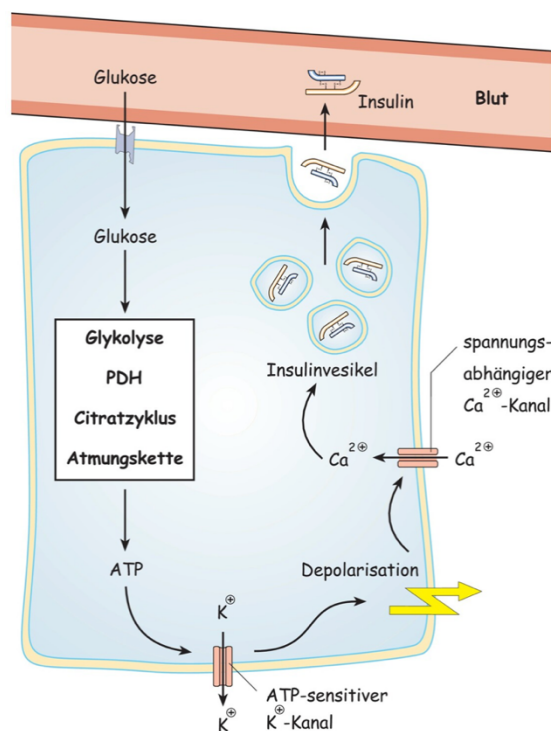


Abbildung 1: Insulinsekretion [1]

Die B-Zellen nehmen die Glukose bei entsprechend hoher Konzentration über einen Uniport-Carrier, dem insulinunabhängigen Glukose-Transporter 2 (GLUT 2) auf und metabolisieren sie. Dabei entsteht ATP, welches die K^+ -Permeabilität der ATP-abhängigen K^+ -Kanäle senkt, wodurch die Zellmembran depolarisiert wird. Dies führt zur Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle. Ca^{2+} strömt ein und aktiviert den Exozytoseprozess von Insulin. [1,2]

2.1.1.3 Insulinwirkung

Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel: Die wichtigste Wirkung des Insulins ist die Senkung des Blutglukosespiegels. Zu diesem Zweck erfolgt zuerst die Aufnahme von Glukose in die Zellen, wodurch der Blutglukosespiegel bereits sinkt. Anschließend erfolgt der vermehrte intrazelluläre Um- sowie Abbau von Glukose. Bisher sind 10 Glukosetransporter in Form von Uniportcarrier, die dem passiven Transport von Glukose dienen, bekannt. In Skelett- und Herzmuskulatur sowie in Fettzellen erfolgt der transmembranöse Transport durch den *insulinabhängigen* Glukosecarrier GLUT 4, wohingegen in Leber und Pankreaszellen der Glukosetransport *insulinunabhängig* mit Hilfe von GLUT 2 erfolgt. Um eine konstante, von Insulin unabhängige Versorgung des Gehirns mit Glukose zu ermöglichen, erfolgt auch der Glukosetransport im Endothel der Hirngefäße und in den Gehirnzellen *insulinunabhängig* über GLUT 1, 2, 3 und 5. Der größte Anteil der in Leber- und Muskelzellen eingeschleusten Glukose wird zur Speicherform Glykogen verstoffwechselt (Glykogen-Biosynthese). Ein kleinerer Teil wird durch Glykolyse als unmittelbarer Energieträger verwendet. Glykogenolyse und Glukoneogenese werden gehemmt.

Wirkung auf den Fettstoffwechsel: Überschüssige Energie in Form von Acetyl-CoA wird zur Synthese von Fettsäuren, einem sehr effizienten Energiespeicher, genutzt. Das Acetyl-CoA entsteht im Rahmen der Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion, wobei das Pyruvat aus der Glykolyse überschüssiger Glukose hervorgeht. Die entstandenen Fettsäuren werden dann in Triacylglycerine eingebaut und über VLDL (Very Low Density Lipoproteins) in das Blutkreislaufsystem eingeschleust. Insulin aktiviert die Lipoproteinlipase im Fettgewebe und induziert dadurch den Abbau der VLDL. Insulin fördert also die Speicherung von Fett in Form von Triacylglycerinen und hemmt gleichzeitig die Lipolyse.

Wirkung auf den Proteinstoffwechsel: Insulin induziert die Aufnahme von vor allem essenziellen Aminosäuren in die Zelle, wodurch die Proteinsynthese stimuliert wird. Gleichzeitig wird die Proteolyse gehemmt. [1,2]

2.1.2 Glukagon

Das Peptidhormon Glukagon wird in den A- oder alpha-Zellen, die ca. 20% der endokrin aktiven Pankreaszellen (Langerhans-Zellen) ausmachen, synthetisiert. Als direkter Gegenspieler des Insulins sorgt es in der Postresorptionsphase, also bei abfallender Blutglukosekonzentration, für die Versorgung der Gewebe mit Glukose. [1]

2.1.2.1 Glukagon-Synthese

Glukagon wird wie das Insulin über ein Vorläuferpeptid, das Präproglukagon, hergestellt, anschließend in Vesikel verpackt und in dieser Form gespeichert, bis es benötigt wird. Im Gegensatz zum Insulin besteht Glukagon aus nur einer Aminosäurekette. 50% des Glukagons liegen in einer an Plasmaproteine gebundenen, biologisch inaktiven Form vor. [1,2]

2.1.2.2 Glukagonsekretion

In ihrer Funktion als neuroendokrine Zelle setzt die B-Zelle den inhibitorischen Neurotransmitter GABA frei, über den die aktive B-Zelle die Funktion der A-Zelle und damit die Ausschüttung von Glukagon hemmt. Die direkte Regulation durch Glukose ist daher nicht so relevant wie bei der Insulinfreisetzung. Faktoren, die die Glukagonsekretion regulieren, wirken über eine Veränderung des cAMP-Spiegels in der A-Zelle. Steigt der cAMP-Spiegel, zum Beispiel durch Sympathikusaktivierung oder Somatotropin, wird Glukagon ausgeschüttet. Kommt es durch Faktoren wie Somatostatin oder Insulin zur Senkung des cAMP-Spiegels, führt dies zur Hemmung der Glukagonfreisetzung. [1,2]

2.1.2.3 Glukagonwirkung

Glukagon wirkt nicht wie Insulin an fast allen Zellen, sondern hauptsächlich an der Leber. Das liegt daran, dass die Leber das einzige Organ ist, das den gesamten

Körper durch Glykogenabbau und Glukoneogenese ausreichend mit Glukose versorgen kann. Glukagon bindet an einen membranständigen Rezeptor einer Leberzelle, was eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels bewirkt. Dadurch wird die Proteinkinase A aktiviert, welche die beiden genannten Mechanismen zum Laufen bringt und damit zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führt. Da die Glykogenspeicher der Leber nicht ausreichen, um den Körper nur durch Glykogenabbau mit ausreichend Glukose zu versorgen, wird gleichzeitig die endogene Biosynthese von Glukose, die so genannte Glukoneogenese, gestartet. Dabei wird Glukose aus Laktat, Aminosäuren und Glycerin synthetisiert. Die dafür benötigte Energie in Form von NADH/H⁺ wird aus der gleichzeitig aktivierten Lipolyse im Fettgewebe und der anschließenden Beta-Oxidation in der Leber gewonnen. [1]

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung die auf eine Störung der Insulinproduktion und/oder -wirkung zurückzuführen ist. Beide auslösenden Faktoren verhindern die Aufnahme von Glukose in die Zellen, wodurch das Leitsymptom - die Hyperglykämie - entsteht. Eine langanhaltende Hyperglykämie führt in schweren Fällen zu einer Ketoazidose sowie Elektrolytentgleisung und kann durch Gefäßdefekte, so genannte Mikro- und Makroangiopathien, schwerwiegende Folgeerkrankungen und Komplikationen auslösen. Molekularbiologisch liegen diabetischen Folgeerscheinungen oxidativer Stress und die Bildung von AGEs („Advanced Glycation Endproducts“) zu Grunde. Das Risiko für Komplikationen und ein schwerwiegender Verlauf können durch eine adäquate Therapie reduziert werden. [1–4]

Der Begriff Diabetes mellitus (DM) setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort „diabetes“, was so viel wie „Harnruhr“ bedeutet, und dem lateinischen Wort „mellitus“, das übersetzt „honigsüß“ heißt. So beschreibt schon der Name eines der Hauptsymptome dieser Erkrankung – die Glucosurie. Wird die Nierenschwelle von 180 mg/dl Glukose im Blut überschritten, sind die Tubuluszellen nicht mehr in Lage, die Glukose vollständig rückzuresorbieren. Glukose wird zunehmend über den Harn ausgeschieden, was durch die osmotischen Eigenschaften der Glukose

auch eine vermehrte Wasser- und Elektrolytausscheidung (Polyurie) mit sich bringt. Folgen können eine Elektrolytentgleisung und eine Hypovolämie sein, die wiederum ursächlich für eine periphere Minderdurchblutung und schließlich das Koma sein kann. [1]

2.2.1 Diabetes Mellitus Typ 1

Beim Typ 1 - Diabetes, auch als juveniler Insulinmangeldiabetes bezeichnet, werden die Betazellen des endokrinen Pankreas selektiv durch eine Autoimmunreaktion zerstört. Folge ist die Reduktion oder zumeist sogar das Sistieren der Insulinproduktion. Bereits in der stummen präklinischen Phase können bei 90% der Patient*innen zytoplasmatische Inselzellantikörper nachgewiesen werden. Die häufigsten sind dabei: Autoantikörper gegen GAD65 (Glutamatsäuredecarboxylase), IA-2-Autoantikörper gegen die Tyrosinphosphatase und Autoantikörper gegen den Zinktransporter Zn8-T. Was den Autoimmunprozess auslöst, ist bis heute nicht genau geklärt. Man geht aber davon aus, dass eine genetische Suszeptibilität und der Einfluss exogener Faktoren eine Rolle spielen. Bei den exogenen Einflüssen stehen dabei vor allem Virusinfektionen mit dem Coxsackie-B-, Röteln-, oder Mumpsvirus in Verdacht. Auch eine Pankreatektomie oder eine chronische Pankreatitis mit fortschreitender Zerstörung des Organs können Auslöser eines Typ 1 - Diabetes sein. [1,3]

Die typischen Symptome des Typ 1 - Diabetes sind [4]:

- Polyurie
- Polydypsie
- Energiemangel und Müdigkeit
- Verschwommenes Sehen
- Anhaltendes Hungergefühl
- Plötzlicher Gewichtsverlust

Im Rahmen einer akuten Entgleisung kann es zu einer so genannten Ketoazidose kommen. Dabei handelt es sich um eine Übersäuerung des Körpers durch vermehrte Bildung von Ketonkörpern. Insulin ist das einzige Hormon, dass die Lipolyse verhindert und somit die Speicherung von Fett in den Körperzellen induziert.

Bei Insulinmangel kommt es zu erhöhtem Fettabbau. Im Rahmen der beta-Oxidation, dem oxidativem Abbau von Fettsäuren in den Mitochondrien, entsteht Acetyl-CoA, das sich in der Leber ansammelt und zu Ketonkörpern umgebaut wird. Da Ketonkörper chemisch betrachtet Säuren sind, kann bei Bestehenbleiben einer solchen Stoffwechsellage eine Ketoazidose, eine Form der metabolischen Azidose, entstehen. Der Ketonkörper Aceton wird dann abgeatmet und erzeugt einen typisch riechenden Atem. [1,2] Um eine diabetische Ketoazidose zu verhindern, sind Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen. Daher spricht man auch vom insulinabhängigen Diabetestyp, früher als IDDM, engl. für *insulin dependend diabetes mellitus* bezeichnet. [1,3]

2.2.2 Diabetes Mellitus Typ 2

Primäre Ursache für einen Typ 2 - Diabetes ist eine Insulinresistenz insulinabhängiger Gewebe, insbesondere der Muskulatur und des Fettgewebes. Diese Unempfindlichkeit gegenüber Insulin wird im physiologischen Zustand durch eine vermehrte Insulinproduktion ausgeglichen. Diabetes mellitus Typ 2 entsteht dann, wenn den Betazellen diese Kompensation nicht mehr gelingt und sie zusätzlich durch die chronische Hyperglykämie und die erhöhten freien Fettsäuren in ihrer Funktion eingeschränkt werden. Die über längere Zeit bestehenden erhöhten Glukose- und Fettsäurewerte schränken die Betazellen aber nicht nur in ihrer Funktion ein, sie führen zu ihrem Zelltod. Auf Grund der reduzierten Betazellmasse ist die Masse der Alphazellen und damit auch die Glukagonkonzentration im Blutplasma „relativ“ erhöht. Das kann durch den glykogenolytischen Effekt des Glukagons zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Begünstigt wird die Entwicklung dieser Erkrankung durch Adipositas, Bewegungsmangel und hyperkalorische Ernährung. [1,3]

Die Symptome des Typ 2 - Diabetes unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von jenen des Typ 1 - Diabetes, jedoch sind sie weniger stark ausgeprägt. Auch eine Symptomlosigkeit ist möglich. [4]

Bei der Therapie des Typ 2 - Diabetes gibt es unterschiedliche Ansätze, wobei eine Insulingabe nicht immer zwingend notwendig ist. Oft reichen Gewichtsverlust,

körperliche Aktivität und diätetische Maßnahmen aus, um erfolgreich zu therapieren. Bei Versagen dieser Maßnahmen kommen orale Antidiabetika, wie beispielsweise Sulfonylharnstoffe zum Einsatz. [1,3]

2.2.3 Prädiabetes

Die gestörte Glukosetoleranz, oder „Impaired Glucose Tolerance“ (IGT), und die gestörte Nüchternglukose, oder „Impaired fasting glucose“ (IFG), sind Formen des Prädiabetes. In beiden Fällen liegen erhöhte Blutglukosewerte vor, die noch unter dem diagnostischen Fenster für Diabetes mellitus liegen. Von gestörter Glukosetoleranz (IGT) spricht man bei einer Blutglukosekonzentration von 140 - 199 mg/dL zwei Stunden nach der Zuckeraufnahme im Rahmen des oralen Glukosetoleranztestes (oGTT). Erreicht die Messung der Nüchternglukose bei Patient*innen einen Wert von 100 - 125 mg/dL liegt eine gestörte Nüchternglukose (IFG) vor. Patient*innen mit IGT und IFG haben ein stark erhöhtes Risiko einen Typ 2 - Diabetes zu entwickeln. Auch bei einem HbA1c-Wert von $\geq 5,7\%$ (und $<6,5\%$) liegt ein erhöhtes Diabetesrisiko vor. Initial kann die Insulinresistenz eines DM Typ 2 durch kompensatorische Mehrproduktion von Insulin ausgeglichen und der Blutzuckerspiegel konstant gehalten werden. Versagt dieser Kompensationsmechanismus, kommt es auf Grund der reduzierten Insulinsekretion zu erhöhten Glukosewerten nach der Nahrungsaufnahme (IGT). Die nach einiger Zeit auftretende progressive Reduktion der Beta-Zellen hat erhöhte Nüchternglukosewerte (IFG) zur Folge und führt schließlich zur Diagnose „Diabetes mellitus Typ 2“. Die Inzidenz der Entwicklung eines Typ 2 - Diabetes fünf Jahre nach der IGT- oder IFG- Diagnose wird mit 26% bis 50% geschätzt. Daher sind eine frühzeitige Diagnose und das anschließende Setzen von präventiven Maßnahmen essenziell. [4,5]

2.2.4 Andere Diabetes Arten

Der von der WHO 2019 veröffentlichte Bericht zur Klassifikation von Diabetes Mellitus listet neben dem Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes auch noch andere spezifische Diabetes Arten auf:

- Monogener Diabetes: Hierbei sind nicht mehrere Gene und der Einfluss von Umweltfaktoren krankheitsauslösend, sondern nur eine Mutation / ein Polymorphismus in einem einzigen Gen.

- Erkrankungen des exokrinen Pankreas: z.B. Pankreatitis, Trauma, Infektion oder Karzinom.
- Endokrine Störungen: DM wird verursacht durch übermäßige Sekretion von Insulinantagonisten (z.B. erhöhte Kortisolkonzentration beim Cushing Syndrom).
- Medikamenten- oder chemisch induziert: Betrifft Medikamente, die die Insulinsekretion bzw. -wirkung negativ beeinflussen oder zur Destruktion von Beta-Zellen führen.
- Infektionsbedingt: Manche Virusinfektionen können direkt mit einer Betazell-Zerstörung assoziiert werden.
- Assoziiert mit seltenen immunvermittelten Erkrankungen
- Andere genetische Syndrome, die das Risiko für DM erhöhen: z.B. Down-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom oder Friedreich Ataxie

[4,6]

2.2.5 Diagnosekriterien

Zur Diagnose des Diabetes mellitus können vier verschiedene Werte herangezogen werden:

- Nüchternplasmaglukose
- 2-Stunden-Plasmaglukose
- HbA1c
- Klassische hyperglykämische Symptomatik in Kombination mit erhöhter Plasmaglukose [4,7]

Liegen keine Symptome vor, müssen mindestens zwei der genannten Testverfahren pathologische Werte zeigen.

2.2.5.1 Nüchternplasmaglukose

Die Nüchternplasmaglukose ist definiert als jener Plasmaglukosewert, der mindestens 8 Stunden nach der letzten kalorischen Nahrungsaufnahme gemessen wird. Ist dieser Wert größer oder gleich 126 mg/dL (= 7,0 mmol/L) liegt ein pathologischer Befund vor, der mit einem zweiten der aufgezeigten Testverfahren bestätigt werden muss. Liegt der Wert zwar unter 7,0 mmol/L aber gleichzeitig zeigt sich

eine 2-Stunden-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest zwischen 7,8 und 11,1 mmol/L lautet die Diagnose „Gestörte Glukosetoleranz“. Bei Nüchternplasmaglukose-Werten zwischen 6,1 und 6,9 mmol/L kann man auf eine „Gestörte Nüchternplasmaglukose“ schließen. [4,7]

2.2.5.2 2-Stunden-Plasmaglukose

Zur Bestimmung der 2-Stunden-Plasmaglukose wird dem*der Patient*in im Rahmen des oralen Glukosetoleranztestes (oGTT) entsprechend den Vorgaben der WHO 75g Glukose in Wasser gelöst verabreicht. Zwei Stunden nach der Gabe der Zuckerlösung wird der Plasmaglukosewert gemessen. Die diagnostische Grenze für Diabetes mellitus liegt bei 11,1 mmol/L (= 200mg/dL). [4,7]

2.2.5.3 HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert spiegelt den durchschnittlichen Blutglukosewert der letzten zwei bis drei Monate wider und dient nicht nur als Diagnosekriterium, sondern auch als Standard-Biomarker in der Diabetes-Therapie. Erhoben wird dabei der Anteil des glykierten Hämoglobins. Ein internationales Expert*innenkomitee sowie die American Diabetes Association (ADA) empfehlen die Diagnose von Diabetes mellitus mit Hilfe der HbA1c-Messung, wobei der diagnostische Schwellenwert mit 6,5% festgelegt ist. Das entspricht einem Wert von 48 mmol/mol. Grundlage für diesen Grenzwert ist die Zunahme des Risikos für eine diabetische Retinopathie ab einem HbA1c-Wert von 6,5%. Bei Werten von 5,7%-6,4% liegt ein erhöhtes Diabetesrisiko vor. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes sollte mit einer von dem „National Glycohemoglobin Standardization Program“ (NGSP) zertifizierten Methode erfolgen. Point-of-Care Testings des HbA1c-Wertes können schnell und ohne besondere Vorbereitungen zur routinemäßigen Kontrolle oder als Screening-Verfahren angewendet werden. Sie sind aber laut der ADA zum heutigen Zeitpunkt hinsichtlich der Messgenauigkeit noch nicht ausreichend genau, um sie zu diagnostischen Zwecken anzuwenden. [4,7–9]

2.2.5.4 Klassische hyperglykämische Symptomatik in Kombination mit erhöhter Plasmaglukose

Die Diagnose Diabetes mellitus kann auch gestellt werden, wenn ein*e Patient*in klassische hyperglykämische Symptome wie beispielsweise Polydypsie, Polyurie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit zeigt und gleichzeitig ein Plasmaglukosewert von 200mg/dL oder höher gemessen werden kann. [4]





Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met
 Fasting plasma glucose	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)	<7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
or			
 Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥7.8 and <11.1 mmol/L (140–200 mg/dL)	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)
or			
 HbA1c	≥48 mmol/mol (equivalent to 6.5%)		
or			
 Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

Abbildung 3: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus [4]

2.2.6 Epidemiologie

2.2.6.1 Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus weltweit

Weltweit litten im Jahr 2021 537 Millionen Erwachsene im Alter von 20 - 79 Jahren an Diabetes mellitus. Das entspricht einer Prävalenz von 10,5%. Mit dieser Zahl werden Menschen mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes sowie Diagnostizierte und Nicht-diagnostizierte zusammengefasst. Für das Jahr 2030 schätzt man diesen Wert bereits auf 643 Millionen und für das Jahr 2045 auf 783 Millionen Betroffene. Die Prävalenz ist also deutlich steigend. Zusätzlich leiden etwa 541 Millionen Personen im Alter von 20 - 79 Jahren an gestörter Glukosetoleranz und 319 Millionen

Menschen in der gleichen Altersgruppe zeigen eine gestörte Nüchtern glukose. Besonders in diesen Gruppen ist bis 2030 bzw. 2045 mit steigender Prävalenz zu rechnen. [4]

Nachdem die Prävalenz auch durch verbesserte Therapie- und Präventionsmaßnahmen und die dadurch erhöhte Lebenserwartung steigen kann, ist es wichtig die Inzidenz zu betrachten. Leider gibt es nur eine geringe Anzahl an Studien, die die Inzidenz von Diabetes Mellitus Typ II untersuchen, weshalb eine genaue Aussage darüber schwierig ist. [4] Eine 2019 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass die Inzidenz in den Jahren von 1990 bis 2005 steigend war, sich aber in der Periode von 2006 bis 2014 stabilisierte oder sogar abnahm [10]. Eine andere Studie, die die Inzidenz in Ländern hohen und mittleren Einkommens untersuchte, zeigte, dass in 19 der insgesamt 23 Datenquellen eine Abnahme der Inzidenz um -1,1% bis -10,8% zu verzeichnen war, es aber dennoch Länder gibt, wie beispielsweise die Ukraine, Singapur oder Litauen, in denen die Inzidenz weiter stieg [11].

