

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Prof. Dr. Dr. Gosau

Parodontitis, dentale Plaque und Vorhofflimmern in der Hamburg City Health Study

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julia Struppek

aus Helmstedt

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.03.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Mahir Karakas

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets

Inhaltsverzeichnis

1. Originalversion	4
2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation	17
2.1 Einleitung	17
2.2 Material und Methoden	18
2.3 Ergebnisse	20
2.4 Diskussion	22
3. Literaturverzeichnis	27
4. Zusammenfassung	32
5. Summary	33
6. Erklärung des Eigenanteils	34
7. Danksagung	35
8. Eidesstattliche Erklärung	36

RESEARCH ARTICLE

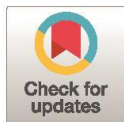
Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study

Julia Struppek¹✉, Renate B. Schnabel^{2,3}✉, Carolin Walther¹, Guido Heydecke¹, Udo Seedorf¹, Ragna Lamprecht¹, Ralf Smeets^{4,5}, Katrin Borof^{1,6}, Tanja Zeller^{2,3}, Thomas Beikler⁷, Christin S. Börschel^{2,3}, Mahir Karakas^{2,3}, Martin Gosau⁴, Ghazal Aarabi¹*

1 Department of Prosthetic Dentistry, Center for Dental and Oral Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **2** Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center, Hamburg, Germany, **3** German Center for Cardiovascular Research (DZHK e.V.) Partner Site Hamburg/Lübeck/Kiel, Munich, Germany, **4** Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **5** Division of "Regenerative Orofacial Medicine", Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **6** Epidemiological Study Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **7** Department of Periodontics, Preventive and Restorative Dentistry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

✉ These authors contributed equally to this work.

* g.aarabi@uke.de



OPEN ACCESS

Citation: Struppek J, Schnabel RB, Walther C, Heydecke G, Seedorf U, Lamprecht R, et al. (2021) Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study. PLoS ONE 16(11): e0259652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652>

Editor: Tomohiko Ai, Ohio State University, UNITED STATES

Received: March 18, 2021

Accepted: October 23, 2021

Published: November 22, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652>

Copyright: © 2021 Struppek et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information files](#).

Abstract

Background/Aim

Atrial fibrillation (AF) is a major health problem and causes heart failure and stroke. Pathophysiological mechanisms indicate a link with oral health including periodontitis (PD), but supporting data are scarce. The aim was to investigate the link between features of oral health and the prevalence of AF.

Methods

This cross-sectional analysis of the Hamburg City Health Study included 5,634 participants with complete data on their PD and AF status. AF was assessed via self-reported questionnaire or medically diagnosed by standard 12-lead resting ECG. The oral health examination included full-mouth measurements of the dental plaque index (PI), the clinical attachment loss (CAL) at 6 sites per tooth, the bleeding on probing (BOP) and the decayed, missing and filled teeth (DMFT) index. Descriptive analyses for all variables stratified by the status of PD were performed. To test for an association between prevalent PD and prevalent AF, multi-variable logistic regression models were used. Mediation analysis was used to test if interleukin-6 (IL-6) and/or C-reactive protein (CRP) mediated the association between PD and AF.

Results

Atrial fibrillation (prevalence: 5.6%) and the severity of PD (prevalence: moderate: 57.7%, severe: 18.9%) increased with age in men and women. Prevalent severe PD, CAL ≥ 3 mm, PI, and BOP were all associated with prevalent AF in unadjusted regression analysis.

Funding: This study was funded in the form of grants by the Else Kröner-Fresenius-Foundation (DE) (Grant No 2017_A166) awarded to GA, and the European Research Council (Horizon 2020) (Grant No 648131 and 847770), the German Center for Cardiovascular Research (DE) (Grant No 81Z1710103), the German Ministry of Research and Education (DE) (Grant No 01ZX1408A), and the European Research Council (Horizon 2020, ERACoSysMed3) (Grant No 031L0239) awarded to RBS.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

However, no association except for PI (odds ratio (OR): 1.22, 95% confidence interval (CI): 1.1–1.35, $p < 0.001$) could be observed after adjusting for age, sex, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), body mass index, diabetes, smoking, and educational level. Participants brushing their teeth at least twice daily had a lower AF prevalence compared with those brushing only once daily. Hs-CRP, IL-6, and the odds of AF increased as a function of PD severity grades in unadjusted analysis. However, neither the DMFT index nor IL-6 or CRP was associated with AF after adjusting for age and sex. Mediation analyses could not provide support for the hypothesis that IL-6 or CRP acted as mediator of the association between prevalent PD and prevalent AF.

Conclusion

The study shows an association between prevalent AF and increased dental plaque levels indicated by a higher PI. In contrast, an association of prevalent PD with prevalent AF after adjustments for several confounders could not be demonstrated. Further studies are necessary to investigate the mechanisms underlying poor oral hygiene and AF as well as the influence of improved oral hygiene on AF onset.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia and one of the biggest health problems with a prevalence of 1–2.5% in Western countries [1, 2]. AF comes along with major complications like stroke and heart failure [3, 4]. Different risk factors such as age, sex, and cardiovascular disease have been established [5]. In recent years, the influence of inflammation on the occurrence of AF has become more evident and previous studies have shown a correlation between systemic inflammation and AF [6, 7]. According to Jalife et al. [8], the structural remodeling of the left atrium plays an important role in the pathophysiology of AF. However, not all signal cascades that trigger structural remodeling have been identified. Elevated levels of inflammatory biomarkers, like C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) [6, 9, 10] were observed in AF patients. Moreover, myocardial biopsies from AF patients showed inflammatory infiltrates in the atrial tissue [11].

A link between oral inflammation and several common diseases such as heart disease, stroke, and diabetes, has been observed [12–14]. Periodontitis (PD), which has a prevalence of 70% in German adults [15], is one of the most common oral disorders. The disease is primarily based on the dysbiosis in the accumulated biofilm [16]. Other co-factors are genetic predisposition (host response), smoking and various general diseases [17]. PD is characterized by a destruction of the supporting tissue of the teeth which causes gum bleeding recessions, and enlarged periodontal pockets resulting in tooth-loss if left untreated [18]. Several studies have confirmed increases of systemic inflammation markers in patients with PD [19, 20] and a reduction of serum inflammatory markers in PD patients after periodontal therapy was observed [21].

According to recently published results from the dental cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), severe PD at baseline was associated with incident AF during follow-up and mediation analysis indicated that AF may mediate the association between PD and stroke [22]. Thus, the aim of the present study was to investigate whether an association between prevalent PD and prevalent AF could be demonstrated in the Hamburg City Health

Study (HCHS), which is a large-scale population-based cohort with comprehensive oral and cardiovascular health data, in order to provide further evidence for a relationship between both diseases.

Materials and methods

Subjects, study design, and setting

The Hamburg City Health Study (HCHS) is an ongoing regional prospective cohort study launched in 2016 and performed by the University Medical Center Hamburg-Eppendorf [23]. The aim of the HCHS is to investigate major chronic diseases like stroke, AF, dementia, and their risk factors with an extensive baseline assessment including clinical examinations and self-reported questionnaires.

This study represents a cross-sectional analysis of data from the first 10,000 participants at baseline recruited between February 2016 and November 2018. The general inclusion criteria were: residence in Greater Hamburg, German language knowledge, aged between 45–74 years, and no abnormal medical history (current alcohol abuse or alcohol dependence, use of drugs or oral steroids, and headache due to severe head injury). Exclusion criteria were participants requiring endocarditis prophylaxis, missing periodontal examination and/or missing data for AF leaving 5,634 individuals for the analysis (see [S1 Fig](#) for a detailed description of the sample).

This investigation was performed in accordance with the Declaration of Helsinki with accepted ethical standards for research practice [24]. The study protocol was approved by the data protection officer of the University Medical Centre of the University of Hamburg-Eppendorf and the local data protection commissioner (reg.-no.: PV5131). All participants signed a written declaration of consent before registering and participating in the study, which was voluntary. The article was written in accordance with recommendations issued by the “The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Initiative” [25].

Assessment of dental variables

All included participants had received a full dental and oral examination (except the third molars). The examination was carried out by trained and certified study nurses, consisting of advanced dentistry students performing their DDS/DMD doctoral thesis work, especially trained dentist’s assistants, and other medical assistants with extensive experience in conducting the examination, which was performed according to a pre-specified SOP under the supervision of a certified dentist. The “study nurses” collected the raw data, such as number of teeth, pocket depths, number of bleeding points on probing etc., which were then used by two certified dentists to establish the diagnosis. In cases of disagreement, consensus was established by consulting a third dentist. Data accuracy was established by training and calibration of the staff, electronic data capture and transfer, longitudinal performance evaluation, and statistical monitoring. The Kappa statistics for the tooth count assessment ranged from 0.96 to 1.00, for untreated dental caries Kappa scores were 0.93 to 1.00. The overall Kappa statistics for identifying more complex traits, such as moderate and severe periodontitis according to the CDC/AAP case definition, ranged between 0.60 and 0.70, which was comparable with similar published results by Dye et al. for NHANES [26]. At the beginning, oral hygiene habits, antibiotic intake and a need for endocarditis prophylaxis were queried. Based on the measurements, a calculation of the decayed, missing and filled teeth (DMFT) index was performed and the plaque index (PI) of Silness-Löe (1964) [27] was assessed.