Tabelle 1: Geschätzte Anzahl an Erwachsenen (20-79 Jahre) mit Diabetes in den Jahren 2021, 2030 und 2045 [4]

	2021	2030	2045
Weltbevölkerung	7,9 Milliarden	8,6 Milliarden	9,5 Milliarden
Erwachsene Population (20-79J.)	5,1 Milliarden	5,7 Milliarden	6,4 Milliarden
Diabetes (20-79J.)			
Prävalenz	10,5%	11,5%	12,2%
Menschen mit Diabetes	536,5 Millionen	642,7 Millionen	783,2 Millionen
Gestörte Glukosetoleranz (IGT 20-79J.)			
Prävalenz	10,6%	11,0%	11,4%
Menschen mit IGT	541,0 Millionen	622,7 Millionen	730,3 Millionen
Gestörte Nüchtern glukose (IFG 20-79J.)			
Prävalenz	6,2%	6,5%	6,9%
Menschen mit IFG	319,0 Millionen	369,7 Millionen	440,8 Millionen

2.2.6.2 Nicht-diagnostizierter Diabetes mellitus weltweit

44,7% der Erwachsenen im Alter von 20-79 Jahren, die im Jahr 2021 mit Diabetes mellitus lebten, wussten nichts von ihrer Erkrankung. Das entspricht einer Zahl von 239,7 Millionen Menschen. Es ist von größter Bedeutung, Diabetes so früh wie möglich zu diagnostizieren, um Komplikationen zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern. Eine spätere Diagnose ist nicht nur mit vermehrtem Auftreten von Komplikationen verbunden, sondern führt auch zu erhöhtem Bedarf an Gesundheitsleistungen und damit zu einer zusätzlichen Belastung des Gesundheitswesens. 2021 wurden weltweit Gesundheitsausgaben in einer Höhe von 966 Milliarden US-Dollar auf Grund von Diabetes mellitus getätigt. [4]

2.2.6.3 Prävalenz von Diabetes mellitus in Österreich

Laut dem letzten österreichischen Diabetesbericht lebten im Jahr 2017 in Österreich rund 515.000 bis 809.000 Menschen mit Diabetes Mellitus. Das entspricht einer Prävalenz von 7 bis 11%. Diese Zahl beinhaltet sowohl die ärztlich diagnostizierten Personen mit Diabetes, als auch die geschätzten 147.000 – 294.000 (2 bis 4 %) Nicht-diagnostizierten. Mit einer weiterhin steigenden Prävalenz ist zu rechnen. [12] Die Anzahl an Menschen in Österreich, die mit Diabetes mellitus leben, wird für das Jahr 2045 auf bereits 1 Million geschätzt. Ca. 85 – 90% der Betroffenen leiden an Diabetes Typ 2, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass die Hälfte der österreichischen Gesellschaft übergewichtig ist. Auf Grund der Behandlung von Spätkomplikationen von Diabetes fallen auch in Österreich jährlich hohe Kosten an. 2022 betragen die Gesamtkosten, die auf Grund von Diabetes angefallen sind, 3 Milliarden Euro. [13]

2.3 Physiologie der oralen Wundheilung

2.3.1 Physiologische orale Weichteilheilung

Die Heilung oraler Weichteilwunden, die durch ein Trauma oder einen chirurgischen Eingriff entstehen, verläuft nach denselben Prinzipien wie in anderen Körperregionen beispielsweise der Haut. Am Beginn der Wundheilung steht immer die Blutgerinnung, im Rahmen derer es zur Ausbildung eines Blutkoagels kommt, welches die Wunde zunächst verschließt und stabilisiert. Im Laufe der Hämostase wird außerdem durch bereitgestellte Mediatoren eine initiale Immunreaktion ausgelöst, welche durch Aktivierung entzündungshemmender Lipidmediatoren wieder beendet wird. Anschließend folgen die Reepithelialisierung und die Bildung von Granulationsgewebe, welches schlussendlich zu Bindegewebe umgebaut wird. [14]

2.3.1.1 Blutgerinnung

Die Blutgerinnung kann man in 2 Phasen einteilen, die primäre und die sekundäre Hämostase. Die primäre Hämostase lässt sich grob in drei Abschnitte gliedern, die fließend ineinander übergehen:

1. Die Vasokonstriktion der verletzten Gefäße, die durch Mediatoren wie beispielsweise Prostaglandine oder Thromboxan A₂ induziert wird.
2. Die Thrombozytenadhäsion, bei der Thrombozyten über ihren Glykoprotein Ib bzw. Glykoprotein Ic/IIa Rezeptor an dem Kollagen oder dem Fibronectin des Gefäßendothels binden. Der Von-Willebrand-Faktor bildet dabei das Zwischenglied zwischen den Thrombozyten und dem subendothelialen Kollagen.
3. Die Thrombozytenaggregation, bei der es zur Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen den Glykoproteinrezeptoren der Thrombozytenoberfläche kommt. Durch die Aggregation entsteht der „weiße Thrombus“ mit dessen Bildung die primäre Hämostase beendet ist. [15,16]

Die sekundäre Hämostase, die auch als plasmatische Gerinnung bezeichnet wird, führt zur Fixierung und Stabilisierung des Thrombozytenthrombus durch Fibrin. Man unterscheidet dabei ein intrinsisches von einem extrinsischen System, wobei

eine scharfe Trennung der beiden Systeme unmöglich ist. Die gemeinsame Endstrecke der beiden plasmatischen Gerinnungswege beginnt bei der Freisetzung von Thrombin (Faktor IIa) aus Prothrombin (Faktor II), ausgelöst durch den Faktor Xa. Thrombin wiederum spaltet das im Blutplasma vorliegende Fibrinogen zu Fibrin, welches durch den aktivierten Faktor XIII zum vernetzten Fibringerinnsel umgewandelt wird. Es folgt der Einschluss von Erythrozyten, wodurch ein „roter Thrombus“ entsteht. In diesen sprossen Endothelzellen in den Gefäßbereich ein und führen durch Reendothelialisierung zur Angiogenese. [15,16]

2.3.1.2 Initiale Immunreaktion

Im Rahmen der primären Hämostase werden wie beschrieben die Thrombozyten aktiviert, wodurch wichtige Botenstoffe (Zytokine) freigesetzt werden. Die Zytokine senden chemotaktische Signale an Entzündungszellen (Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen) und starten so den Heilungsprozess mit einer Entzündungsreaktion, welche entscheidend für eine physiologische Wundheilung ist. Diese initiale Immunreaktion sorgt für das Debridement der Wunde und entfernt geschädigtes Gewebe sowie Mikroben aus der Wundregion. Besonders wichtige Zellen dieses Prozesses stellen die Makrophagen dar. Diese exprimieren weitere Zytokine sowie einige wichtige Regulatoren der Gewebereparatur wie beispielsweise den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF = vascular endothelial growth factor), den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF = fibroblast growth factor) und den transformierenden Wachstumsfaktor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ = transforming growth factor $\beta 1$). Obwohl die Entzündungsreaktion fundamental für eine funktionierende Wundheilung ist, kann es beim frühzeitigen Anhalten dieser zu einer verzögerten Wundheilung und zur Bildung chronischer Wunden kommen. In der initialen Phase einer akuten Entzündungsreaktion und in jeder Phase einer chronischen Entzündung sind proinflammatorische Mediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene vorherrschend. Bei der akuten Entzündung im Rahmen der Wundheilung werden anschließend spezialisierte proresolvierende Lipidmediatoren, wie Lipoxine, Resolvine und Protectine exprimiert, um die Entzündung zu unterdrücken. Das ist bei chronischen Entzündungsgeschehen nicht der Fall. Aufgaben der Lipidmediatoren sind die Verhinderung des Leukozyteneinstroms, die Förderung der Aufnahme von apoptotischen Zellen und die antimikrobielle Wirkung. [14,17]

2.3.1.3 Reepithelialisierung

Der im Zuge der Hämostase entstandene Fibrin-Fibronectin-Komplex bildet eine provisorische Extrazellulärmatrix, die durch Einwanderung von Epithelzellen und Fibroblasten zu Granulationsgewebe modifiziert wird. Innerhalb von 24 Stunden beginnen Epithelzellen und Keratinozyten des Wundrandes ihre hemidesmosomale Adhäsion zu lösen und in diese Matrix zu migrieren. Sie wandern in den Fibrin-Fibronectin-Komplex ein, bis sie mit den Zellen des gegenüberliegenden Wundrandes zusammentreffen. Dieser komplexe Migrationsprozess wird durch Matrixrezeptoren vom Integrin-Typ an der Zelloberfläche gesteuert, welche erst eine Adhäsion zwischen den einwandernden Zellen und der extrazellulären Matrix ermöglichen. Ausgelöst wird die Migration der Epithelzellen und Keratinozyten durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie beispielsweise den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF = epidermal growth factor), den heparinbindenden EGF (HB-EGF = heparin-binding EGF) und TGF- β 1. [14,17] Bei der Reepithelialisierung ist es wichtig, zwischen keratinisiertem und nicht-keratinisiertem Gewebe zu unterscheiden. Die nicht-keratinisierten Gewebe, zu denen man den weichen Gaumen, den Nasenrachenraum und die Wangenschleimhaut zählt, enthalten viel Elastin und Epithelien, die andere Keratine exprimieren als jene der keratinisierten Gewebe. Zur keratinisierten, unbeweglichen Schleimhaut gehört die Schleimhaut des harten Gaumens und die befestigte („attached“) Gingiva, die von der Grenze zur freien Gingiva bis zur mukogingivalen Grenzlinie (linea girlandiformis) reicht. [18]

2.3.1.4 Bildung von Granulationsgewebe und dessen Weiterentwicklung zu Bindegewebe

Die Bildung von Granulationsgewebe beginnt gleichzeitig mit der Reepithelialisierung. Es kann aber einige Monate dauern, bis es sich schließlich zu Bindegewebe weiterentwickelt. Im Laufe der initialen Entzündungsreaktion werden Mediatoren freigesetzt, die Fibroblasten, Fibrozyten und mesenchymale Progenitorzellen aktivieren und zum Fibrin-Fibronectin-Komplex anlocken. Makrophagen bauen das Blutgerinnsel und die Nekrosezonen ab und stellen so Aminosäuren als Nährstoffe für die Fibroblasten zur Verfügung. Die Fibroblasten bilden gemeinsam mit neu gebildeten Kapillaren und einer lockeren Ansammlung der von ihnen produzierten Extrazellulärmatrix (Kollagen + Proteoglykane) das Granulationsgewebe. Es wird angenommen, dass orale Fibroblasten die Fähigkeit besitzen, die initiale Immun-

reaktion herunterzuregulieren und so die Heilung zu fördern. Durch Myofibroblasten, einer Art von differenzierten Fibroblasten, welche phänotypisch glatten Muskelzellen ähnlich sind, erfolgt die Kontraktion der Wundränder. Anschließend erfolgt der Umbau des Granulationsgewebes zu Bindegewebe. Der Großteil der Fibroblasten, Myofibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen wird apoptotisch. Endergebnis ist häufig die Bildung einer Bindegewebsnarbe mit verminderter Zugfestigkeit, geringer Zellzahl und kollagenreicher Extrazellulärmatrix. Studien zeigen aber, dass die orale Schleimhaut schneller und seltener mit Narbenbildung ausheilt als Wunden an der Haut. Der genaue Grund dafür ist noch nicht bekannt, man geht aber von einem positiven Einfluss der biologischen Aktivität des Speichels auf die orale Wundheilung aus. [14,17] In einer Studie zur Wundheilung der Zungenschleimhaut führte die Entfernung der Unterkieferspeicheldrüsen zu einer Reduktion des Wachstumsfaktors EGF im Speichel und dadurch zu einer Beeinträchtigung der Heilung. Zusätzlich zu den Wachstumsfaktoren enthält Speichel antimikrobielle Peptide, die so genannten Histatine, von denen angenommen wird, dass sie die Keratinozytenmigration in oralen Wunden stimulieren. [18]

2.3.2 Physiologische orale Knochenheilung

Der Knochen ist das einzige Gewebe im menschlichen Körper, das narbenfrei ausheilen kann. Beschreibt man die Knochenheilung, kann man sich am Konzept der Frakturheilung orientieren. Wirken keine negativen Einflüsse von außen, läuft die ossäre Heilung immer gleich ab, unabhängig davon, welche Art von oralchirurgischem Eingriff erfolgt ist. [16]

2.3.2.1 Zeitlicher Ablauf der Knochenheilung

Tag 1 – 2: Hämatomorganisation + initiale Entzündungsreaktion

Durch einen oralchirurgischen Eingriff oder ein Trauma, bei dem auch der Knochen betroffen ist, entspricht der Beginn der Heilung jenem der Weichteilheilung. Durch die Hämostase bildet sich ein Thrombus, der den knöchernen Defekt weitestgehend ausfüllt. Durch die Degranulation der thrombozytären Alpha-Granula werden Zytokine freigesetzt, die chemotaktisch Entzündungszellen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen anlocken und eine initiale Entzün-

dungsreaktion auslösen. Durch diese Immunreaktion kommt es primär immer zu einem Knochenabbau durch Proteolyse der knöchernen Matrix.

Tag 3 – 5: Reepithelialisierung und Granulationsgewebsbildung

Auch die Reepithelialisierung und die Bildung von Granulationsgewebe ab dem 3. Tag erfolgen wie bereits im Kapitel „orale Weichteilheilung“ beschrieben.

Ab Tag 5: Bildung eines bindegewebigen Kallus

Ab dem 5.Tag wird das Granulationsgewebe zu einem vorläufigen bindegewebigen Kallus umgebaut.

Ab Tag 14: Bildung eines Geflechtknochenkallus

Mesenchymale Stammzellen (MSC) und Osteoprogenitorzellen aus der knöchernen Umgebung, dem Periost und den Gefäßen migrieren in den bindegewebigen Kallus und differenzieren sich unter dem Einfluss von BMP (= Bone Morphogenetic Proteins) zu Chondroblasten und Osteoblasten. Diese Zellen produzieren eine Grundsubstanz, die anschließend mineralisiert wird. Primär kommt es dadurch zur Reifung eines knorpeligen Kallus. Der Knorpel wird nach und nach durch Geflechtknochen ersetzt, der eine unreife Form des Knochens mit ungeordneten Kollagenfasern darstellt.

Woche 4 – 6: Vollständiger Weichgewebsverschluss des Defektes

Woche 8 – 12: Remodelling zu lamellärem Knochen

Der Geflechtknochen wird entsprechend den Zug- und Druckbelastungen durch Resorption und Formation durch Osteoklasten und Osteoblasten zu lamellärem Knochen umgebaut. Dabei richten sich die Knochenbälkchen entsprechend ihrer funktionellen Beanspruchung zu den ursprünglichen trajektorialen Druck- und Zugsystemen der Spongiosa aus und man erreicht eine Restitutio ad integrum.

Woche 12 – 16: Vollständige Ossifikation

[14,16,19,20]

2.4 Molekularbiologische Aspekte des Einflusses von Diabetes Mellitus auf die orale Wundheilung

Je nachdem ob die Heilung eines oralen Defektes rein durch Reepithelialisierung, durch Reepithelialisierung und Bindegewebsneubildung oder durch eine Kombination aus beidem inklusive Knochenneubildung erfolgt, sind unterschiedliche Zellen am Heilungsprozess beteiligt. Diese Zellen können durch Diabetes mellitus auf verschiedene Weise negativ beeinflusst werden. [18,21] Diabetische Folgen wie ein erhöhter Blutglukosespiegel, die Produktion von fortgeschrittenen glykierten Reaktionsprodukten (= advanced glycation endproducts, AGEs) sowie die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) können die Funktion eben dieser Zellen verändern und damit die Wundheilung verzögern [18]. Folgende diabetische Mechanismen beeinflussen die orale Wundheilung:

- Verzögerte Vaskularisierung und reduzierte Durchblutung [22]
- Gestörte Keratinozytenproliferation und -migration [18]
- Verändertes Entzündungsniveau durch verstärkte Expression proinflammatorischer Zytokine [18]
- Verminderte Bildung von neuem Binde- und Knorpelgewebe durch gehemmte Expression mitogener Wachstumsfaktoren sowie gehemmte Expansion mesenchymaler Zellen [22]
- Abnormale Makrophagenpolarisation vom proinflammatorischen M1-Phänotyp zum antiinflammatorischen M2-Phänotyp [23]
- Veränderte Zusammensetzung und Fließgeschwindigkeit des Speichels [24]
- Psychische Belastung [22]

2.4.1 Durchblutung und Gefäßbildung bei Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus kommt es häufig zu so genannten Mikro- bzw. Makroangiopathien, die eine verminderte Durchblutung zur Folge haben. Diese reduzierte Gefäßperfusion führt zu einer Hypoxie, die wiederum die initiale Entzündungsreaktion und die Bildung von ROS verstärkt. [22]

Bei diabetischen Wunden ist die Angiogenese im Vergleich zu normoglykämischen Verhältnissen reduziert, was eine verzögerte Heilung sowie eine verminderte antimikrobielle Aktivität zur Folge hat. Ursache dafür ist eine reduzierte VEGF-Produktion (vascular endothelial growth factor) in den Keratinozyten. [21] Zusätzlich kann die Angiogenese durch das Ungleichgewicht zwischen pro- (M1) und antiinflammatorischen (M2) Makrophagen negativ beeinflusst werden [23]. Die gehemmte Neovaskularisation könnte einen wichtigen pathogenen Mechanismus für eine diabetisch veränderte orale Wundheilung darstellen [18].

2.4.2 Reepithelialisierung bei Diabetes mellitus

Unter dem Einfluss von Diabetes mellitus findet die Reepithelialisierung verlangsamt statt und auch die initiale Entzündungsreaktion beginnt verzögert, ist dann aber im Vergleich zu einer normoglykämischen Kontrollgruppe stärker ausgeprägt. Durch das Vorhandensein von AGEs sowie ROS wird die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten und damit die Immunreaktion verstärkt. [18,25] Diabetische orale Wunden weisen eine vermehrte Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF (= Tumornekrosefaktor) und IL-1 β (Interleukin 1 β) sowie eine reduzierte Expression von Wachstumsfaktoren wie FGF-2, TGF- β , IGF (insulinähnlicher Wachstumsfaktor) und NGF (Nervenwachstumsfaktor) auf [22,25]. Die Bakterien *Porphyromonas gingivalis* und *Fusobacterium nucleatum* können in Keratinozyten eindringen und Gene herunterregulieren, die für ihre Proliferation und Migration verantwortlich sind [26]. Aber auch AGEs und ROS können die Proliferation und Migration oraler Keratinozyten hemmen [21,27].

Es hat sich gezeigt, dass Diabetes mellitus auch die Zusammensetzung des Speichels negativ beeinflussen kann. Der Gehalt von heilungsfördernden Faktoren, wie dem Radikalfänger Glutathion [22], EGF [24] und Histatin [18] wird reduziert, während der Gehalt von Faktoren mit negativem Einfluss auf die Wundheilung, wie die Matrixmetalloprotease (MMP) 8, hochreguliert wird [28]. Matrix-Metalloproteasen sind Enzyme, die im Rahmen der Wundheilung und der Angiogenese die Spaltung von Peptidbindungen in Proteinen katalysieren [1]. Neben der Zusammensetzung ist auch die Fließgeschwindigkeit des Speichels bei Diabetiker*innen verändert [24].

Eine besonders wichtige Rolle beim Einfluss von Diabetes mellitus auf die Reepithelialisierung von oralen Wunden spielt der Transkriptionsfaktor FOXO 1 (Forkhead-Box-Protein O1). Unter physiologischen Bedingungen fördert FOXO 1 die Reepithelialisierung durch Schutz der Keratinozyten vor oxidativem Stress und durch Förderung der Expression von TGF- β . [21,27,29] Unter diabetischen Bedingungen führen ein erhöhter Glukosegehalt und AGEs zu einer Veränderung der FOXO1-Bindung an die Promotorregionen spezifischer Gene der Keratinozyten [21,30]. Folge ist die Überexpression von Faktoren, die die Reepithelialisierung hemmen, wie beispielsweise MMP 9 oder IL, sowie eine reduzierte Expression von heilungsfördernden Faktoren wie TGF- β [29]. Es ist dennoch anzumerken, dass ein völliges Fehlen von MMP 9 ebenfalls problematisch ist, da es die Keratinozytenmigration negativ beeinflussen kann [18,21]. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass hohe Glukosespiegel und AGEs die FOXO1-DNA-Interaktionen durch epigenetische Mechanismen verändern [21].

Die beschriebenen Mechanismen führen zu einer Überexpression von Faktoren, die in physiologischen Konzentrationen die Wundheilung fördern würden. Der Transkriptionsfaktor FOXO 1 liefert dabei eine Erklärung, wie diabetische Bedingungen zu eben dieser Überexpression führen können. Das Ergebnis ist eine anhaltende Inflammation und eine Umgebung, die die Apoptose von Keratinozyten, zusätzlich zu deren herabgesetzten Proliferation und Migration, begünstigt. [18]

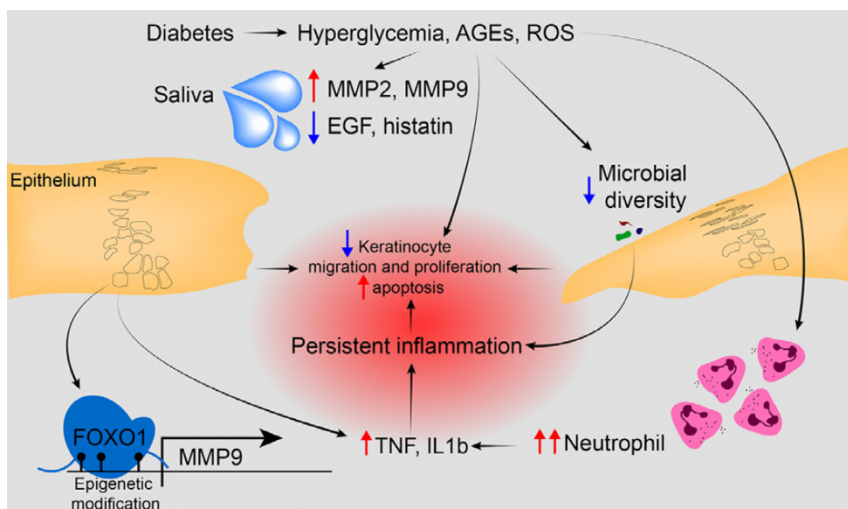


Abbildung 4: Reepithelialisierung oraler Wunden unter dem Einfluss von DM [18]

2.4.3 Bindegewebsheilung bei Diabetes mellitus

Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Reepithelialisierung sondern auch die Neubildung von Bindegewebe bei diabetisch beeinflussten Wunden reduziert sein kann. Diabetes mellitus wirkt sich auf mehrere Zelltypen negativ aus, die an der bindegewebigen Ausheilung oraler Defekte beteiligt sind. [18]

Ein hoher Glukosespiegel führt zu verstärktem oxidativem Stress und zu übermäßiger Aktivierung von FOXO 1, was wiederum zu verstärkter Apoptose und reduzierter Proliferation oraler Fibroblasten führt. Folge ist eine reduzierte Fibroblastenzahl und eine Reduktion der für die Extrazellulärmatrixbildung wichtige Prokollagen 1 – und 3 – Expression. [22,31] Zusätzlich wird durch AGEs die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-8 und MMP 1 in den Fibroblasten hochreguliert [32].

Diabetes mellitus beeinträchtigt neben den Fibroblasten auch die Funktion der Immunzellen und fördert so Entzündungsprozesse, die die Wundheilung verzögern. Besonders kennzeichnend für diabetische Wunden ist ein hoher Spiegel des proinflammatorischen Zytokins TNF, dessen Hauptentstehungsquelle die Makrophagen- bzw. Monozytenpopulation darstellt. Folge des hohen TNF-Gehalts ist die Apoptose von Fibroblasten und mesenchymalen Stammzellen. [18] Diabetes beeinträchtigt die Polarisierung der Makrophagen vom proinflammatorischen (M1) zum antiinflammatorischen (M2) Phänotyp [21,23]. Zusätzlich wird die phagozytische Aktivität der Makrophagen durch den hohen Glukosespiegel gehemmt und apoptotische Zellen sowie Bakterien können nur in geringem Ausmaß beseitigt werden [18]. Neutrophile Granulozyten werden dazu veranlasst eine NETose zu durchlaufen. Dabei handelt es sich um eine Sonderform der Apoptose neutrophiler Granulozyten, bei der nach der Ruptur der Zellmembran ein Gemisch aus DNA und bakteriziden Proteinen in die Extrazellulärmatrix austritt. Die chromosomale DNA aggregiert zu so genannten neutrophilen extrazellulären Fallen (neutrophil extracellular traps = NETs), an denen sich die antimikrobiellen Proteine der Neutrophilengranula anheften. Folge ist wiederum eine verstärkte Immunreaktion. [33]

Lipidmediatoren wie Resolvine und Lipoxine können bei Stoffwechselveränderungen durch Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 nur in geringem Ausmaß produziert werden und daher nur reduziert entzündungshemmend wirken. [18]

Die Folge der dysregulierten Expression verschiedener Faktoren ist wieder eine anhaltende Entzündung, die den Heilungsprozess beeinträchtigt. [18]

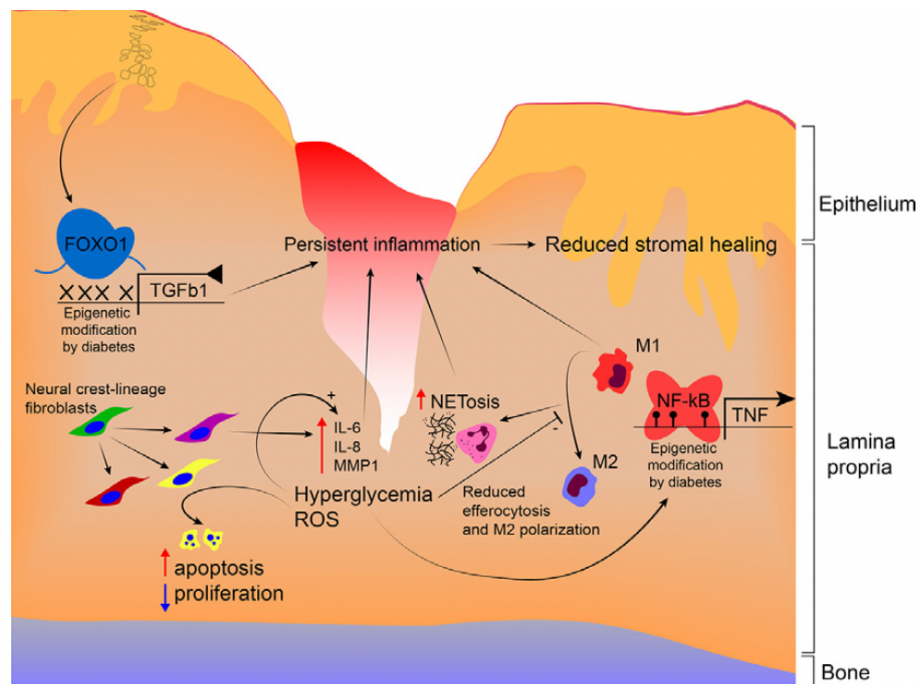


Abbildung 5: Bindegewebsheilung oraler Wunden unter dem Einfluss von DM [18]

2.4.4 Knochenheilung bei Diabetes mellitus

Voraussetzung für eine funktionierende Knochenheilung ist eine aufeinander abgestimmte Aktivität der Osteoblasten, Osteoklasten und mesenchymalen Stammzellen (MSC). Diabetes mellitus beeinflusst die Aktivität dieser Zelltypen. [18] Es kommt zu Defiziten bei der Rekrutierung von mesenchymalen Stammzellen der osteoblastischen Linie, zu einer beeinträchtigten Differenzierung und Proliferation der Osteoblasten sowie zu einer unterdrückten osteoblastischen Zellaktivität. Eine Reihe von Studien deutet gleichzeitig auf eine normale oder sogar verringerte Osteoklastenaktivität hin. Eine verzögerte oder eingeschränkte orale Osteogenese bei Diabetiker*innen ist also eher auf eine unterdrückte osteoblastische Aktivität als auf eine erhöhte osteoklastische Aktivität zurückzuführen. [34] Voraussetzung für eine funktionierende Regulierung der Osteoblasten und Osteoblastenvorläufer-

zellen ist die rechtzeitige Expression der Gene, die für Mediatoren der Zellaktivierung und -migration kodieren. Die persistierende Entzündung, die auf einen erhöhten TNF-Spiegel zurückzuführen ist, stört die Expression dieser Faktoren.[18] Zusätzlich hat das Ungleichgewicht zwischen pro- (M1) und antiinflammatorischen (M2) Makrophagen einen negativen Einfluss auf die Osteogenese [23].

2.4.5 Psychische Belastung bei Diabetes mellitus

Die bei Diabetiker*innen häufig auftretende psychische Belastung kann ebenfalls die Wundheilung verzögern. Die Erklärung für dieses Phänomen ist vermutlich die über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse vermittelte Dysregulierung des Immunsystems durch Stress. Zusätzlich führt Stress zur Ausschüttung des Insulin-Gegenspielers Adrenalin, wodurch der diabetische Zustand und damit auch die Wundheilung verschlechtert wird. [22]

3 Material und Methodik

Zur Bearbeitung der Thematik dieser Diplomarbeit erfolgte eine Literaturrecherche mittels folgender digitaler Literatur-Datenbanken: Pubmed, Medline, Google Scholar und Cochrane Library.

Im Rahmen der systematischen Literatursuche wurde nach den folgenden themenrelevanten Keywords in verschiedenen Kombinationen gesucht: diabetes, diabetic, dentistry, dental care, oral surgery, complications, diabetic complications, oral wound healing, dental management diabetes, tooth extraction, dental implant, diabetes screening. Das Erscheinungsjahr der verwendeten Literatur wurde auf den Zeitraum von 2000 – 2022 begrenzt. Es wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewendet:

- Einschlusskriterien: Humanstudien, Artikel in deutscher oder englischer Sprache, systematische Übersichten, Literatur-Reviews, Meta-Analysen, klinische Studien, vergleichende Studien, beobachtende Studien, Artikel nicht vor 2000 erschienen, zahnärztlicher Bezug
- Ausschlusskriterien: experimentelle Laborstudien, duplizierte Artikel, Umfragen, Kommentare, Tierversuche, fehlender zahnärztlicher Bezug

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Durch die systematische Literaturrecherche konnten wie folgt insgesamt 59 themenrelevante Publikationen in diese Arbeit eingeschlossen werden: Die Suche der genannten Keywords in den diversen Literatur-Datenbanken führte zu 1062 Ergebnissen. Nach dem Aussortieren der Literatur, basierend auf dem Erscheinungsjahr und den Ausschlusskriterien, erfolgte eine weitere Selektion auf Grundlage der Titel und der Abstracts. Schließlich erfolgte bei 72 Artikeln aus dem potenziellen Kontingent eine Volltextanalyse. Nach dieser wurden 59 Publikationen in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Die Literaturrecherche und -analyse diente dazu, eine Wissensbasis für die im Rahmen der Diplomarbeit eingeleitete Studie „Präoperative Erhebung von HbA1c- und Blutzuckerwerten im Rahmen oralchirurgischer Behandlungen“ zu schaffen. Diese wird in Kapitel sechs vorgestellt.

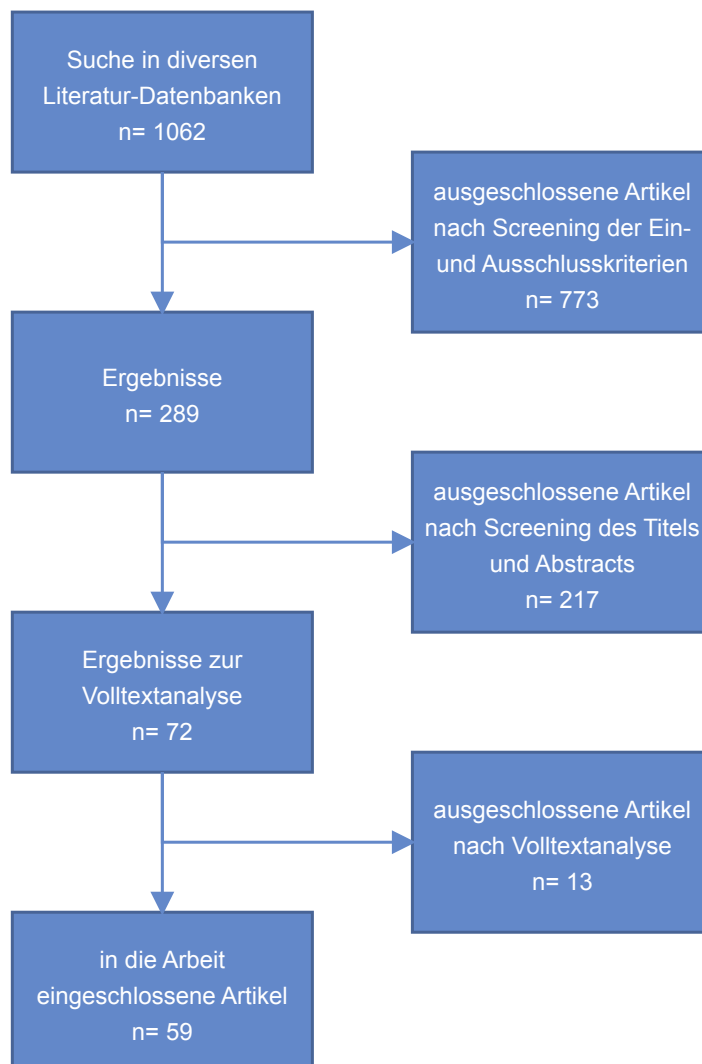


Abbildung 6: Flowchart Literaturrecherche

4.2 DM-assoziierte postoperative Komplikationen im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe

Eine verzögerte Wundheilung oder die Infektion der Operationsstelle sind häufige unerwünschte Folgen von oralchirurgischen Eingriffen. Da postoperative Komplikationen mit einer eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen einhergehen, ist es wichtig, damit in Verbindung stehende Risikofaktoren zu identifizieren, um diese so weit wie möglich beseitigen zu können. [35] Bekannte prädiktive Risikofaktoren sind unter anderem [36]:

- Lange Eingriffsdauer
- Große Ausdehnung des Operationsgebietes
- Hohe Invasivität des Eingriffs
- Geringe Erfahrung des*der Chirurg*in
- Das Geschlecht des*der Patient*in
- Präoperativer Stress
- Psychosoziale Faktoren
- Postoperatives Rauchen

Auch Allgemeinerkrankungen und die Einnahme von Medikamenten können einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Outcome haben. So wird beispielsweise die negative Wirkung auf die orale Wundheilung von Antiresorptiva, einer vorangegangenen Radiatio im Kopf-Hals-Bereich oder einer medikamentös oder krankheitsbedingten Immunsuppression in vielen Publikationen belegt. Über die postoperativ auftretenden Komplikationen oralchirurgischer Eingriffe bei Menschen mit Diabetes mellitus ist derzeit nur wenig bekannt [37]. Studien zum molekularen Einfluss von DM deuten zwar auf eine Prolongation bzw. Einschränkung des oralen Heilungsprozesses hin, Untersuchungen zur klinischen Auswirkung sind aber aktuell noch rar.

Im Folgenden werden die bearbeiteten Publikationen zur oralchirurgischen Behandlung von Diabetiker*innen in 3 Gruppen eingeteilt: gering-invasive (kleine) oralchirurgische Eingriffe, mittelgroße oralchirurgische Eingriffe, implantologische und augmentative Eingriffe.

4.2.1 Kleine oralchirurgische Eingriffe bei Diabetes mellitus

Im Rahmen der systematischen Literatursuche konnten neun relevante Publikationen gefunden werden, die sich mit gering-invasiven (kleinen) Eingriffen am Beispiel der einfachen Zahnextraktion unter dem Einfluss von Diabetes mellitus auseinandersetzen.

In der Studie von Cheung et. al., in der 14% der Proband*innen in ihrer Krankenakte die Diagnose DM aufwiesen, betrug die Gesamtinfektionsrate 0,5%. Alle Infektionen traten bei Patient*innen auf, bei denen nach dem Eingriff noch ein Wurzelrest in der Alveole verblieb. Unter den Teilnehmer*innen mit DM entwickelte keiner eine Infektion. [38]

Auch Krishnan et. al. verglichen die Inzidenz infektiöser Komplikationen nach Extraktionen zwischen Diabetiker*innen und gesunden Patient*innen. Mit 10,5% lag die Komplikationsrate in der Gruppe der Diabetiker*innen zwar höher als in der Kontrollgruppe, es konnte aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und dem Komplikationsrisiko gezeigt werden. [39]

Die Häufigkeit von Extraktionskomplikationen ist bei Typ-2 Diabetiker*innen, die orale Hypoglykämika einnehmen, gleich hoch wie in einer gesunden Kontrollgruppe [40]. Huang et. al. verglichen die Wundheilung nach einfacher Zahnextraktion von gut eingestellten Typ2-Diabetiker*innen und Nicht-Diabetiker*innen. Alle Proband*innen wiesen einen normalen Blutglukosespiegel mit einem durchschnittlichen Wert von 7,51 mmol/L auf. In der Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Diabetes-mellitus Diagnose und einer verzögerten Wundheilung nach Zahnextraktion gezeigt werden. 43% der Komplikationen traten in der Gruppe der gut eingestellten Diabetiker*innen auf und die restlichen 57% betrafen die Kontrollgruppe. Eine Extraktion kann demnach bei gut eingestelltem Typ-2-DM genauso erfolgen wie bei gesunden Menschen. [41]

Auf Grund vieler Parallelen zwischen der Studie, die im Rahmen dieser Diplomarbeit eingeleitet wird und dem Projekt von Motta et. al., soll dieses hier genauer beleuchtet werden. Die Studiengruppe versuchte mit ihrer Arbeit die Auswirkung

der glykämischen Kontrolle auf die Häufigkeit klinischer Komplikationen nach oral-chirurgischen Behandlungen bei Menschen mit DM Typ 2 zu bewerten. Weiters wollte sie Nüchternplasmaglukose- bzw. HbA1c-Werte empfehlen, die als sicher gelten, um diese Komplikationen zu vermeiden. Zu diesem Zweck wurden Proband*innen auf Grundlage der von der WHO empfohlenen Diagnosekriterien für Diabetes in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt: Typ 2 Diabetiker*innen mit angemessener Blutzuckerkontrolle (Nüchternplasmaglukose $<140\text{mg/dL}$ und HbA1c $<7\%$), Typ 2 Diabetiker*innen mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (Nüchternplasmaglukose $>140\text{mg/dL}$ und HbA1c $>7\%$) und nicht-diabetische Patient*innen (keine Symptome und Nüchternplasmaglukose $<100\text{mg/dL}$). Nüchternplasmaglukosewerte über 300mg/dL und HbA1c-Werte über 10% wurden als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie festgelegt. 7 Tage nach dem Eingriff erfolgte eine klinische Untersuchung im Rahmen derer das Vorhandensein folgender Symptome überprüft wurde: Gewebnekrosen, putride Sekretion, Schmerzen, Ödeme, Dehiszenzen und Wunddefekte. Zusätzlich wurde das subjektive Schmerzempfinden der Patient*innen anhand einer visuellen Analogskala bewertet. Insgesamt erfolgten 46 Eingriffe, aufgeteilt auf 19 Extraktionen und 27 subgingivale Debridements. In der Gruppe der parodontalen Behandlungen traten keine Komplikationen auf. In der Gruppe der Extraktionen kam es insgesamt viermal zu einer Infektion an der Operationsstelle, was einer Gesamtkomplikationsrate von $8,6\%$ entspricht. Davon trat eine Komplikation in der Kohorte der Diabetiker*innen mit angemessener glykämischer Kontrolle, zwei Komplikationen in der Gruppe der schlecht eingestellten Diabetiker*innen und eine Komplikation in der Gruppe der Nicht-Diabetiker*innen auf. Die Drei Diabetiker*innen, bei denen eine postoperative Wundinfektion auftrat, hatten folgende HbA1c-Werte: 7% , 9% und 11% . Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen war gering und in den drei Gruppen ähnlich, also unabhängig von der glykämischen Kontrolle. Diese Studie lässt davon ausgehen, dass die Infektionsrate nicht von der Blutzuckereinstellung abhängt, obwohl in vielen Artikeln von einem erhöhten Infektionsrisiko bei Diabetiker*innen berichtet wird. Die geringe Anzahl an durchgeführten Eingriffen und die Tatsache, dass lediglich minimalst-invasive Eingriffe erfolgt sind, könnten die Ergebnisse dieser Arbeit eingeschränkt haben. Da kein Nachweis für eine Korrelation zwischen präoperativ erhobenen Nüchternplasmaglukose- und HbA1c-Werten

und den postoperativen Komplikationen erbracht werden konnte, war es auch nicht möglich, Grenzwerte zu ermitteln, die Komplikationen vorhersagen. [42]

In der Studie von Fernandes et. al. traten selbst bei schlecht eingestelltem Blutzuckerspiegel und gestörter Neutrophilenfunktion keine Komplikationen, einschließlich Infektionen, auf [43]. Power et. al. konnten entgegen vielen Lehrmeinungen zeigen, dass selbst Typ-1- und insulinabhängige Typ-2-Diabetiker*innen, die gut eingestellt sind, kein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen nach Exodontie aufweisen [40].