In order to assess the periodontal health, the probing depth of the gum pocket and the gingival (gum) recession were measured at 6 sites per tooth (mm) with a PCP-12 measuring probe. The clinical attachment loss (CAL) (mm) was calculated based on the measurement of probing depth and gingival recession. Additionally, the bleeding-on-probing (BOP) index (yes/no per tooth, expressed in % of bleeding sites) was measured. The diagnosis of PD and the classification of severity were performed based on the criteria of Eke and Page [28]:

- none/mild periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with attachment loss (AL) ≥ 3 mm, and ≥ 2 interproximal sites with probing depth ≥ 4 mm (not on same tooth) or one site with probing depth ≥ 5 mm
- moderate periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with AL ≥ 4 mm (not on same tooth), or ≥ 2 interproximal sites with probing depth ≥ 5 mm (not on same tooth)
- severe periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with AL ≥ 6 mm (not on same tooth) and ≥ 1 interproximal site with probing depth ≥ 5 mm

Assessment of cardiac variables

Demographic (age and sex) and anamnestic data were collected in advance by means of questionnaires. Based on the participant's medical history and a 12-lead resting ECG, AF was diagnosed (self-reported and medically diagnosed AF). Diagnosis and data were interpreted by two experienced cardiologists and in cases of disagreement reviewed by a third cardiologist.

Assessment of biomarkers

For the biomarker analyses of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and high-sensitivity interleukin-6 (hs-IL-6), venous blood samples were obtained from each participant. Hs-CRP was measured in the central lab of the UKE by routine measurements. The blood sample for IL-6 was frozen temporarily in tubes at -80°C for storage. After thawing, 0.2 ml of plasma was analyzed using the Human IL-6 Quantikine HS ELISA Kit (High Sensitivity) (sensitivity: 0.11 pg/mL assay range: 0.2–10 pg/mL).

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed for all variables stratified by the status of PD. The frequency distributions of the categorical variables and medians including interquartile ranges (IQRs) for continuous variables were calculated. For bivariate analyses, p-values were calculated by the chi-square test for categorical variables and by a Kruskal-Wallis test for continuous variables. In order to test for associations between oral health measures and AF, multivariable logistic regression analyses were used. Three models were constructed: 1) bivariate unadjusted model, 2) adjusted for age and sex, 3) adjusted for several potentially relevant confounders (age, sex, body mass index, diabetes, smoking, educational level, and hs-CRP). Odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (CI) were reported. Values of $p < 0.05$ were considered significant. Statistical analyses were performed with the RStudio Version 1.1.453 for Windows.

Statistical power considerations

Considering a sample size of $n = 5,000$, a prevalence of 25% for severe and of 30% for no or mild PD in older German people [15], a prevalence of AF of 6% [1], and assuming a true

unadjusted odds ratio for exposed subjects relative to unexposed subjects of 1.5, the sample size is sufficient to reject the null hypothesis that this odds ratio equals 1 with a power of 81% (type I error probability: 0.05; statistical model: Continuity-corrected χ^2 statistic).

Results

Baseline characteristics

The baseline characteristics of the cohort are summarized in [Table 1](#) stratified by PD severity. Of participants with none/mild PD, 60.4% were women, 50.7% with moderate PD and 39.1% with severe PD. The severity of PD increased with age (median age in years [IQR]): none/mild PD 59 [52, 66]; moderate periodontitis 63 [55, 69]; severe periodontitis 66 [59, 71]). The prevalence of hypertension (72.5% in severe PD vs. 54.8% in none/mild PD) and of heart failure (2.7% in severe PD vs. 1.6% in none/mild PD) were higher in patients with severe PD compared with none/mild PD. AF was elevated in patients with severe PD (6.9%) in comparison to none/mild PD (4.3%). The proportion of patients affected by myocardial infarction or stroke was highest in the severe PD group. Median levels of inflammatory markers were higher in people with severe PD and the PI, number of teeth loss, and the BOP index increased according to PD severity ([Table 1](#)).