Die bisher aufgezeigten Studien bezogen sich auf postoperative Infektionen von Extraktionsalveolen, die scheinbar in keinem Zusammenhang mit der glykämischen Kontrolle stehen. Es bleibt zu klären, ob Diabetes mellitus mit einer verzögerten oder reduzierten Ausheilung des Zahnfachs korreliert. Es besteht hierbei keine Evidenz, dass sich die Reepithelialisierungsrate in Extraktionsalveolen bei Diabetiker*innen und gesunden Patient*innen unterscheidet [44]. Eine verzögerte bzw. kompromittierte ossäre Ausheilung einer Extraktionsalveole spielt besonders dann eine Rolle, wenn in Folge eine implantologische Therapie geplant ist. Sowohl die Morphologie der Alveole und des Alveolarkamms, als auch die Knochenqualität und -dichte an der Implantatstelle beeinflussen das Outcome einer Implantatversorgung. Vergleicht man das Knochenvolumen im DVT (Digitale Volumentomographie) von diabetischen Extraktionsalveolen mit Extraktionsalveolen von Gesunden, so zeigt sich im Falle eines DM sowohl in der Vertikalen als auch in der Horizontalen ein reduziertes Knochenangebot. Aus diesem Grund konnte in der Studie von Zhang et. al. bei 62,7% der teilnehmenden Diabetiker*innen innerhalb von 6 Monaten nach der Extraktion keine Implantation erfolgen und bei 54,7% der Patient*innen mit DM war zusätzlich eine GBR (Guided Bone Regeneration) notwendig. [30] Auch die Diabetiker*innen aus der Studie von Gadicherla et. al. wiesen am 7.postoperativen Tag eine signifikant größere Extraktionsalveole auf als die Kontrollgruppe. Das deutet zwar auf eine verzögerte Wundheilung hin, anhaltende Komplikationen blieben aber aus. [45]

In keiner der bearbeiteten Studien, die sich auf einfache Zahnextraktionen beziehen, konnte ein Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und postoperativ auftretenden Komplikationen gezeigt werden. Verwendet man die ange-

fürten Studien als eine Art Leitlinie, kann die routinemäßige Extraktion in den folgenden Patient*innengruppen erfolgen, ohne dass mit Diabetes mellitus – assoziierten Folgen zu rechnen ist:

- Gut-eingestellte Typ-2-Diabetiker*innen [41,46]
- Gut-eingestellte Insulin-abhängige Typ-2-Diabetiker*innen [40]
- Gut-eingestellte Typ-1-Diabetiker*innen [40]
- Schlecht-eingestellte Typ-2-Diabetiker*innen [42,43]

4.2.2 Mittelgroße oralchirurgische Eingriffe bei Diabetes mellitus

Bisher untersuchten nur sehr wenige Studiengruppen den Einfluss von Diabetes mellitus auf die orale Wundheilung in Bezug auf invasivere oralchirurgische Eingriffe, die den Kieferknochen direkt betreffen, aber nicht zu den implantologischen Eingriffen gezählt werden können. Die Österreichische Diabetes Gesellschaft empfiehlt allgemein hinsichtlich Operationen bei Diabetes mellitus einen präoperativen HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ und bei Multimorbidität oder fortgeschrittenem Alter zumindest einen HbA1c-Wert von $< 8\%$ anzustreben. Liegt der HbA1c-Wert $> 10\%$, sollten Operationen nur bei vitaler Notwendigkeit erfolgen, was auf keinen oralchirurgischen Eingriff zutrifft. [47]

Shigeishi et. al. untersuchten die Aufzeichnungen von Patient*innen, die sich einem der folgenden Eingriffe unterzogen hatten: Entfernung retinierter Zähne, Zystektomien, Fixation von mandibulären oder maxillären Frakturen, Osteotomie, Resektion benigner Tumore, Sinuslift oder Knochenaugmentation. In allen Fällen wurde postoperativ entweder ein Cephem-Antibiotikum oder Ampicillin für 3-7 Tage verabreicht, was die relativ geringe Anzahl an aufgetretenen Infektionen erklären könnte. Bei einer Gesamtkomplikationsrate von 11,1% konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und Diabetes mellitus mit einer Evidenz von $p = 0,033$ gezeigt werden. Der Prozentsatz der Komplikationen bei Diabetiker*innen war mit 33,3% im Vergleich zu Patient*innen ohne diabetischer Diagnose (10,3%) erhöht. [35]

Askar et. al. schlossen folgende Eingriffe in ihre Studie ein: Sinuslift, gesteuerte Geweberegeneration (GTR = Guided Tissue Regeneration), gesteuerte Knochen-

regeneration (GBR = Guided Bone Regeneration), chirurgische Kronenverlängerung, Implantation, Weichgewebstransplantation, offenes Lappendebridement, Entfernung retinierter Zähne. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 20,1%. Die Komplikationen nach chirurgischer Entfernung retinierter Zähne und nach lateraler Sinusbodenelevation wiesen die höchste Inzidenz und Schwere auf. Die drei am häufigsten aufgetretenen Komplikationen waren postoperative Dentinüberempfindlichkeit (5,7%), übermäßige Schmerzen (4,1%) und mäßige postoperative Blutungen (3,5%). Abhängig von der Art des Eingriffs führte eine DM-Diagnose zu vermehrtem Auftreten folgender Komplikationen:

- Nach transkrestalem Sinuslift zeigten DM-Patient*innen ein vierfach erhöhtes Risiko für eine postoperative Schwellung. Die routinemäßige Antibiotikagabe hatte dabei signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Komplikation.
- DM konnte auch als Faktor für die Entwicklung folgender Komplikationen nach lateralem Sinuslift identifiziert werden: postoperative Schwellung ($p=0,014$), leichte postoperative Blutung ($p=0,003$), Membranexposition ($p=0,030$) und Lappendehiszenz ($p=0,002$).
- In der Gruppe der GBR erhöhte eine diagnostizierte Diabeteserkrankung die Häufigkeit einer auftretenden Schwellung von 4,6% auf 10% und die Häufigkeit einer leichten postoperativen Blutung von 1,4% auf 10%.
- Bei der Extraktion von retinierten unteren Weisheitszähnen stieg durch DM das Risiko für eine postoperativ auftretende Blutung auf das Achtfache.
- Eine DM-Diagnose erhöhte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von übermäßigen Schmerzen und Ekchymosen nach Extraktion von retinierten oberen Weisheitszähnen um mehr als das Fünffache.
- Auch beim offenen Lappendebridement ($p=0,044$) und dem freien Gingivatransplantat ($p=0,013$) erhöhte DM das Risiko einer verzögerten Wundheilung.

In dieser Studie stand DM in direktem Zusammenhang mit einer stärkeren postoperativen Schwellung, einer verzögerten Wundheilung, leichten postoperativen Blutungen und Lappendehiszenz. Es konnte allerdings auf Grund des retrospektiven Designs kein Schweregrad des DM und keine Ursache-Wirkungs-Beziehung definiert werden. [36]

4.2.3 Implantologische & augmentative Eingriffe bei Diabetes mellitus

Die Versorgung mit Zahnimplantaten nach Zahnverlust stellt heutzutage ein Standard-Verfahren der dentalen Rehabilitation dar, zumal dadurch verbleibende Zähne geschont werden und der Alveolarknochen erhalten bleibt [48]. Eine Studie aus den USA konnte zeigen, dass Patienten*innen mit Diabetes mellitus fast doppelt so viele Zähne verlieren als Patient*innen ohne Diabetes [49]. Diese beiden Beobachtungen korrelieren mit dem zunehmenden Bedarf an Implantatversorgungen bei Menschen mit Diabetes. Diabetes mellitus galt aber auch lange Zeit als eine relative Kontraindikation in der Implantologie. Grund dafür sind pathologische Veränderungen wie Mikro- und Makroangiopathien, die verstärkte Differenzierung von Osteoklasten, die gehemmte Proliferation der Osteoblasten sowie die Überexpression proinflammatorischer Zytokine. All diese Faktoren beeinträchtigen die Bildung einer Knochenmatrix und damit die Einheilung von Implantaten – die Osseointegration.[50] Viele Studien deuten darauf hin, dass die Einheilung intraossärer Implantate bei Diabetiker*innen später erfolgt und der s.g. „bone-to-implantat contact“ (BIC) in den ersten Wochen nach der Implantation lockerer ist als bei Gesunden [51].

Da in der im Rahmen der Diplomarbeit eingeleiteten Studie lediglich nach 7 Tagen ein Follow-up erfolgt, sollen auch hier die Frühkomplikationen eines implantologischen Eingriffs in den Vordergrund gestellt werden.

In der Studie von Oates et. al. zeigten sich in den frühen Phasen der Einheilung keine Unterschiede zwischen gesunden Patient*innen und gut- sowie schlecht eingestellten Diabetiker*innen. Bei allen Teilnehmer*innen erfolgte ein postoperatives Antibiose-Regime für 7 Tage mit Amoxicillin (3x500mg/Tag) oder Clindamycin (3x150mg/Tag) und eine zweiwöchige Anwendung von 0,12%iger Chlorhexidin-Spüllösung. Es kam innerhalb der ersten postoperativen Woche bei niemandem zu Anzeichen einer Infektion (Eiterbildung, unerwartet starke Schmerzen oder ungewöhnliche Schwellungen) oder einer beeinträchtigten Wundheilung. [52]

Zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Studiengruppe um Erdogan et. al. Im Rahmen dieser Studie wurde im Sinne einer GBR autologer Knochen des Ramus mandibulae gewonnen, mit synthetischem Knochenersatzmaterial vermischt, in den Defekt eingebracht und mit einer Kollagenmembran abgedeckt. Die Teilnehmer*innen erhielten sowohl vor dem augmentativen als auch vor dem implantologischen Eingriff eine prophylaktische Antibiose in Form einer Single-Shot-Gabe: 2g Augmentin oder 600mg Clindamycin eine Stunde präoperativ. Postoperativ wurden ein Antibiotikum, ein Schmerzmittel und eine antiseptische Mundspülung verschrieben. Die Wundheilung wurde anhand verschiedener Faktoren wie Pus- und Sekretentleerung, Wunddehiszenz, Inflammation sowie Schmerzausmaß beurteilt. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Abweichung zwischen der Wundheilung von Gesunden und gut eingestellten Typ-2 Diabetiker*innen (HbA1c-Wert < 7,5%) nach Knochenaugmentation und anschließender Implantation (zweizeitiges Vorgehen). Die Ergebnisse nach einem Jahr unterschieden sich auch hinsichtlich des Augmentatvolumens und der radiologischen Befunde nicht von jenen der Nicht-Diabetiker*innen. Ein schrittweises GBR-Verfahren kann demnach bei gut eingestellten Typ-2-Diabetiker*innen mit einem HbA1c-Wert unter 7,5% sicher erfolgen. [53] Auch die Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI) kommt in ihren aktualisierten Leitlinien aus dem Jahr 2022 zu dem Schluss, dass Augmentationsverfahren wie die GBR und der Sinuslift bei gut eingestellten Diabetiker*innen keine höhere Komplikationsrate aufweisen als bei Gesunden [54].

Im Gegensatz dazu konnten Feher et. al. in ihrer retrospektiven Untersuchung bei Diabetes mellitus ein höheres Risiko für alle untersuchten postoperativen Komplikationen (Hämatom, lokale Infektion, frühzeitiges Implantatversagen) zeigen. Allerdings erfolgten keine Angaben über eine eventuell erfolgte Antibiose oder begleitende antiseptische Therapiemaßnahmen. [55]

In der Studie von De Angelis et. al. konnte, trotz perioperativer Antibiose mittels 2x1g Augmentin und postoperativer Anwendung einer CHX-Spülung, eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und postoperative aufgetretenen Komplikationen (Wunddehiszenz) verzeichnet werden. Alle betroffenen Patient*innen erholten sich allerdings nach zwei bis drei Wochen vollständig. Die Implantatüberlebensrate betrug 97%. [56]

Es soll nun auf den Langzeiterfolg von implantologischen Versorgungen bei diabetischen Patient*innen eingegangen werden.

Nachdem die Periimplantitis eine der Hauptursachen für Implantatversagen ist, sind MBL (= marginal bone loss, marginaler Knochenverlust), PD (= Probing depth, Sondierungstiefe) und BOP (= bleeding on probing, Blutung auf Sondierung) Standardindikatoren für das Langzeit-Outcome einer Implantatversorgung. Die meisten Studien zeigen, dass bei einer gesunden Population alle drei Indikatoren bessere Ergebnisse zeigen als in einer diabetischen Kontrollgruppe, was darauf hinweist, dass Diabetes mellitus einen Risikofaktor für die Entstehung einer periimplantären Entzündung darstellt. [48] Diese Beobachtung wird auch in den aktualisierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Implantologie (DGI) aus dem Jahr 2022 und in der Meta-Analyse von Moraschini et. al. bestätigt [54,57]. Da Diabetiker*innen ein erhöhtes Risiko für Periimplantitis aufweisen, empfiehlt die DGI die Aufklärung des/der Patient*in hierrüber bereits vor Beginn der Therapie sowie eine risikoadaptierte Nachsorge [54]. Oates et. al. befürworten die Anwendung von Zahnimplantaten sogar bei Personen ohne guter Blutzuckereinstellung, wobei dann eine verzögerte Osseointegration möglich ist bzw. berücksichtigt werden muss. [58] Auch in den 2022 veröffentlichten Leitlinien der DGI wird eine verzögerte Osseointegration bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus beschrieben. Ein Jahr nach der Insertion lässt sich bei Betrachtung der Implantatstabilität kein Unterschied mehr zwischen Diabetiker*innen und gesunden Personen feststellen. [54] In der Meta-Analyse von Moraschini et. al. zeigen die Implantaterfolgsraten keinen Unterschied zwischen Diabetespatient*innen und gesunden Patient*innen [57]. Die DGI, die sich in ihren aktualisierten Leitlinien diesbezüglich auf insgesamt 20 Publikationen bezieht, beschreibt ein Implantatüberleben bei Diabetiker*innen innerhalb des ersten Jahres von 96,4% bis 100%. Dieser Wert unterscheidet sich nicht von jenem der Nicht-Diabetiker*innen. Auch bis zu 6 Jahre nach der Implantation sind keine signifikanten Unterschiede zu Nicht-Diabetiker*innen erkennbar. Erst im Langzeitverlauf (in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren) scheint das Risiko für einen Implantatverlust bei Diabetiker*innen erhöht zu sein. [54] Um eine Langzeit-erfolgreiche Zahnimplantation bei Diabetiker*innen zu gewährleisten wird in den meisten Publikationen ein präimplantologischer HbA1c-Wert von oder unter 7,5% empfohlen. [51]

Es lässt sich sagen, dass intraossäre Implantate durchaus eine mögliche Versorgung von zahnlosen Kieferabschnitten bei Diabetiker*innen darstellen. Die Erfolgsrate ist bei gut eingestellten Diabetiker*innen insgesamt gut und nur minimal niedriger als bei gesunden Patient*innen (in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren). Es gibt dennoch Hinweise dafür, dass bei Vorhandensein dieses Risikofaktors die Wahrscheinlichkeit klinischer Komplikationen höher ist, als bei gesunden Patient*innen. [51]

Tabelle 2: Übersicht über die analysierten Studien zum Thema "DM-assozierte postoperative Komplikationen im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe"

Studie	Proband*innen	Korrelation zwischen DM und postoperativen Komplikationen
Kleine oralchirurgische Eingriffe		
Cheung et. al. (2001) [38]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN
Krishnan et. al. (2021) [39]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN
Power et. al. (2019) [40]	2 Gruppen: Typ-2-Diabetiker*innen, die orale Hypoglykämika einnehmen und gesunde Proband*innen	NEIN
Huang et. al. (2013) [41]	2 Gruppen: gut eingestellte Typ-2-Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN
Motta et al. (2013) [42]	3 Gruppen: schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker*innen, gut eingestellte Typ-2-Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN
Fernandes et. al. (2015) [43]	2 Gruppen: schlecht eingestellte Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN
Power et. al. (2019) [40]	2 Gruppen: Typ-1-Diabetiker*innen/ insulinabhängige Typ2-Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN

Zhang et. al. (2019) [30]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN (ABER: verzögerte ossäre Ausheilung -> geringeres Knochenangebot für Implantation)
Gadicherla et. al. (2020) [45]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN (ABER: verzögerte ossäre Ausheilung -> geringeres Knochenangebot für Implantation)

Mittelgroße oralchirurgische Eingriffe

Shigeishi et. al. (2015) [35]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	JA (betroffene Eingriffsgruppen: Entfernung retinierter Zähne, Zystektomien, Fixation von mandibulären oder maxillären Frakturen, Osteotomie, Resektion benigner Tumore, Sinuslift, Knochenaugmentation)
Askar et. al. (2019) [36]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	JA (betroffene Eingriffsgruppen: transkrestaler Sinuslift, lateraler Sinuslift, GBR, Entfernung retinierter Zähne, offenes Lappendebridement)

Implantologische & Augmentative Eingriffe

Oates et al. (2014) [52]	3 Gruppen: gut eingestellte Diabetiker*innen, schlecht eingestellte Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	NEIN (Vorgehen zur Infektionsprophylaxe: perioperative Antibiose und CHX-Spülung)
-----------------------------	--	--

Erdogan et. al. (2015) [53]	2 Gruppen: Typ-2-Diabetiker*innen (HbA1c < 7,5%) und gesunde Proband*innen	NEIN (Vorgehen zur Infektionsprophylaxe: perioperative Antibiose und antiseptische Mundspülung)
Feher et. al. (2020) [55]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	JA (keine Angaben zur Infektionsprophylaxe)
Angelis et. al. (2021) [56]	2 Gruppen: Diabetiker*innen und gesunde Proband*innen	JA (Vorgehen zur Infektionsprophylaxe: perioperative Antibiose und antiseptische Mundspülung)

4.2.4 Vermeiden von Diabetes-mellitus-assoziierten Komplikationen

Die folgenden präventiven Maßnahmen können das Auftreten von Diabetes-mellitus assoziierten Komplikationen nach oralchirurgischen Eingriffen vermeiden:

- Adäquate Blutzuckereinstellung [40,41]
- Effiziente Mundhygiene eventuell in Kombination mit [59]
 - Mundspüllösung auf Meersalzbasis mit Xylit [59]
 - Chlorhexidin-Spülung [60]
- Anwendung von Hyaluronsäure [61]
- PRGF (= plasma-rich growth factor, plasmareicher Wachstumsfaktor) [62]
- Antibiose

4.2.4.1 Mundspüllösung auf Meersalzbasis mit Xylit

Eine kombinierte Mundspülung aus Wasser, Meersalz, Xylit, Lysozym und Menthol kann den Heilungsprozess bei Diabetiker*innen nach oralchirurgischen Eingriffen verbessern. Forschungen haben gezeigt, dass Xylit das Bakterienwachstum hemmt und die Menge an Plaque reduziert. Durch das Vorhandensein von Meersalz in der Mundhöhle entsteht ein alkalisches Milieu, in dem Bakterien nicht überleben können. Zusätzlich fördert Salzwasser die Heilung, indem es die Gefä-

ße erweitert und die Phagozyten vor Ort anregt. Die Spüllösung hilft das orale Milieu von Menschen, die nach einer oralchirurgischen Behandlung zu Wundheilungsstörungen neigen, sauber zu halten und so bakterielle und virale Infektionen zu vermeiden. Die Wichtigkeit einer adäquaten Mundhygiene nach chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle, insbesondere bei Patient*innen mit erhöhtem Risiko für postoperative Infektionen, wird dadurch verdeutlicht. [59]

4.2.4.2 Chlorhexidin-Spüllösung

In der Studie von Morris et. al. verbesserte die Anwendung einer 0,12%igen CHX-Spülung nach implantologischen Eingriffen die Implantatüberlebensrate bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes von 85,6% auf 95,6%. [60] Auch bei anderen invasiven oralchirurgischen Eingriffsgruppen könnte die Anwendung der antiseptischen Spüllösung einen Benefit für die diabetische Wundheilung bringen.