Subgroup results of periodontitis

[Table 2](#) presents baseline characteristics stratified by age and sex. The prevalence of severe PD increased with age in both sexes (8.4% of the 45–54 years and 19.7% of the 65+ aged female participants suffered from severe PD). Male study participants were more often affected by PD than women: the severe PD group included 22.2% of the 55–64-year-old and 29.1% of the 65+ year-old male participants.

Subgroup results of atrial fibrillation

[Fig 1](#) shows an increased prevalence of AF with increasing age in both sexes. The prevalence of AF in the group from 45–54 years was low. In men, 13.2% of the age group 65+ had AF, whereas AF was less prevalent in women of the same age group (8.5%). AF was slightly more prevalent in men aged 55–64 years who suffered from moderate/severe PD.

Interaction between AF and oral hygiene habits, plaque index and periodontitis

Participants aged ≥ 55 years who cleaned their teeth only once a week were more frequently affected by AF in comparison to patients with daily/twice a day cleaning frequencies ([Fig 2](#)).

Multiple logistic regression models

Significant associations of prevalent severe PD, PI, and BOP with prevalent AF were observed in the bivariate unadjusted models. After adjusting for age, sex, hs-CRP, BMI, diabetes, smoking, and educational level, the relationships of AF with severe PD and BOP were no longer significant. In contrast, the PI was significantly associated with AF after these adjustments ($p < 0.001$) ([Table 3](#)). As shown in [Table 4](#), the DMFT index was not associated with AF after adjustment for age and sex.

Table 1. Characteristics of the study population stratified by grades of periodontitis.

	Degree of Periodontitis		
	None/mild N = 1453	Moderate N = 3580	Severe N = 1176
	Median [IQR] or N (%)		
Socio-demographic characteristics			
Sex = Female	878 (60.4)	1814 (50.7)	460 (39.1)
Age	59 [52, 66]	63 [55, 69]	66 [59, 71]
Cardiovascular risk factors			
BMI	25.56 [23.01, 28.67]	26.02 [23.55, 29.01]	26.45 [24.11, 29.65]
Smoking			
Current	235 (16.2)	608 (17.1)	293 (25.1)
Former	625 (43.2)	1581 (44.4)	550 (47)
Never	588 (40.6)	1369 (38.5)	326 (27.9)
Diabetes = Yes	85 (6.2)	242 (7.4)	122 (11.3)
Hypertension = Yes	768 (54.8)	2266 (66.3)	810 (72.5)
Systolic blood pressure	134 [123.5, 146.5]	137.5 [125.5, 150.5]	139.5 [127.5, 153]
Heart parameter			
Heart rate	67.5 [61, 75]	68.5 [62, 76]	68.5 [61.5, 76.5]
LVEF	58.49 [54.58, 62.98]	58.57 [54.56, 62.67]	57.99 [53.45, 62.15]
Heart failure = Yes	23 (1.6)	76 (2.1)	31 (2.7)
Atrial fibrillation = Yes	57 (4.3)	181 (5.5)	75 (6.9)
Myocardial infarction = Yes	31 (2.1)	88 (2.5)	38 (3.3)
Stroke = Yes	27 (1.9)	98 (2.8)	45 (3.9)
hs-CRP	0.1 [0.06, 0.23]	0.11 [0.06, 0.25]	0.13 [0.07, 0.3]
hs-IL-6	1.47 [1.03, 2.08]	1.57 [1.16, 2.23]	1.8 [1.34, 2.69]
Dental parameter			
Cleaning teeth			
Never	3 (0.2)	1 (0)	1 (0.1)
Once per week	1 (0.1)	6 (0.2)	1 (0.1)
Once per day	172 (12.4)	425 (12.5)	160 (14.5)
2x per day	1214 (87.3)	2969 (87.3)	941 (85.3)
DMFT-Index	17 [14, 21]	19 [16, 23]	21 [17, 24.25]
Number of missing teeth	2 [0, 4]	2 [1, 5]	4 [1, 9]
BOP	2.08 [0, 7.14]	8.33 [2.17, 19.23]	21.05 [9.26, 41.67]
Plaque index	0 [0, 10.71]	8.93 [0, 27.78]	22 [5.77, 54.76]

Abbreviations: BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; hs-IL-6, high-sensitivity interleukin-6; DMFT-Index, decayed, missing and filled teeth index; BOP, bleeding on probing

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.t001>

Subgroup analyses in participants with hypertension and participants lacking risk factors

To study the potential association between prevalent PD and AF in low and high risk groups, we performed multivariable regression analyses in participants with a history of hypertension (high risk group, n = 3,844) and a second group without a history of hypertension, stroke, diabetes mellitus, heart failure, myocardial infarction, current smoking, and/or BMI above 35 (low risk group, n = 1,319, 18 cases of AF, prevalence: 1.36%). As shown in [S1 Table](#) no association was observed based on the crude logistic regression model without any adjustments in

Table 2. Periodontal status, plaque index, BOP and AF related to age decades.