4.2.4.3 Hyaluronsäure

Die Bedeutung und das Indikationsspektrum der Hyaluronsäure nehmen in der Zahnmedizin seit kurzem immer mehr zu. Das liegt vor allem an ihren biokompatiblen Eigenschaften und ihrer Beteiligung an biologischen Prozessen der Wundheilung. [63] Studien konnten bereits eine Reduktion von postoperativen Entzündungen, Schwellungen und Schmerzen durch Hyaluronsäure in der Oralchirurgie beweisen [64,65]. Sie wird heutzutage aber nicht nur zur Verbesserung der Heilung nach zahnärztlichen Eingriffen, sondern auch zur adjuvanten Therapie von chronisch entzündlichen Prozessen an der Gingiva und am Parodontium angewendet. Ein weiterer relevanter Vorteil der Hyaluronsäure ist, dass bis heute weder Kontraindikationen noch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt sind. [63]

Marin et.al. untersuchten in einer Split-Mouth Studie die Wirksamkeit von 0,8%iger Hyaluronsäure auf die Ausheilung von Extraktionsalveolen bei schlecht eingestellten Typ 2 – Diabetiker*innen mit HbA1c-Werten von 8,1% bis 9,5%. Es konnte gezeigt werden, dass Hyaluronsäure die Heilung nach einfacher Extraktion bei schlechter glykämischer Kontrolle besonders innerhalb der ersten Tage nach der Applikation verbessern kann. Keine Auswirkung hatte die Anwendung der Hyalur-

onsäure auf die postoperativ aufgetretenen Schmerzen, gemessen durch eine visuelle Analogskala (VAS). [61]

4.2.4.4 PRGF

Auch der PRGF kann einen positiven Einfluss auf die Ausheilung von Extraktionsalveolen bei schlecht eingestellten Diabetiker*innen haben. Mozatti et. al. führten in diesem Zusammenhang eine Split-Mouth Studie durch, mit dem Ziel die Wirksamkeit des plasmareichen Wachstumsfaktors zu prüfen. Die Anwendung von PRGF verbesserte den Heilungsprozess, indem sie die Epithelialisierung und die Gewebereifung beschleunigte. Wie in der Studie mit der Hyaluronsäure konnte auch hier besonders in der Anfangsphase der Heilung eine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Die postoperativen Schmerzen konnten auch durch diese Methode nicht reduziert werden. [62]

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zwar eine frühere Genesung bei der Anwendung von PRGF, es kam aber dennoch zur Ausheilung aller Extraktionsalveolen, auch jener aus der Kontrollgruppe. [62]

4.2.4.5 Antibiose

Trotz der geringen Anzahl an Studien, die das Risiko einer diabetisch bedingten postoperativen Infektion nach oralchirurgischen Behandlungen untersucht haben, sind Empfehlungen für eine prophylaktische Antibiose für Patient*innen mit Diabetes mellitus vor invasiven oralen Eingriffen weit verbreitet. [66] Die Notwendigkeit und die Wirksamkeit dieses Verfahrens sind nicht genau geklärt und angesichts der zunehmenden mikrobiellen Resistenz und den potenziellen Nebenwirkungen sollte dieses Vorgehen überdacht werden. [67] Zu diesem Zweck sind weitere randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer größeren Vielfalt an oralchirurgischen Behandlungen erforderlich [68].

Nach aktueller Studienlage steht fest, dass eine präventive Antibiotikagabe vor routinemäßiger Zahnextraktion nur auf Grund einer bestehenden diabetischen Erkrankung nicht indiziert ist. [41,43,68]

Bei invasiveren oralchirurgischen Eingriffen gibt es drei Hauptempfehlungen bezüglich der Antibiotikaphylaxe bei Diabetiker*innen:

1. Diabetische Patient*innen benötigen eine Antibiotikaphylaxe unabhängig von deren glykämischer Kontrolle. [68]
2. Gut eingestellte Diabetiker*innen benötigen keine Antibiotikaphylaxe, während schlecht kontrollierten Diabetiker*innen ein Antibiotikum verschrieben werden sollte, wenn ein dringender zahnchirurgischer Eingriff erfolgen muss und/oder eine adäquate Blutzuckereinstellung präoperativ nicht möglich ist. [68]
3. Die Schweizerische Gesellschaft für Oralchirurgie empfiehlt eine Antibiotikaphylaxe lediglich bei schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1. [69]

Bei der Entscheidungsfindung, ob ein Antibiotikum verabreicht werden soll oder nicht, sollten jedenfalls die folgenden Faktoren berücksichtigt werden [68]:

- Wie ist die glykämische Kontrolle?
- Bestehen Komorbiditäten? Wenn ja, welche?
- Besteht eine aktive Infektion?
- Dauer und Schwere der Operation

Bei implantologischen und augmentativen Eingriffen befürworten viele Publikationen bei DM-Patient*innen eine Infektionsprophylaxe durch eine perioperative Antibiotikagabe [51,68]. Empfohlen werden dafür vor allem Amoxicillin, Clindamycin, Azithromycin und Clarithromycin [51]. In der prospektiven Studie von Morris et. al. konnte durch eine präoperative Antibiotikagabe die Misserfolgsquote implantologischer Eingriffe bei Typ-2-Diabetiker*innen von 13,4% auf 2,9% reduziert werden [60]. Auch die DGI spricht sich in ihren Leitlinien deutlich für eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums in Form einer präoperativen Einmalgabe bei Patient*innen mit Diabetes mellitus aus [54].

4.3 DM-Screening im zahnmedizinischen Setting

Es ist wichtig, dass Zahnärzt*innen ein Bewusstsein dafür entwickeln, Gesundheitsprobleme zu erkennen und zu behandeln, die nicht ausschließlich mit der Zahnmedizin, sondern mit dem allgemeinen Gesundheitsverhalten zusammenhängen. Dies gilt besonders für das Rauchen und falsche Essgewohnheiten. Gleichermäßen bedeutsam wäre es, ihre Aufmerksamkeit auch auf andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus zu richten. Das Diabetes-Screening von Patient*innen bei zahnärztlichen Routineuntersuchungen kann zur Früherkennung pathologischer und präpathologischer Zustände beitragen. Dadurch wird es Betroffenen möglich, sich ihrer Situation oder ihres Risikos Diabetes zu entwickeln bewusst zu werden und eine adäquate und vor allem rechtzeitige medizinische Versorgung in Anspruch nehmen zu können. [70]

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Patient*innen dazu neigen, ihren*ihre Zahnarzt*Zahnärztin regelmäßiger zu besuchen als ihren*ihre Arzt*Ärztin. [71,72] Die CDC (Centres for Disease Control and Prevention) schlug deshalb vor, dass die Zahnarztpraxis*Zahnärztinpraxis ein nützliches Umfeld sein könnte, um Personen mit nicht diagnostiziertem Prädiabetes oder Diabetes zu identifizieren. [73] Die ADA (American Diabetes Association) hingegen ist der Meinung, dass noch weitere Forschung notwendig ist, um eine Diabetes-Risikobeurteilung in einem zahnärztlichen Umfeld zu belegen. [74] Estrich et. al. versuchten die Größe und demografische Zusammensetzung der US-amerikanischen Bevölkerung abzuschätzen, die identifiziert werden könnte, wenn das Diabetesscreening in der zahnärztlichen Versorgung Routine wäre. Es wird geschätzt, dass von 10,2 Millionen Menschen, die innerhalb eines Jahres einen routinemäßigen Zahnarztbesuch*Zahnärztinbesuch, aber keinen Arztbesuch*Ärztinbesuch hatten, 1,6 Millionen Erwachsene nicht wussten, dass sie ein erhöhtes Risiko für Prädiabetes oder Diabetes haben. [71] Die Tatsache, dass der*die Zahnarzt*Zahnärztin deutlich häufiger aufgesucht wird als ein*e Allgemeinmediziner*in und die Prävalenz nicht diagnostizierter Dysglykämien hoch ist, unterstreicht die Bedeutung von Zahnarztpraxen als Ort der Untersuchung und Überweisung von Patient*innen zur Diagnose und anschließender Therapie dieser häufigen und kostspieligen Systemerkrankung. [75]

Eine Umfrage legte dar, dass die betroffenen Interessensgruppen, darunter Patient*innen [76], Zahnärzt*innen, zahnmedizinische Fachangestellte, Zahnmedizinstudent*innen und Ärzt*innen der Meinung sind, dass die Einbeziehung des zahnärztlichen Personals zur Früherkennung von Prädiabetes und Diabetes von Vorteil ist. [77] Eine Untersuchung von Greenberg et. al. aus dem Jahr 2010 zeigte, dass 77% der befragten Zahnärzt*innen es für sehr oder eher wichtig empfinden, ein Screening auf Diabetes am zahnärztlichen Behandlungsstuhl durchzuführen, aber nur 29% derselben sehr bereit waren eine Blutentnahme am Finger vorzunehmen. [78]

Auf Grund des bekannten bidirektionalen Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis, beziehen sich die meisten Studien, die ein Screening für nicht diagnostizierten Diabetes und Prädiabetes in der Zahnmedizin durchführen, auf Parodontitispatient*innen. Die wechselseitige Korrelation zwischen diesen beiden Pathologien ist auf komplexe biologische Mechanismen zurückzuführen, die noch nicht vollständig verstanden werden. Diabetes gilt als bekannter Risikofaktor für Parodontitis und für parodontale Erkrankungen im Allgemeinen. [79,80] Der diabetische Einfluss hängt aber nicht vom Diabetestyp, sondern vom Grad der Blutzuckereinstellung ab [81]. Ein schlecht kontrollierter Glukosespiegel kann die Prävalenz und Schwere einer Parodontitis erhöhen [82–84]. Gleichzeitig können sich parodontale Erkrankungen durch die von ihnen ausgelöste, chronische Überexpression von proinflammatorischen Mediatoren negativ auf die Blutzuckerkontrolle auswirken und das Risiko für diabetische Komplikationen wie Retinopathie, renale oder kardiovaskuläre Folgeerkrankungen erhöhen [85].

Die European Federation of Periodontology (EFP) empfiehlt bereits, alle zahnärztlichen Patient*innen, die keine DM-Diagnose haben, aber Risikofaktoren dafür aufweisen, über ihren Zustand zu informieren und an einen*eine Spezialist*in zu überweisen [86]. Ob Risikofaktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus bestehen, kann beispielsweise mit Hilfe eines Fragebogens der American Diabetes Association ermittelt werden [87]. In der Studie von Genco et. al. erfolgte bei 1022 Zahnpatient*innen ohne diabetische Vorgeschichte neben der HbA1c-Messung auch die Erhebung des Diabetes-Risiko-Tests der ADA. Bei fast 41% der Teilneh-

mer*innen konnte eine Dysglykämie, also ein HbA1c-Wert $\geq 5,7\%$ festgestellt werden, wobei der Fragebogen der ADA für die Vorhersage von Hochrisikopatient*innen als deutlich weniger aussagekräftig interpretiert wurde als der HbA1c-Wert. [88]

Der HbA1c-Test mittels Blutentnahme aus der Fingerbeere ist ein einfacher Test, der chairside und ohne besondere Vorkehrungen, wie z.B. Fasten, durchgeführt werden kann. Darüber hinaus erfordert er keine besondere Ausbildung des Gesundheitspersonals und kann daher auch in einer privaten zahnärztlichen Praxis problemlos angewendet werden. Er dient zur routinemäßigen Beurteilung der glykämischen Kontrolle diabetischer Patient*innen und kann als Screening-Verfahren verwendet werden. [70] Die WHO und die ADA raten aber davon ab, den Test für diagnostische Zwecke heranzuziehen, da es zu Einschränkungen bei der Messgenauigkeit kommen kann [7,9]. Nachteile der HbA1c-Wert-Bestimmung sind die Verfügbarkeit des Tests hauptsächlich in Industrieländern und die potenziellen Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit oder der Hämoglobinvarianten auf die Ergebnisse [89]. Im Gegensatz zur Erhebung des HbA1c-Wertes im Sinne eines Point-of-Care-Testings eignet sich der Spontanblutzucker laut der ADA nicht zum Diabetes-Screening. Das liegt vor allem an dessen starker Schwankungsbreite, die auf Nahrungsmittel, den Energieverbrauch und Medikamenteneinnahmen zurückzuführen ist. [90]

Einige Studiengruppen sind der Meinung, dass die routinemäßige HbA1c-Messung im zahnmedizinischen Setting zu zeit- und kostenintensiv ist und empfehlen daher die diabetische Risikoabschätzung durch die Kombination einer Parodontaluntersuchung mit der Erhebung bekannter Risikofaktoren für eine Dysglykämie wie: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Bildung, BMI (bzw. Größe und Gewicht), körperliche Aktivität, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Nikotinabusus [71,75,77]. Borrell et. al. versuchten die voraussichtliche Wahrscheinlichkeit der Befundung eines bisher nicht diagnostizierten Diabetes zu schätzen, wenn man eine standardmäßige Gesundheitsanamnese mit den Ergebnissen einer Parodontaluntersuchung in Verbindung bringen würde. Die Studie zeigte eine Vorhersagewahrscheinlichkeit für nicht diagnostizierten Diabetes zwischen 27% und 53%. [91]

Im Folgenden sollen einige Vergleichsstudien vorgestellt werden, die ein Diabetes mellitus Screening im zahnmedizinischen Setting durchgeführt haben.

Bei insgesamt 98 untersuchten Parodontitispatient*innen im Alter von $55,8 \pm 12$ Jahren ergab das DM-Screening durch HbA1c-Messung von Masiero et. al. eine Person mit Diabetes (1%), 30 Personen mit Prädiabetes (31%) und 67 gesunde Personen (68%). Der mittlere HbA1c-Wert lag bei $5,41\% \pm 0,33\%$. Ab einem Messwert von 5,7% wurden die Betroffenen aufgefordert einen*eine Arzt*Ärztin aufzusuchen, um die Diagnose durch exaktere Tests zu bestätigen. Die erhöhten Screening-Werte stimmten zu 100% mit den Diagnosen durch einen*eine Facharzt*Fachärztin überein. Diese Übereinstimmung bestätigt die Nützlichkeit dieses einfachen und kostengünstigen Screening-Verfahrens. [70]

In der Untersuchung von Su et. al, die sich ebenfalls nur auf Parodontitispatient*innen bezog, konnten mit 47% und 17% deutlich mehr Proband*innen als Prädiabetiker*innen bzw. Diabetiker*innen identifiziert werden als in den Vergleichsstudien. Allerdings galt eine bereits vorhandene Diabetes-Diagnose im Rahmen der Patient*innenselektion als kein Ausschlusskriterium, was die höheren Zahlen erklären könnte. [77]

Die Studie von Grigoriadis et. al. nahm nur Patient*innen auf, die, identifiziert durch einen von der CDC vorgeschlagenen Fragebogen zur Selbsteinschätzung, bereits ein hohes Risiko hatten, Diabetes mellitus zu entwickeln. Von den insgesamt 150 Ausgewählten konnte nach der Erhebung des HbA1c-Wertes bei 24 Teilnehmer*innen Prädiabetes (16%) und bei 7 Teilnehmer*innen Diabetes (5%) festgestellt werden. Es erfolgte allerdings keine Überprüfung dieser Ergebnisse durch einen*eine Facharzt*Fachärztin für Endokrinologie. Die Studiengruppe empfiehlt, zusätzlich zum HbA1c-Wert das Stadium der Parodontitis, das Alter und den BMI zu berücksichtigen bevor man eine Person an einen*eine Expert*in überweist, um die Zahl der falsch positiven Befunde und unnötige Überweisungen von Patient*innen zu reduzieren. [89]

Bei der Studie von Herman et. al. erfolgte vorerst chairside eine Blutglukosemessung sowie eine parodontale Untersuchung. Eine HbA1c-Messung im Labor erfolgte nur bei Patient*innen, die entweder einen Plasmaglukosewert von ≥ 110 mg/dl oder Parodontitis hatten. Bei insgesamt 181 durchgeführten Messungen, konnte dreimal die Diagnose Diabetes (2%) und 57-mal die Diagnose Prädiabetes (31%) gestellt werden. [75]

Suwattipong et. al. verglichen im Jahr 2021 die Diabetes-Screeningmethode des „Point-of-Care-Tests“ (POCT) mit der krankenhausbundene Methode. Die Prävalenz der Hyperglykämie (definiert als HbA1c $\geq 5,7\%$) bei Patient*innen der Erstaufnahme der Zahnmedizinischen Fakultät der Mahidol Universität, Bangkok, betrug bei einem Durchschnittsalter von 43 ± 15 Jahren 49%. Nach Auswertung der Krankenhaus-basierten Labormessungen betrug die Prävalenz der Dysglykämie noch 25%. Die Studie legt dennoch nahe, den POC-Test als potenzielles Instrument für das DM-Screening im zahnärztlichen Setting zu betrachten. [92]

Auch Holm et. al. wendeten an der Fakultät für Zahnmedizin der Universität Kopenhagen, Dänemark eine POC-HbA1c-Messung an um bisher nicht-diagnostizierte Prädiabetiker*innen und Diabetiker*innen als solche zu identifizieren. Bei 27% der Personen konnte Prädiabetes festgestellt werden, was dem Doppelten des geschätzten Wertes der dänischen Diabetesgesellschaft entspricht. Die Zahl der in der Studie diagnostizierten Patient*innen mit Diabetes mellitus stimmte hingegen mit 3% mit der Schätzung der dänischen Diabetesgesellschaft überein. [93]

Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde bei der Untersuchung von AlGhamdi et. al. primär nicht der HbA1c-Wert, sondern der Spontanblutzuckerwert chairside bei insgesamt 385 Proband*innen im Alter von ≥ 40 Jahren erhoben. Nur wenn dieser Wert größer oder gleich 100 mg/dL war, wurde zusätzlich eine HbA1c-Messung im Labor veranlasst, was auf 128 (=40%) der teilnehmenden Personen zutraf. Nach Erhebung des HbA1c-Wertes im Labor stand fest, dass 16,4% und 15,8% der Gesamtstudienpopulation an Diabetes und Prädiabetes litten. [94]

Tabelle 3: Vergleichsstudien zum DM-Screening im zahnmedizinischen Setting

Studie	Studienpopulation	Alter	Testverfahren	Diagnosen
Genco et. al. (2014) [88]	Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) ohne DM-Diagnose	≥ 45 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	41% Prädiabetes oder Diabetes (HbA1c ≥ 5,7) 59% gesund
Masiero et. al. (2022) [70]	Parodontitis-Patient*innen ohne DM - Diagnose	55,8 ± 12,2 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	31% Prädiabetes 1% Diabetes 68% gesund
Su et. al. (2020) [77]	Parodontitis-Patient*innen	50,9 ± 10,9 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	47% Prädiabetes 17% Diabetes 36% gesund
Grigoriadis et. al. (2021) [89]	Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) MIT bereits erhöhtem DM-Risiko	79% > 45 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	16% Prädiabetes 5% Diabetes 79% gesund
Herman et. al. (2015) [75]	Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) MIT bereits erhöhtem DM-Risiko	52,8 ± 12,7 Jahre	HbA1c-Messung im Labor	31% Prädiabetes 2% Diabetes 67% gesund
Suwattipong et. al. (2021) [92]	Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) ohne DM-Diagnose	43 ± 15 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	49% Prädiabetes oder Diabetes (HbA1c ≥ 5,7) 51% gesund
Holm et. al. (2016) [93]	Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) ohne DM-Diagnose	51,9 ± 14,1 Jahre	Chairside HbA1c-Messung	27% Prädiabetes 3% Diabetes 70% gesund

<p>AlGhamdi et. al. (2013) [94]</p>	<p>Patient*innen (unabhängig vom parodontalen Zustand) ohne DM-Diagnose</p>	<p>≥ 40 Jahre</p>	<p>Chairside Messung des Spontanblutzuckers -> bei Werten ≥ 110 mg/dL -> HbA1c Messung im Labor</p>	<p>16% Prädiabetes 16% Diabetes 68% gesund</p>
-------------------------------------	---	-------------------	---	--

5 Diskussion

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, zu klären, welche Auswirkungen die Volkskrankheit Diabetes mellitus auf die Wundheilung nach oralchirurgischen Eingriffen haben könnte und wie potenzielle Komplikationen vermieden werden könnten. Aus der im Zuge der Diplomarbeit recherchierten Literatur geht hervor, dass über postoperative Komplikationen oralchirurgischer Eingriffe bei Diabetiker*innen derzeit nur wenig bekannt ist und viele Richtlinien auf Annahmen oder auf Studien mit geringen Fallzahlen beruhen. Obwohl Untersuchungen zu den molekularbiologischen Auswirkungen von Diabetes mellitus auf eine Prolongation beziehungsweise Einschränkung des oralen Heilungsprozesses hinweisen, sind aktuelle Studien zur klinischen Auswirkung noch rar. Zudem konzentrieren sich die meisten Studien zu oralchirurgischen Eingriffen nur auf die einfache Zahnextraktion. Oralchirurgische Behandlungen, die den Kieferknochen direkt betreffen, sind invasiver und komplexer als einfache Extraktionen und könnten daher auch anfälliger für Infektionen sein. Die Beweise für diese Befürchtung sind schwer zu finden. Zusätzlich wird Diabetes Mellitus nur selten als Risikofaktor für postoperative Komplikationen nach Behandlungen dieser Art untersucht.