	Population						
	Male			Female			
	45-54	55-64	65+	45-54	55-64	65+	
	N = 1046	N = 1577	N = 2269	N = 1227	N = 1745	N = 2136	
	Median [IQR] or N (%)						
Periodontitis							< 0.001
None/mild	199 (29.7)	183 (18)	193 (14.1)	306 (38.9)	311 (28.1)	261 (20.7)	
Moderate	380 (56.6)	610 (59.9)	776 (56.8)	415 (52.7)	650 (58.7)	749 (59.5)	
Severe	92 (13.7)	226 (22.2)	398 (29.1)	66 (8.4)	146 (13.2)	248 (19.7)	
Plaque Index	8.7 [0, 26.92]	10.87 [0, 34]	17.39 [1.85, 46.86]	3.7 [0, 17.86]	4.35 [0, 1.43]	8.33 [0, 6.96]	< 0.001
BOP	7.14 [1.92, 17.35]	8.93 [2, 23.04]	9.26 [2.38, 22]	5.77 [1.79, 17.31]	7.41 [1.85, 9.64]	8.33 [1.98, 20.09]	< 0.001
AF = Yes	10 (1)	62 (4.3)	276 (13.2)	9 (0.8)	42 (2.7)	162 (8.5)	< 0.001

Abbreviations: BOP, bleeding on probing; AF, atrial fibrillation; IQR, interquartile range.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.t002>

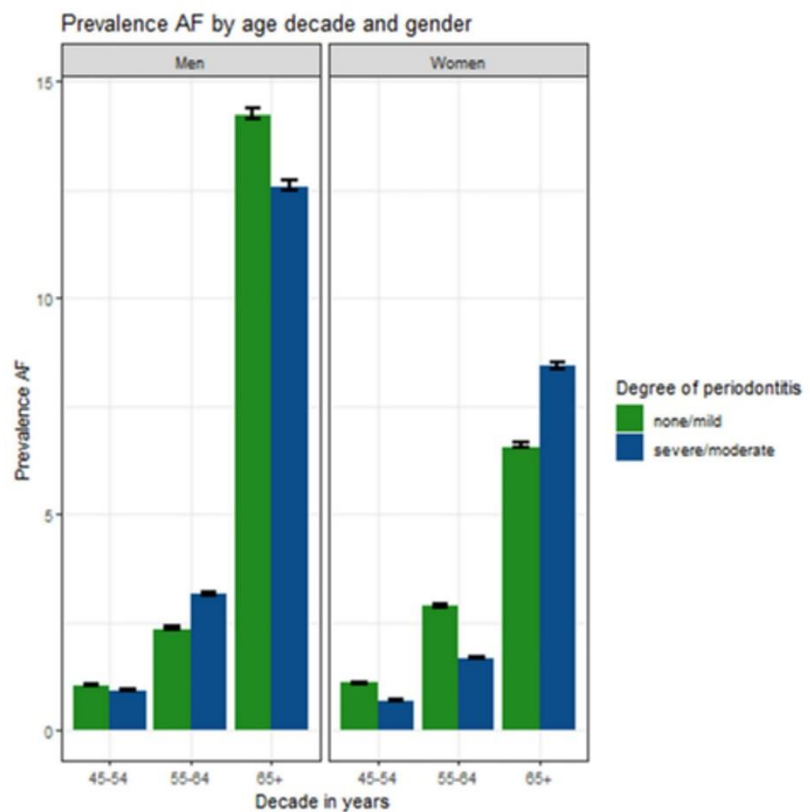


Fig 1. Prevalence of AF (atrial fibrillation) for females and males in different age decades (45-54, 55-64, 65+) classified according to the degrees of periodontitis none/mild and severe/moderate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.g001>