In Bezug auf die einfache Zahnextraktion konnte in keiner der behandelten Studien ein Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und den postoperativ aufgetretenen Komplikationen gezeigt werden. Demnach können routinemäßige Extraktionen sowohl bei gut als auch bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetiker*innen sowie bei gut eingestellten Typ-1-Diabetiker*innen durchgeführt werden, ohne dass mit Diabetes-bedingten Komplikationen zu rechnen ist [40–43,46]. Zu den Patient*innengruppen der schlecht eingestellten Typ-1- und der schlecht eingestellten insulinabhängigen Typ-2-Diabetiker*innen konnten keine Publikationen gefunden werden. In Bezug auf das Knochenvolumen von diabetischen Extraktionsalveolen zeigt sich häufig sowohl in der Vertikalen als auch in der Horizontalen ein reduziertes Knochenangebot [30]. Das hat zu Folge, dass nach erfolgter Extraktion bei Diabetiker*innen längere Zeit bis zur Implantation vergehen muss, oder sogar eine Augmentation in Form einer GBR oder eines Si-

nuslifts notwendig ist. Die Indikation dafür kann heutzutage einfach auf Grundlage eines routinemäßig angefertigten DVTs gestellt werden.

Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit dem Einfluss von DM auf die Wundheilung nach invasiveren (mittelgroßen) oralchirurgischen Eingriffen auseinandersetzen. Dennoch zeigt sich die Tendenz, dass es bei dieser Eingriffsgruppe häufiger zu DM-assoziierten Komplikationen kommt als nach Zahnextraktionen. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und prospektivem Design inklusive genauer Erhebung des glykämischen Status sind notwendig, um diese Ergebnisse stützen und eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung definieren zu können. Erst dann kann eine Leitlinie für invasive zahnärztlich-chirurgische Behandlungen bei Diabetiker*innen erstellt werden.

Bei Betrachtung der vorliegenden Studien in Bezug auf implantologische und augmentative Eingriffe lässt sich feststellen, dass in der frühen Einheilphase unter dem Einfluss von Diabetes mellitus vermehrt postoperative Komplikationen auftreten können. Es kommt dann vor allem zu Hämatombildung, lokaler Infektion oder Wunddehiszenz. [55,56] Interessant ist dabei, dass es lediglich in jenen Untersuchungen zum Auftreten postoperativer Komplikationen innerhalb der ersten Tage nach der Implantation kam, in denen auf Maßnahmen wie eine prophylaktische Antibiose oder die Anwendung einer antiseptischen Mundspülung verzichtet wurde. Daraus kann man schließen, dass im Falle implantologischer Eingriffe bei Diabetiker*innen durch eine Antibiotikagabe und die Anwendung von Mundspüllösungen wie beispielsweise CHX postoperative Infektionen vermieden werden können [54,58]. Der diabetische Einfluss auf die frühe Einheilphase spiegelt sich allerdings nicht in den Langzeiterfolgen der Implantatversorgungen wider. Die Erfolgsrate ist bei gut eingestellten Diabetiker*innen insgesamt gut und nur minimal niedriger als bei gesunden Patient*innen (in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren) [54]. Auch wenn in einigen Publikationen die Anwendung von Implantaten sogar bei schlecht eingestellten Diabetiker*innen befürwortet wird, empfiehlt es sich dennoch einen präimplantologischen HbA1c-Wert von oder unter 7,5% anzustreben, um eine Langzeit-erfolgreiche Zahnimplantation zu gewährleisten. Weitere Voraussetzungen für ein langes Implantatüberleben bei Diabetiker*innen sind eine strenge Indikationsstellung, die Beseitigung von Komorbiditäten (schlechte Mund-

hygiene, Nikotinabusus, Parodontitis), sowie ein engmaschiges Follow-up. Da es sich in der Implantatchirurgie um elektive Behandlungen und nie um akute Eingriffe handelt, ist das Erreichen dieser Voraussetzungen durchaus möglich. Aufgrund der Hinweise auf eine verzögerte Osseointegration empfiehlt sich allerdings eine äußerst kritische Hinterfragung der Indikation für eine Sofort- und Frühbelastung, insbesondere bei schlecht-eingestellten Diabetiker*innen.

Diabetiker*innen sollten auf jeden Fall schon vor Beginn der implantologischen Therapie über ihr erhöhtes Risiko für Periimplantitis aufgeklärt werden. Zusätzlich ist eine risikoadaptierte Nachsorge mit engmaschigen Recallsitzungen notwendig. [54]

Augmentationsverfahren wie die GBR oder der Sinuslift weisen bei Betrachtung der vorliegenden Studien bei Diabetiker*innen keine höhere Komplikationsrate auf als bei Gesunden. Auch hier ist wichtig zu erwähnen, dass in allen bearbeiteten Publikationen eine prophylaktische Antibiose und die postoperative häusliche Anwendung einer CHX-Spülung erfolgte. Um unter dem Einfluss von Diabetes mellitus ein Langzeit-erfolgreiches Ergebnis zu erzielen, sollten die gleichen Voraussetzungen gegeben sein wie bei implantologischen Eingriffen: HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$, strenge Indikationsstellung und die Beseitigung von Komorbiditäten. Zusätzlich wird häufig die Anwendung einer prophylaktischen Antibiose oder einer antimikrobiellen Mundspülung empfohlen, um Dehiszenzen und Wundinfektionen zu vermeiden. [53,54] Fest steht, dass eine Implantation inklusive GBR oder Sinuslift dennoch immer die Invasivität des Eingriffs erhöht, wodurch auch die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen steigt. Die Verwendung kürzerer Implantate kann dann in manchen Fällen als Kompromisslösung angedacht werden.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird bei Diabetiker*innen im Rahmen implantologischer und augmentativer Eingriffe in vielen Publikationen befürwortet und soll zu signifikanten Verbesserungen der postoperativen Wundheilung führen [51,54,60,68]. Die Anzahl solider Daten hierzu ist allerdings noch gering und angesichts der zunehmenden mikrobiellen Resistenz und den potenziellen Nebenwirkungen ist es von großer Bedeutung, die Effizienz dieses Vorgehens zu prüfen. Auch bei anderen oralchirurgischen Eingriffen wie der Wurzelspitzenresektion oder

der Entfernung retinierter Weisheitszähne gibt es für die Effizienz einer Antibiotikagabe bei Diabetiker*innen noch keine Belege. Um die Wirksamkeit einer Antibiose bei diesen Eingriffsgruppen zu prüfen, braucht es randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer größeren Vielfalt an oralchirurgischen Behandlungen. Zusätzlich ist es notwendig, dass in solchen Untersuchungen der glykämische Status und der Diabetes-Typ genau erhoben werden. Nur dann kann festgelegt werden, ab welchem HbA1c-Wert, bei welcher Form des Diabetes mellitus und bei welcher Eingriffsart eine prophylaktische Antibiose notwendig ist. Fest steht, dass bei nicht-chirurgischen Zahnextraktionen keine Antibiotikagabe erforderlich ist.

Neben einer Antibiose können auch die Anwendung einer Chlorhexidin-Spüllösung oder das Auftragen von Hyaluronsäure die diabetische Wundheilung in der Mundhöhle verbessern [60,61]. Die Menge an Studien zu deren Wirksamkeit in diesem Zusammenhang ist derzeit noch gering. Dennoch können CHX und Hyaluronsäure deutlich leichtfertiger empfohlen werden als eine Antibiotikagabe, da Kontraindikationen und Wechselwirkungen äußerst gering bis nicht vorhanden sind.

Es konnte auch eine Studie gefunden werden, die einen positiven Einfluss von PRGF auf die Ausheilung diabetischer Extraktionsalveolen beweist. Da es in dieser Untersuchung zur Ausheilung aller Extraktionsalveolen kam, auch jener, die nicht mit PRGF versorgt wurden, sind dabei der hohe Aufwand und die Kosten zu bedenken, die durch die Entnahme und das Zentrifugieren des Eigenblutes zur Herstellung von PRGF aufkommen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob der Nutzen bereits im Falle einer gering-invasiven Extraktion überwiegt oder erst bei invasiveren Prozeduren wie einer Weisheitszahnentfernung oder einer komplizierten WSR. Zu diesen Eingriffsgruppen fehlen allerdings noch klinische Studien, um die Effizienz und Wirksamkeit bei Diabetiker*innen beweisen zu können. [62]

Sekundäres Ziel dieser Diplomarbeit war es, zu beleuchten, ob ein Diabetes mellitus – Screening im zahnmedizinischen Setting Sinn macht, es umsetzbar ist und zu welchen Ergebnissen dieses führen könnte. Obwohl sich die vorliegenden Studien in Bezug auf die Kriterien für die Patient*innenselektion und die für die Beur-

teilung der glykämischen Kontrolle angewandte Methode unterscheiden, lautet die allgemeine Schlussfolgerung, dass eine frühzeitige Diagnose von Prädiabetes und Diabetes durch Screeningverfahren beim*bei der Zahnarzt*Zahnärztin möglich ist, insbesondere bei parodontal geschädigten Personen. Die Tatsache, dass der*die Zahnarzt*Zahnärztin deutlich häufiger aufgesucht wird als der*die Allgemeinmediziner*in und die Prävalenz nicht diagnostizierter Dysglykämien sehr hoch ist, unterstreicht die Bedeutung von Zahnarztpraxen als Ort des Diabetes-Screenings. Die analysierten Publikationen beweisen die Effektivität des Chairside-Screenings bei der Identifizierung von pathologischen und präpathologischen Zuständen, mit relevanten Vorteilen für die Betroffenen in Hinblick auf die Sekundärprävention von Diabetes mellitus. Als besonders effizient erweist sich hierbei die chairside HbA1c-Messung. Durch die Standardisierung eines solchen Screeningverfahrens könnten in weiterer Folge die Komorbiditäten und die Sterblichkeit der betroffenen Patient*innen verringert werden. Zusätzlich könnten individuelle zahnärztliche Behandlungsstrategien entwickelt und angewandt werden, um Komplikationen zu vermeiden. Es sind dennoch weitere Studien erforderlich um die Akzeptanz, Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz eines solchen Screenings im zahnmedizinischen Setting nachzuweisen. Eine Umfrage zeigte, dass zahnmedizinisches Personal zwar der Meinung ist, dass seine Einbeziehung zur Früherkennung von Diabetes und Prädiabetes klar von Vorteil ist, ob das Personal aber tatsächlich bereit ist, im ohnehin oft stressigen klinischen Alltag ein Screening Verfahren durchzuführen, bleibt fraglich [77]. In Betracht des doch hohen Aufwands, muss nicht unbedingt ein generalisiertes Diabetes-Screening aller zahnmedizinischen Patient*innen erfolgen, sinnvoll wäre ein gezieltes Einsetzen dieses Verfahrens bei bestimmten Indikationen. Da es bei implantologischen und augmentativen Behandlungen empfohlen wird, einen HbA1c-Wert von $\leq 7,5\%$ einzuhalten, wäre es sinnvoll zumindest in diesen bestimmen Eingriffsgruppen präoperativ den Blutzuckerstatus zu erheben. Ob dies chairside im Sinne eines Point-of-Care-Test oder präinterventionell an einer höheren Stelle für Endokrinologie und Diabetologie erfolgt, ist dabei nicht entscheidend.

6 Konklusion

Die vorliegende systematische Literaturrecherche unterstützt die Hypothese, dass eine Dysglykämie orale Wundheilungsstörungen verursachen könnte. Diabetes mellitus ist daher eine Erkrankung, mit der sich Zahnmediziner*innen zunehmend auseinandersetzen sollten. Die Erhebung des Blutzuckerstatus spielt hier besonders in der Oralchirurgie, auf Grund der Invasivität der Eingriffe, eine große Rolle. Dabei ist es nicht unbedingt entscheidend, ob die Erfassung der glykämischen Kontrolle chairside am oralchirurgischen Behandlungsstuhl oder schon zuvor an einer Abteilung für Diabetologie erfolgt. Da Zahnärzt*innen zu den am häufigsten aufgesuchten Ärzt*innen zählen, könnte ein Diabetes-Screening im zahnmedizinischen Setting zwar die hohe Zahl an nicht-diagnostizierten Fällen reduzieren, die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag ist aber fraglich. Es besteht die Tendenz, alle Diabetiker*innen in eine Schublade zu stecken. Die unterschiedlichen Formen und Schweregrade dieser Stoffwechselstörung zu differenzieren und andere vorhandene Risikofaktoren (Rauchen, Einnahme bestimmter Medikamente, etc.) zu berücksichtigen, ist aber von besonderer Wichtigkeit. Insulinabhängige Typ 1 – Diabetiker*innen und instabile Typ 2 – Diabetiker*innen bedürfen einer anderen Behandlung oder anderen perioperativen Begleitmaßnahmen als Patient*innen mit gut eingestelltem Diabetes mellitus.

7 Vorstellung einer prospektiven klinischen Studie

Ein Hauptbestandteil dieser Diplomarbeit war die Einleitung der prospektiven monozentrischen klinischen Studie mit dem Titel „Präoperative Erhebung von HbA1c- und Blutzuckerwerten im Rahmen oralchirurgischer Behandlungen“ oder kurz „HbA1c-Studie“. Zu diesem Zweck erfolgte die Erstellung aller notwendigen Studiendokumente, darunter das Studienprotokoll, die Case Report Form (CRF, siehe Anhang), die Patient*inneninformation und Einwilligungserklärung sowie ein VAS-Fragebogen. Zusätzlich wurde der erforderliche Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Nach positivem Ethikvotum konnte die Studie im Mai 2023 an der Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie der Grazer Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit beginnen.

7.1 Ziel der Studie

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung einer potenziellen Korrelation zwischen erhöhten HbA1c- bzw. Blutzuckerwerten und postoperativ auftretenden Komplikationen im Rahmen oralchirurgischer Behandlungen. Sekundäres Ziel ist die Ermittlung der Prävalenz präoperativ erhöhter HbA1c- bzw. Spontanblutzuckerwerte bei oralchirurgischen Patient*innen. Nach Abschluss der Studie sollen die Ergebnisse einerseits als Grundlage zur Hypothesengenerierung in weiteren Studien und andererseits zur Erstellung einer Guideline zur oralchirurgischen Behandlung von Patient*innen mit Dysglykämie dienen.

7.1.1 Hauptzielgröße

Zur Erreichung des Studienziels wurden die postoperativ evaluierten klinischen Entzündungsparameter als Hauptzielgröße festgelegt.

7.1.2 Nebenzielgröße

Nebenzielgrößen, die ebenfalls berücksichtigt werden sollen, sind: das Alter und das Geschlecht der Patient*innen, die Art des Eingriffs, der*die Operateur*in (Student*in oder Facharzt*Fachärztin), das Ausmaß der postoperativen Schmerzen und die postoperative Medikation (Analgesie und Antibiose).

7.2 Hypothesen

Die Nullhypothese nimmt an, dass die postoperative Wundheilung, die anhand klinischer Entzündungsparameter gemessen wird, unabhängig vom präoperativ erhobenen HbA1c-Wert ist. Die Alternativhypothese geht von einem Zusammenhang zwischen der Wundheilung und dem HbA1c-Wert aus.

7.3 Patient*innen

Bei allen Patient*innen, bei denen eine oralchirurgische Behandlung in einem der drei Eingriffsräume der Grazer klinischen Abteilung für Orale Chirurgie geplant ist, soll überprüft werden, ob sie für eine Teilnahme an der Studie geeignet sind. Dabei werden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewendet.

Einschlusskriterien:

- Der geplante oralchirurgische Eingriff kann einer der folgenden Eingriffsgruppen zugeordnet werden:
 - Endodontische Chirurgie und Zysten Chirurgie
 - Entfernung retinierter Zähne und Zahntransplantationen
 - Einfache Implantation
 - Implantation einschließlich Konchenaugmentation
 - Präimplantologische Knochenaugmentation
- Alter \geq 50 Jahre
- Keine Allergie gegen Lokalanästhetika (Articain, Mepivacain) und die darin enthaltenen Konservierungsmittel (Natriummetabisulfit, Natriumchlorid)
- Schriftliche Einverständniserklärung der teilnehmenden Person: Voraussetzungen sind eine entsprechende Aufklärung durch einen*eine Facharzt*in Fachärztin für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde oder einem*einer ihm*ihr unterstellten Student*in über die Behandlung sowie die Studie mindestens 24 Stunden vor dem elektiven Eingriff sowie die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie.

Ausschlusskriterien:

- Patient*innen, deren Behandlung keiner der fünf Behandlungsgruppen zugewiesen werden kann

- Alter < 50 Jahre
- Allergie gegen Lokalanästhetika (Articain, Mepivacain) und/oder die darin enthaltenen Konservierungsmittel (Natriummetabisulfit, Natriumchlorid)
- Patient*in erhält eine Therapie, die den Knochen oder den Knochenstoffwechsel beeinflusst (antiresorptive Therapie, lokale Radiatio, Chemotherapie)
- Einnahme von Medikamenten, die einen schnellen Anstieg des Blutzuckerwertes bewirken: Steroide i.v. oder orale Gabe
- Einnahme von Medikamenten, die den HbA1c-Wert beeinflussen: Antiretrovirale Therapie (ART = HIV-Therapie)
- Bekannte Anämie (beeinflusst ebenfalls den HbA1c-Wert)
- Patient*in erklärt sich nicht als einverstanden bzw. nicht-einwilligungsfähige Patient*innen

Innerhalb der voraussichtlichen Gesamtdauer der Studie von einem Jahr (Mai 2023 bis Mai 2024) wird mit ca. 300 den Kriterien entsprechenden Teilnehmer*innen gerechnet. Dieser Wert ergibt sich aus der Anzahl an Eingriffen in den Eingriffsräumen der Grazer Zahnklinik, die an Patient*innen im Alter von ≥ 50 Jahren im Jahr 2021 und im ersten Halbjahr 2022 durchgeführt wurden. Im Jahr 2021 wurden 428 Patient*innen im Alter von ≥ 50 Jahren in den Operationssälen behandelt und von Jänner 2022 bis Juli 2022 waren es 205 Patient*innen.

7.4 Methodik

Im Rahmen der Erstuntersuchung werden mögliche Kofaktoren, die ebenfalls Einfluss auf den oralen Heilungsprozess haben könnten (Allgemeinerkrankungen, Medikation, Nikotinabusus, etc.), im Anamnesebogen erfasst. Alle geeigneten oralchirurgischen Patient*innen sollen neben der routinemäßigen Aufklärung über den elektiven Eingriff, auch über die Studie informiert werden. Zu diesem Zweck wurde ein Aufklärungs- und Einwilligungsblatt erstellt. Bei jenen Patient*innen, die der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben, wird präoperativ der HbA1c- und Blutzuckerwert im Sinne eines „Point-of-Care-Tests“ (POCT) chairside erhoben, wozu lediglich die Entnahme eines Blutropfens aus der Fingerbeere erforderlich ist. Die Messungen werden von diplomierten Gesundheits- und Krankenpfle-

ger*innen der oralchirurgischen Abteilung mit Hilfe des HbA1c-Messgeräts DCA 2000 von Siemens/Bayer bzw. dem Accu-Check Blutzuckermessgerät von Roche durchgeführt. Die Ergebnisse werden in der Case Report Form (CRF) eingetragen. Wenn Patient*innen HbA1c-Werte haben, die auf einen Prädiabetes oder Diabetes mellitus hinweisen, werden diese darüber aufgeklärt. Liegt der Wert bei $\geq 7,5\%$ werden die Patient*innen direkt an die Universitätsklinik für Endokrinologie und Diabetologie in Graz überwiesen. Dort können ein genaues Diagnoseverfahren und eventuell notwendige Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Abhängig von der Höhe des präoperativ erhobenen HbA1c-Wertes, wird wie in folgender Tabelle dargestellt vorgegangen:

HbA1c-Wert	Vorgehen
5,7% - 6,4%	Prädiabetes – Patient*in wird über erhöhtes Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln aufgeklärt
$\geq 6,5\%$	Diabetes mellitus – Patient*in wird über hohe Wahrscheinlichkeit, dass DM vorliegt, aufgeklärt und die weitere Abklärung wird empfohlen
7,5% - 9%	Der Eingriff findet statt, der/die Patient*in wird anschließend an die endokrinologische Abteilung überwiesen um weitere Untersuchungen durchführen und eventuell notwendige Behandlungsmaßnahmen setzen zu können
> 9%	Der Eingriff wird vorerst verschoben um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden. Erst nach Einleitung einer Therapie und Rücksprache mit der Abteilung für Endokrinologie wird ein neuer Termin für die oralchirurgische Behandlung vereinbart.

Grundlage für diese Grenzwerte bilden einerseits die von der American Diabetes Association (ADA) festgelegten Diagnosekriterien für Diabetes und Prädiabetes und andererseits die von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) vorgeschlagenen HbA1c-Grenzwerte für die Durchführung einer Operation. Der diagnostische Schwellenwert für Prädiabetes liegt bei einem HbA1c-Wert von $\geq 5,7\%$ und jener für einen manifesten Diabetes mellitus liegt bei $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$. Die ÖDG empfiehlt einen präoperativen HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ und bei Multimorbidität oder Patient*innen fortgeschrittenen Alters zumindest einen HbA1c-Wert von $< 8\%$ anzustreben. Die DGI spricht sich für einen präoperativen HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ bei implantologischen und augmentativen Eingriffen aus. Nach Absprache mit ei-

nem*einer Spezialist*in für Endokrinologie und Diabetologie wurde zusätzlich festgelegt, dass Interventionen bei einem gemessenen HbA1c-Wert von > 9% im Sinne einer Komplikationsprävention vorerst verschoben werden sollten.

Entsprechend den Leitlinien für orale Chirurgie und Implantologie ist eine prophylaktische Antibiotikagabe nur bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren, die eine Antibiose erfordern (sehr lange Operationsdauer, lokale Entzündungen, Endokarditisprophylaxe), vorgesehen. Sollten perioperativ Antibiotika oder Analgetika verabreicht werden, wird dies in der CRF dokumentiert.

Anschließend an die erforderlichen Messungen erfolgt die oralchirurgische Behandlung in einem der drei Operationssäle der Grazer Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits. Der Eingriff wird von einem*einer angestellten Facharzt*Fachärztin für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde oder einem*einer Student*in in Ausbildung durchgeführt. Wer operiert, wird ebenfalls in der CRF festgehalten. Nach der Behandlung wird der*die Patient*in routinemäßig über das postoperative Verhalten aufgeklärt. Die Nahtentfernung wird am siebten postoperativen Tag terminisiert. Zusätzlich bekommt der*die Studienteilnehmer*in einen Fragebogen mit nach Hause, in den täglich das Ausmaß der Schmerzen, der Schwellung und der Blutung sowie die Notwendigkeit einer Schmerzmedikation notiert werden sollen.

Nach einer Woche erfolgt im Rahmen der Nahtentfernung die Beurteilung der Wundheilung anhand folgender Faktoren:

- Sind klinische Parameter für entzündliche Komplikationen nachweisbar? Wenn ja, welche? Pusentleerung, Sekretentleerung, Hämatom, Schwellung, Wunddehiszenz?
- Wurden postoperativ Analgetika/Antiphlogistika eingenommen?
- Wurden postoperativ Antibiotika eingenommen?

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung werden ebenfalls in der CRF festgehalten und schließlich mit den präoperativ ermittelten Werten abgeglichen.

Nach der Nahtentfernung bzw. der Wundkontrolle sind keine weiteren studienbezogenen Maßnahmen vorgesehen.

7.4.1 Flowchart Studienablauf

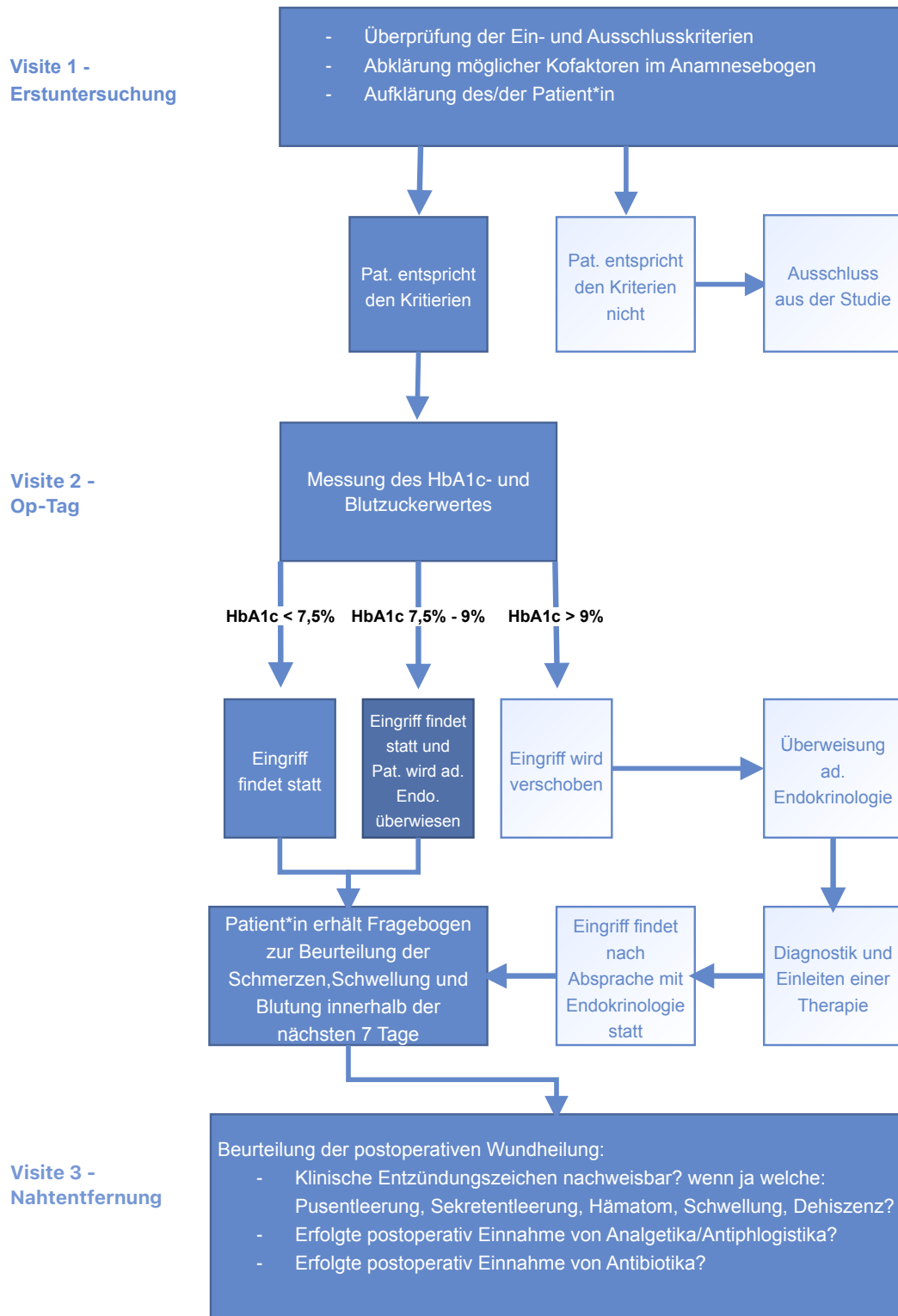


Abbildung 7: Flowchart Studienablauf

7.4.2 Klinische Umsetzung der Studie

Visite 1: Aufklärung

1. Aufklärung des*der Patient*in über den Eingriff
2. Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien
3. Wenn, Patient*in den Teilnahme Kriterien entspricht, dann:
 - ➔ Aufklärung und Information über die Studie
 - ➔ Unterzeichnung des Studien- Informations- und Einwilligungsblattes
 - ➔ Ausfüllen der ersten beiden Seiten der CRF (siehe Anhang)
 - ➔ Markierung der Op-Mappe mittels vorgefertigter Aufkleber, damit im Op ersichtlich ist, dass Patient*in an der Studie teilnimmt

Visite 2: Op-Tag

1. Aufnahme des*der Patient*in
2. Messung des Blutzucker- und HbA1c-Wertes (Durchgeführt von einem*einer diplomierten Gesundheits- und Krankenpfleger*in)
3. Ausfüllen der Seite 3 der CRF (siehe Anhang)
4. Operativer Eingriff
5. Mitgabe des VAS-Fragebogens an den*die Patient*in (CRF S. 4-9 siehe Anhang)
6. Vereinbarung eines Naht-Entfernungs-Termins



Abbildung 8: Stuhl im Op-Eingangsbereich, an dem die HbA1c- und Blutzuckermessung erfolgt

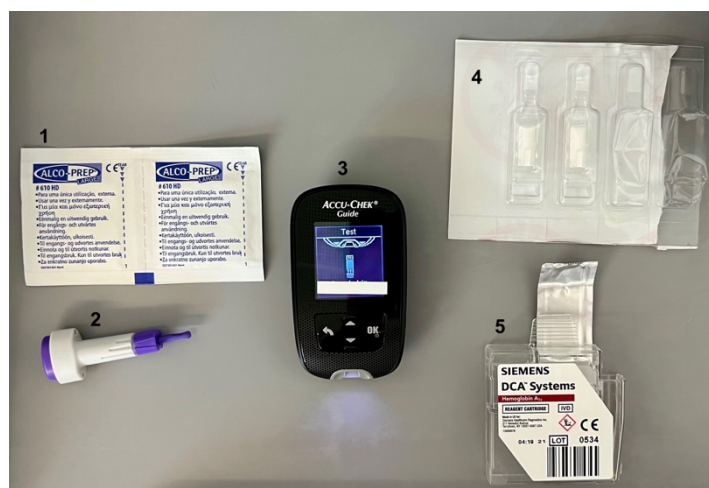


Abbildung 9: Vorbereitetes Material für die Messung: 1 Alkoholtupfer, 2 Lanzette, 3 Blutzuckermessgerät, 4 Kapillare für die HbA1c-Messung, 5 HbA1c-Messkassette



Abbildung 10: Stich mit der Lanzette in die gereinigte Fingerbeere



Abbildung 11: Blutaufnahme mit dem Teststreifen des Blutzuckermessgeräts



Abbildung 12: Ergebnis der Blutzuckermessung



Abbildung 13: Blutaufnahme mit der Kapillare des HbA1c-Messgeräts



Abbildung 14: Einführen der Kapillare in die HbA1c-Messkassette



Abbildung 15: Scannen des Codes an der Messkassette

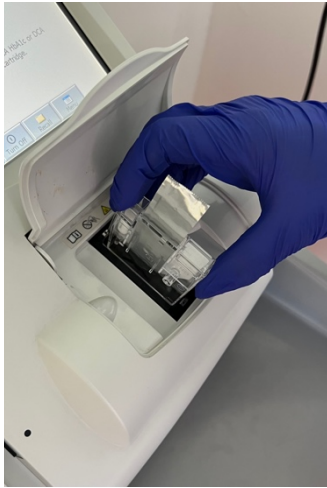


Abbildung 16: Einführen der Messkassette in das HbA1c-Messgerät

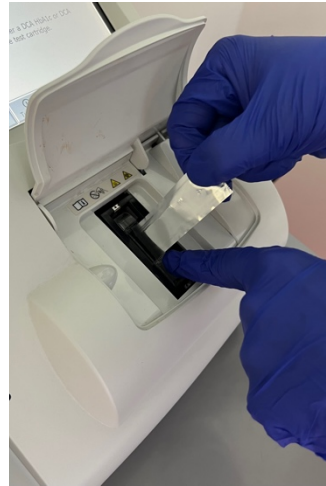


Abbildung 17: Entfernen der Alu-Lasche aus der Messkassette



Abbildung 18: Schließen des Deckels und Eingabe der Patient*innen Nummer



Abbildung 19: Start der HbA1c-Messung



Abbildung 20: Ergebnis der HbA1c-Messung



Abbildung 21: Nach den Messungen erfolgt der oralchirurgische Eingriff in einem der drei Eingriffsräume

Visite 3: Naht-Entfernung und Beurteilung der Wundheilung (7. postoperativer Tag)

1. Patient*in muss VAS-Fragebogen mitbringen und abgeben (CRF S. 4-9 siehe Anhang)
2. Naht-Entfernung
3. Beurteilung der Wundheilung (Sind klinische Entzündungszeichen nachweisbar? Wenn ja, welche?) und Ausfüllen der Seiten 10 und 11 der CRF (siehe Anhang)

Die gesammelten Daten werden in den dafür vorgesehenen Mappen aufbewahrt und nach Abschluss der Studie statistisch ausgewertet.

Es wurden bereits alle Mitarbeiter*innen der oralchirurgischen Abteilung (Ärzt*innen, diplomierte Gesundheits- und Krankenpfleger*innen sowie zahnmedizinische Assistent*innen) über das Prozedere der klinischen Studie aufgeklärt und eingeschult. Anfang Mai konnten die ersten Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Bei einigen davon wurden bereits die studienbezogenen Behandlungen abgeschlossen (inkl. postoperativer Wundbeurteilung), allerdings ist die Anzahl der abgeschlossenen Fälle noch zu gering, um Ergebnisse präsentieren zu können.

7.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wird mittels IBM® SPSS® Statistics unter der Anleitung von Dipl. – Ing. Mischak Irene durchgeführt. Messwiederholungen oder multiples Testen sind nicht vorgesehen. Geplante statistische Verfahren sind: deskriptive Statistik, T-Test, Chi-Quadrat-Test sowie eine Korrelationsanalyse mit einem Konfidenzintervall von 95%. Die statistische Signifikanz wird auf $p < 0,05$ festgelegt.

7.6 Datenschutz

Sensible Patient*innendaten (Namen, Geburtsdatum), werden zuvor durch Codierung mit fortlaufenden Nummern pseudonymisiert und erst danach verarbeitet. Nur Studienärzt*innen und deren Mitarbeiter*innen, die der Schweigepflicht unterlie-

gen, haben Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Patient*innen namentlich genannt werden.

7.7 Nutzen-Risiko Evaluierung

Es kann sein, dass die Patient*innen durch ihre Teilnahme an der klinischen Studie keinen direkten Nutzen für ihre Gesundheit ziehen. Genauso ist es aber möglich, dass Studienteilnehmer*innen, die bisher nichts von einer diabetischen Erkrankung wussten, durch erhöhte Messwerte als Diabetiker*innen identifiziert werden. In diesem Fall würden an der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie ein genaues Diagnoseverfahren und eine eventuell notwendige Therapie eingeleitet werden. Dadurch wird den Betroffenen eine adäquate und vor allem rechtzeitige Versorgung ermöglicht, um in weiterer Folge Komorbiditäten zu verhindern.

Obwohl es sich um eine prospektive Studie handelt, sind keine studienbezogenen Risiken zu erwarten. Geringe zusätzliche Beschwerden können durch die Entnahme eines Blutropfens aus der Fingerbeere zur Bestimmung der Parameter der glykämischen Kontrolle entstehen. Zu den potenziell möglichen Risiken und Nebenwirkungen gehören Schmerzen, Schwellung, Hämatombildung oder eine Entzündung an der Fingerkuppe, Schwindel und Unwohlsein. Die Teilnehmer*innen werden diesbezüglich aufgeklärt.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Horn F. Biochemie des Menschen. vol. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2015.
- [2] Kurtz A, Pape H-C, Silbernagl S, Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, et al. Physiologie. vol. 8. Stuttgart: Thieme Verlag; 2018.
<https://doi.org/10.1055/b-006-149284>.
- [3] Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. vol. 5. München: Elsevier Verlag; 2012.
- [4] Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B, Barengo N, Barr E, Basit A, et al. IDF Diabetes Atlas 2021;10.
- [5] Rao S, Disraeli P, McGregor T. Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose - American Family Physician 2004.
<https://www.aafp.org/afp/2004/0415/p1961.html> (accessed February 21, 2022).
- [6] World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> (accessed July 6, 2022).
- [7] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37. <https://doi.org/10.2337/DC14-S081>.
- [8] Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. Wien Klin Wochenschr 2016;128 Suppl 2:37–40. <https://doi.org/10.1007/S00508-015-0931-3>.
- [9] World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Genf, Schweiz: 2011.
- [10] Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. BMJ 2019;366. <https://doi.org/10.1136/BMJ.L5003>.
- [11] Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:203–11.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30402-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30402-2).

- [12] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Diabetesbericht 2017. Wien: 2017.
- [13] Österreichische Diabetes Gesellschaft. FACE DIABETES – Zahlen und Fakten zu Diabetes mellitus n.d. <https://www.facediabetes.at/zahlen-und-fakten.html> (accessed March 12, 2022).
- [14] Larjava Hannu. Oral wound healing : cell biology and clinical management. John Wiley & Sons; 2012.
- [15] Kemkes-Matthes B, Oehler G, Kujath P, Spannagel U. Blutgerinnung und Thrombose. vol. 3. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001.
- [16] Gutwald R, Gellrich N-C, Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. vol. 3. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag; 2018.
- [17] Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol* 2014;41:S6–22. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12206>.
- [18] Ko KI, Sculean A, Graves DT. Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues. *Translational Research* 2021;236:72–86. <https://doi.org/10.1016/J.TRSL.2021.05.001>.
- [19] Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1969;27:309–18. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(69\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(69)90357-0).
- [20] Huebsch RF, Coleman RD, Frandsen AM, Becks H. The healing process following molar extraction. I. Normal male rats (Long-Evans strain). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1952;5:864–76. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(52\)90316-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(52)90316-2).
- [21] Wang Y, Graves DT. Keratinocyte Function in Normal and Diabetic Wounds and Modulation by FOXO1. *J Diabetes Res* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3714704>.
- [22] Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci* 2010;10:186–91. <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2010.2683>.
- [23] Shen X, Shen X, Li B, Zhu W, Fu Y, Xu R, et al. Abnormal macrophage polarization impedes the healing of diabetes-associated tooth sockets. *Bone* 2021;143. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2020.115618>.

- [24] Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y, Humphreys-Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2000;14:140–5. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00073-8](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00073-8).
- [25] Yamano S, Kuo WP, Sukotjo C. Downregulated gene expression of TGF- β s in diabetic oral wound healing. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2012.08.001>.
- [26] Bhattacharya R, Xu F, Dong G, Li S, Tian C, Ponugoti B, et al. Effect of Bacteria on the Wound Healing Behavior of Oral Epithelial Cells. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0089475>.
- [27] Xu F, Othman B, Lim J, Batres A, Ponugoti B, Zhang C, et al. Foxo1 inhibits diabetic mucosal wound healing but enhances healing of normoglycemic wounds. *Diabetes* 2015;64:243–56. <https://doi.org/10.2337/DB14-0589>.
- [28] Kuehl MN, Rodriguez H, Burkhardt BR, Alman AC. Tumor Necrosis Factor- α , Matrix-Metalloproteinases 8 and 9 Levels in the Saliva Are Associated with Increased Hemoglobin A1c in Type 1 Diabetes Subjects. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0125320>.
- [29] Xiao E, Graves DT. Impact of Diabetes on the Protective Role of FOXO1 in Wound Healing. *J Dent Res* 2015;94:1025–6. <https://doi.org/10.1177/0022034515586353>.
- [30] Zhang S, Song S, Wang S, Duan Y, Zhu W, Song Y. Type 2 diabetes affects postextraction socket healing and influences first-stage implant surgery: A study based on clinical and animal evidence. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21:436–45. <https://doi.org/10.1111/CID.12780>.
- [31] Kido D, Mizutani K, Takeda K, Mikami R, Matsuura T, Iwasaki K, et al. Impact of diabetes on gingival wound healing via oxidative stress. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0189601>.
- [32] Irwin CR, Myrillas TT, Traynor P, Leadbetter N, Cawston TE. The Role of Soluble Interleukin (IL)-6 Receptor in Mediating the effects of IL-6 on Matrix Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Expression by Gingival Fibroblasts. *J Periodontol* 2002;73:741–7. <https://doi.org/10.1902/JOP.2002.73.7.741>.
- [33] Vorobjeva N, Chernyak B. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc)* 2020;85:1178. <https://doi.org/10.1134/S0006297920100065>.

- [34] Retzepe M, Lewis MP, Donos N. Effect of diabetes and metabolic control on de novo bone formation following guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:71–9. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2009.01805.X>.
- [35] Shigeishi H, Ohta K, Takechi M. Risk factors for postoperative complications following oral surgery. *J Appl Oral Sci* 2015;23:419–23. <https://doi.org/10.1590/1678-775720150130>.
- [36] Askar H, Di Gianfilippo R, Ravidá A, Tattan M, Majzoub J, Wang HL. Incidence and severity of postoperative complications following oral, periodontal, and implant surgeries: A retrospective study. *J Periodontol* 2019;90:1270–8. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0658>.
- [37] Barasch A, Safford MM, Litaker MS, Gilbert GH. Risk factors for oral postoperative infection in patients with diabetes. *Spec Care Dentist* 2008;28:159–66. <https://doi.org/10.1111/J.1754-4505.2008.00035.X>.
- [38] Cheung LK, Chow LK, Tsang MH, Tung LK. An evaluation of complications following dental extractions using either sterile or clean gloves. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:550–4. <https://doi.org/10.1054/IJOM.2000.0128>.
- [39] Krishnan B, Prasad GA, Saravanan R, Madhan B, Kadiravan T. Do preoperative glycosylated hemoglobin (HbA1C) and random blood glucose levels predict wound healing complications following exodontia in type 2 diabetes mellitus patients?-a prospective observational study. *Clin Oral Investig* 2021;25:179–85. <https://doi.org/10.1007/S00784-020-03349-7>.
- [40] Power DJ, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in insulin-dependent diabetic patients: a prospective controlled observational study. *Aust Dent J* 2019;64:111–6. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12669>.
- [41] Huang S, Dang H, Huynh W, Sambrook PJ, Goss AN. The healing of dental extraction sockets in patients with Type 2 diabetes on oral hypoglycaemics: a prospective cohort. *Aust Dent J* 2013;58:89–93. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12029>.
- [42] Fragoso Motta AC, Bataglión CAN, Foss-Freitas MC, Foss MC, Komesu MC. Can fasting plasma glucose and glycated hemoglobin levels predict oral complications following invasive dental procedures in patients with type 2 diabetes mellitus? A preliminary case-control study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:427–30. [https://doi.org/10.6061/CLINICS/2013\(03\)RC01](https://doi.org/10.6061/CLINICS/2013(03)RC01).

- [43] Fernandes KS, Glick M, De Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc* 2015;146:592–9. <https://doi.org/10.1016/J.ADAJ.2015.02.014>.
- [44] Aronovich S, Skope LW, Kelly JPW, Kyriakides TC. The relationship of glycemic control to the outcomes of dental extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2955–61. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2010.05.006>.
- [45] Gadicherla S, Smriti K, Roy S, Pentapati KC, Rajan J, Walia A. Comparison of Extraction Socket Healing in Non-Diabetic, Prediabetic, and Type 2 Diabetic Patients. *Clin Cosmet Investig Dent* 2020;12:291–6. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S264196>.
- [46] Sambrook PJ, Goss AN. Contemporary exodontia. *Aust Dent J* 2018;63:11–8. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12586>.
- [47] Abrahamian H, Clodi M, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. Diabetes Mellitus - Leitlinien für die Praxis. Österreichische Diabetes Gesellschaft 2019.
- [48] Jiang X, Zhu Y, Liu Z, Tian Z, Zhu S. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand* 2021;79:9–18. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1761031>.
- [49] Michaeli E, Weinberg I, Nahlieli O. Dental implants in the diabetic patient: systemic and rehabilitative considerations. *Quintessence Int* 2009;40:639–45.
- [50] King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Arch Osteoporos* 2016;11. <https://doi.org/10.1007/S11657-016-0284-1>.
- [51] Marchand F, Raskin A, Dionnes-Hornes A, Barry T, Dubois N, Valéro R, et al. Dental implants and diabetes: conditions for success. *Diabetes Metab* 2012;38:14–9. <https://doi.org/10.1016/J.DIABET.2011.10.002>.
- [52] Oates TW, Galloway P, Alexander P, Green AV, Huynh-Ba G, Feine J, et al. The effects of elevated hemoglobin A(1c) in patients with type 2 diabetes mellitus on dental implants: Survival and stability at one year. *J Am Dent Assoc* 2014;145:1218–26. <https://doi.org/10.14219/JADA.2014.93>.

- [53] Erdogan Ö, Uçar Y, Tatli U, Sert M, Benlidayi ME, Evlice B. A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:1267–75. <https://doi.org/10.1111/CLR.12450>.
- [54] Wiltfang J, Naujokat H, Dommisch H, Will K. Zahnimplantate bei Diabetes - mellitus - S3-Leitlinie 2022.
- [55] Feher B, Lettner S, Heinze G, Karg F, Ulm C, Gruber R, et al. An advanced prediction model for postoperative complications and early implant failure. *Clin Oral Implants Res* 2020;31:928–35. <https://doi.org/10.1111/CLR.13636>.
- [56] De Angelis P, Manicone PF, Gasparini G, De Filippis I, Liguori MG, De Angelis S, et al. The Effect of Controlled Diabetes and Hyperglycemia on Implant Placement with Simultaneous Horizontal Guided Bone Regeneration: A Clinical Retrospective Analysis. *Biomed Res Int* 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9931505>.
- [57] Moraschini V, Barboza ESP, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:1237–45. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2016.05.019>.
- [58] Oates TW, Huynh-Ba G, Vargas A, Alexander P, Feine J. A critical review of diabetes, glycemic control, and dental implant therapy. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:117–27. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2011.02374.X>.
- [59] Signorini L, Inchingolo AD, Santacroce L, Xhajanka E, Altini V, Bordea IR, et al. Efficacy of combined sea salt based oral rinse with xylitol in improving healing process and oral hygiene among diabetic population after oral surgery. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34:1617–22. <https://doi.org/10.23812/20-418-L>.
- [60] Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5:157–65. <https://doi.org/10.1902/ANNALS.2000.5.1.157>.
- [61] Marin S, Popović-Pejičić S, Radošević-Carić B, Trtić N, Tatić Z, Selaković S. Hyaluronic acid treatment outcome on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled split-mouth study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:154–60. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.23061>.

- [62] Mozzati M, Gallesio G, Di Romana S, Bergamasco L, Pol R. Efficacy of plasma-rich growth factor in the healing of postextraction sockets in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:456–62. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2013.10.010>.
- [63] Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:572–82. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>.
- [64] Koray M, Ofloglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, et al. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1399–403. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2014.05.003>.
- [65] Gocmen G, Gonul O, Oktay NS, Yarat A, Goker K. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1033–7. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2015.04.022>.
- [66] Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:263–70. <https://doi.org/10.1067/MOE.2001.114002>.
- [67] Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *Journal of the American Dental Association* 2003;134. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2003.0367>.
- [68] Sykara M, Maniatakos P, Tentolouris A, Karoussis IK, Tentolouris N. The necessity of administering antibiotic prophylaxis to patients with diabetes mellitus prior to oral surgical procedures—a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2022.102621>.
- [69] Bornstein M, Filippi A, Heinzmann J-L, Kühl S, Stadlinger B, Weiss P. Leitlinie Antibiotika in der Oralchirurgie. *Swiss Dental Journal* 2020;130:916–7.
- [70] Masiero S, Alberti A, Corbella S, Francetti L. Chairside Screening for Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Periodontitis. *Int J Dent* 2022;1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/9120115>.
- [71] Estrich CG, Araujo MWB, Lipman RD. Prediabetes and Diabetes Screening in Dental Care Settings: NHANES 2013 to 2016. *JDR Clin Trans Res* 2019;4:76–85. <https://doi.org/10.1177/2380084418798818>.

- [72] Glick M, Greenberg BL. The potential role of dentists in identifying patients' risk of experiencing coronary heart disease events. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1541–6. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2005.0084>.
- [73] Rodgers P, Williams Bennett P, Dennis Frisch MR, Lee Ball W, Paul Chous F, Jeff Gerson F, et al. Working Together to Manage Diabetes: A Guide for Pharmacy, Podiatry, Optometry and Dentistry. National Diabetes Education Program 2014;54.
- [74] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:11–24.
- [75] Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent* 2015;75:175–82. <https://doi.org/10.1111/JPHD.12082>.
- [76] Creanor S, Millward BA, Demaine A, Price L, Smith W, Brown N. Patients' attitudes towards screening for diabetes and other medical conditions in the dental setting. *Br Dent J* 2014;216. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.2013.1247>.
- [77] Su N, Teeuw WJ, Loos BG, Kosho MXF, van der Heijden GJMG. Development and validation of a screening model for diabetes mellitus in patients with periodontitis in dental settings. *Clin Oral Investig* 2020;24. <https://doi.org/10.1007/S00784-020-03281-W>.
- [78] Greenberg BL, Glick M, Julie FH, Kantor ML. Dentists' attitudes toward chairside screening for medical conditions. *J Am Dent Assoc* 2010;141:52–62. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2010.0021>.
- [79] Polak D, Sanui T, Nishimura F, Shapira L. Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontology* 2020;83:46–58. <https://doi.org/10.1111/PRD.12298>.
- [80] Chiu SYH, Lai H, Yen AMF, Fann JCY, Chen LS, Chen HH. Temporal sequence of the bidirectional relationship between hyperglycemia and periodontal disease: a community-based study of 5,885 Taiwanese aged 35-44 years (KCIS No. 32). *Acta Diabetol* 2015;52:123–31. <https://doi.org/10.1007/S00592-014-0612-0>.
- [81] Demmer RT, Kerner W, Holtfreter B, Nauck M, Desvarieux M, Völzke H, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease pro-

- gression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2012;35:2036–42. <https://doi.org/10.2337/DC11-2453>.
- [82] Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA, Genco RJ. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Journal of the American Dental Association* 2018;149:576–88. <https://doi.org/10.1016/J.ADAJ.2018.04.023>.
- [83] Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology* 2018;78:59–97. <https://doi.org/10.1111/PRD.12235>.
- [84] Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2015;86:499–506. <https://doi.org/10.1902/JOP.2014.140364>.
- [85] Borgnakke WS. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dent Clin North Am* 2015;59:885–917. <https://doi.org/10.1016/J.CDEN.2015.06.007>.
- [86] Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 2018;45:167–87. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12837>.
- [87] Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2018;36:14–37. <https://doi.org/10.2337/CD17-0119>.
- [88] Genco RJ, Schifferle RE, Dunford RG, Falkner KL, Hsu WC, Balukjian J. Screening for diabetes mellitus in dental practices: a field trial. *J Am Dent Assoc* 2014;145:57–64. <https://doi.org/10.14219/JADA.2013.7>.
- [89] Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P, Tervahartiala T, Sorsa T, Sakellari D. Prediabetes/diabetes screening strategy at the periodontal clinic. *Clin Exp Dent Res* 2021;7:85–92. <https://doi.org/10.1002/CRE2.338>.
- [90] Otieno FCF, Ng'ang'a L, Kariuki M. Validity of random blood glucose as a predictor of the quality of glycaemic control by glycated haemoglobin in outpatient diabetic patients at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J* 2002;79:491–5. <https://doi.org/10.4314/EAMJ.V79I9.9122>.

- [91] Borrell LN, Kunzel C, Lamster I, Lalla E. Diabetes in the dental office: using NHANES III to estimate the probability of undiagnosed disease. *J Periodontal Res* 2007;42:559–65. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0765.2007.00983.X>.
- [92] Suwattipong M, Thuramonwong T, Tantipoj C, Fuangtharnthip P, Thanakun S, Khovidhunkit W, et al. Comparison of Point-of-Care Testing and Hospital-Based Methods in Screening for Potential Type 2 Diabetes Mellitus and Abnormal Glucose Regulation in a Dental Setting. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18126459>.
- [93] Holm N-CR, Belstrøm D, Østergaard JA, Schou S, Holmstrup P, Grauballe MB. Identification of Individuals With Undiagnosed Diabetes and Pre-Diabetes in a Danish Cohort Attending Dental Treatment. *J Periodontol* 2016;87:395–402. <https://doi.org/10.1902/JOP.2016.150266>.
- [94] AlGhamdi AST, Merdad K, Sonbul H, Bukhari SMN, Elias WY. Dental clinics as potent sources for screening undiagnosed diabetes and prediabetes. *Am J Med Sci* 2013;345:331–4. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0B013E318287C96C>.

9 Anhang

HbA1c-Studie, Version 1.0, 22.09.2022

PatientInnennummer: _____

Case Report Form

Visite 1 - Untersuchungsdatum: _____		
	JA	NEIN
Patient*in entspricht den Einschlusskriterien und es treffen keine Ausschlusskriterien zu. (siehe unten)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einschlusskriterien:		
<ul style="list-style-type: none"> • Patient*in erhält einen der folgenden oralchirurgischen Eingriffe: <ul style="list-style-type: none"> - Endodontische Chirurgie und Zystenoperationen - Retinierte Zahnentfernung und Zahntransplantation - Einfache Implantation - Implantation inkl. Knochenaugmentation - Präimplantologische Knochenaugmentation 	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• ≥ 50 Jahre alt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Keine Allergie gegen Lokalanästhetika (Articain, Mepivacain) und die darin enthaltenen Konservierungsmittel (Natriummetabisulfit, Natriumchlorid)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ausschlusskriterien:		
• Behandlung kann keiner der fünf Behandlungsgruppen zugewiesen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• < 50 Jahre alt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Allergie gegen Lokalanästhetika (Articain, Mepivacain) und deren enthaltene Konservierungsstoffe (Natriummetabisulfit (E 223), Natriumchlorid)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Therapien oder Erkrankungen die den Knochen- oder Weichgewebstoffwechsel beeinflussen (z.B. Bisphosphonattherapie oder lokale Radiatio)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Steroide i.v. oder orale Gabe (bewirken schnellen Blutzucker-Anstieg)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Antiretrovirale Medikation (beeinflusst den HbA1c-Wert)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Bekannte Anämie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
• Nicht-einwilligungsfähige*r Patient*in	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1

	JA	NEIN
Gesundheitsfragebogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dem Eingriff entsprechender Aufklärungsbogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Präoperatives Datenblatt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einverständniserklärung zur Studie mit Datum: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geburtsjahr/Alter des*der Patient*in: _____		
Geschlecht: männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>		
Diagnostizierter Diabetes mellitus ?		
Nein <input type="checkbox"/> Typ I DM <input type="checkbox"/> Typ II DM <input type="checkbox"/> DM-Therapie: _____		
Datum der Operation: _____		
Operateur:		
Facharzt <input type="checkbox"/> Student <input type="checkbox"/> Name: _____		
Art des Eingriffs:		
Endodontische Chirurgie oder Zystenoperationen <input type="checkbox"/>		
Retinierte Zahnentfernung oder Zahntransplantation <input type="checkbox"/>		
Einfache Implantation <input type="checkbox"/>		
Implantation inkl. Knochenaugmentation <input type="checkbox"/>		
Präimplantologische Knochenaugmentation <input type="checkbox"/>		
Wurde eine perioperative Schmerzmedikation (Seractil 400mg 3x1) verschrieben?		
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Wurde eine perioperative Antibiose verschrieben?		
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Wenn ja, welche? Augmentin 1g 2x1 für 5 Tage <input type="checkbox"/> Clindamycin 300mg 3x1 für 5 Tage <input type="checkbox"/>		

.....
(Datum/Unterschrift Investigator)

Visite 2 / OP Tag – Untersuchungs- u. Operationsdatum: _____
<p>Wurde eines der folgenden Medikamente direkt vor dem Eingriff verabreicht?</p> <p>Urbason 40 mg <input type="checkbox"/></p> <p>Seractil 400 mg <input type="checkbox"/></p> <p>Keines <input type="checkbox"/></p>
<p>Präoperative Erhebung des HbA1c- und Blutzuckerwertes:</p> <p>HbA1c-Wert (%): _____</p> <p>Blutzuckerwert (mg/dl): _____</p> <p>Maßnahmen abhängig vom HbA1c-Wert:</p> <p><input type="checkbox"/> 5,7% - 6,4%: Prädiabetes – Patient*in wird über erhöhtes Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln aufgeklärt</p> <p><input type="checkbox"/> ≥ 6,5%: Diabetes mellitus – Patient*in wird über hohe Wahrscheinlichkeit, dass DM besteht, aufgeklärt und die weitere Abklärung wird empfohlen</p> <p><input type="checkbox"/> 7,5% - 9%: Eingriff findet statt, aber Patient*in wird direkt ad. Endokrinologie überwiesen</p> <p><input type="checkbox"/> > 9%: Eingriff muss verschoben werden und kann erst nach Abklärung und Freigabe durch Endokrinologie stattfinden</p>
<p>Wurde der*die Patient*in an die Endokrinologie & Diabetologie überwiesen?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p>
<p>Erfolgte die Ausgabe des VAS-Fragebogens an den*die Patient*in? (S.4-9)</p> <p>Erfolgt <input type="checkbox"/></p> <p>Nicht erfolgt <input type="checkbox"/></p>
<p>Wurde ein Naht-Ex Termin festgelegt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Termin am: _____</p>

.....
 (Datum/Unterschrift Investigator)

VAS-Fragebogen (Tage 0-7)

Eingriff

OP-Datum: _____

Tag 0

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 0 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 0 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 0 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 1

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 1 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 1 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 1 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 2

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 2 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 2 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 2 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 3

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 3 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 3 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 3 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 4

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 4 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 4 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 4 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 5

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 5 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 5 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 5 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 6

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 6 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 6 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 6 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tag 7

Haben Sie zusätzlich zur verschriebenen Medikation Schmerzmittel eingenommen?

Bitte ankreuzen: Ja Nein

Wenn ja, bitte Präparat und Menge angeben: _____

Visuelle Analogskala

Bitte machen Sie einen senkrechten Strich auf der unten angeführten Linie um den Schweregrad Ihrer Blutung/Schwellung/Schmerzen des jeweiligen Tages anzugeben.

Wie stark ist die Blutung heute? (0= keine Blutung; 10 = sehr starke Blutung)

Tag 7 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark ist die Schwellung heute? (0= keine Schwellung; 10 = sehr starke Schwellung)

Tag 7 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Wie stark sind die Schmerzen heute? (0= keine Schmerzen; 10 = sehr starke Schmerzen)

Tag 7 _____
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

.....
(Datum/PatientInnenunterschrift/Unterschrift Investigator)

Visite 3 / 7. PostOP Tag - Untersuchungsdatum: _____	
Wurde der VAS-Fragebogen von dem*der Patient*in abgegeben?	
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Erfolgte die Nahtentfernung planmäßig?	
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sind klinisch Entzündungszeichen nachweisbar?	
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	
Pusentleerung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Sekretentleerung:	<input type="checkbox"/> trüb <input type="checkbox"/> nicht trüb <input type="checkbox"/> Nein
Hämatom:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Schwellung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Wunddehiszenz:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Wurde die verschriebene Medikation planmäßig eingenommen?	
Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/> Es wurde keine Medikation verschrieben <input type="checkbox"/>
Kommentare:	

.....
 (Datum/Unterschrift Investigator)

Studienbeendigungs - /Studienabbruchs - Formular

Datum der Beendigung/des Abbruchs: ____ / ____ / _____
--

Grund für die Beendigung/den Abbruch der Studie (Bitte nur den Hauptgrund ankreuzen. Andere Gründe als die Beendigung der Studie erfordern eine Erklärung.)
<input type="checkbox"/> Beendigung der Studie
<input type="checkbox"/> Verlust des*der Patient*in im Zeitraum der Nachbeobachtung
<input type="checkbox"/> Nicht-einwilligungsfähige*r Patient*in
<input type="checkbox"/> Medizinische Kontraindikation
<input type="checkbox"/> Rücknahme der Einwilligung
<input type="checkbox"/> Tod
<input type="checkbox"/> Andere:

.....
(Datum/Unterschrift Investigator)