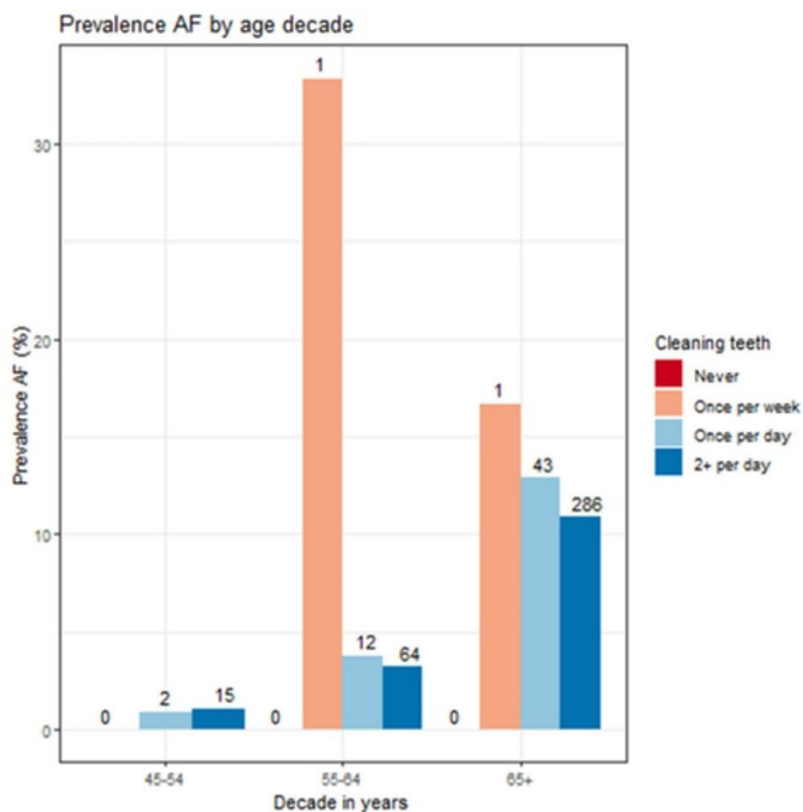


Fig 2. Prevalence of AF (atrial fibrillation) (N, %) for ascending age decades (45–54, 55–64, 65+ years) and different oral hygiene habits. Cleaning frequencies: Never, once per week, once per day, twice per day).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.g002>

the low risk group. The age- and sex adjusted multivariable logistic regression model for the low risk group, which is shown in S2 Table, shows that age was strongly associated with AF, whereas sex was not associated with AF. Similar results were observed in the high risk group except that both, age and sex, were associated with AF (S3 and S4 Tables).

Table 3. Logistic regression models (outcome: AF).

	Periodontal parameters						Periodontitis			
	CAL \geq 3 mm		Plaque index		BOP		Moderate		Severe	
	OR (CI)	p-value	OR (CI)	p-value	OR (CI)	p-value	OR (CI)	p-value	OR (CI)	p-value
Model 1	1.19 (1.07–1.33)	0.002	1.36 (1.25–1.48)	<0.001	1.11 (1.00–1.23)	0.046	1.31 (0.96–1.77)	0.085	1.66 (1.16–2.36)	0.005
Model 2	0.99 (0.88–1.12)	0.91	1.19 (1.09–1.30)	<0.001	1.07 (0.96–1.19)	0.24	0.93 (0.68–1.27)	0.64	0.92 (0.64–1.33)	0.67
Model 3	1.04 (0.91–1.18)	0.58	1.22 (1.10–1.35)	<0.001	1.07 (0.95–1.20)	0.28	0.93 (0.66–1.42)	0.70	0.94 (0.63–1.42)	0.78

Bold: $p < 0.05$. Abbreviations: hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; BMI, body mass index; CAL, clinical attachment loss; BOP, bleeding on probing; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Adjustment: Unadjusted (Model 1), adjusted for age, sex (Model 2) and for age, sex, log (hs-CRP), BMI, diabetes, smoking, and education (Model 3).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.t003>

Table 4. Association between the DMFT index (exposure) and AF (outcome).

Predictors	OR (CI)	p-value
DMFT-index	1.00 (0.98–1.02)	0.854
Age	2.54 (2.25–2.88)	<0.001
Sex (women)	0.63 (0.52–0.76)	<0.001

Bold: $p < 0.05$. Abbreviations: DMFT, decayed-missing-filled-teeth; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652.t004>

Mediation analyses for CRP and IL-6

CRP, IL-6, and the odds of AF increased as a function of PD severity grades in unadjusted analysis (S5 Table). However, the estimates for the average causal mediation effects (ACME) observed for IL-6 and hs-CRP were not significant (S6 Table). The average direct effect (ADE) reached the level of significance for hs-CRP ($p = 0.046$) but was very small and negative.

Discussion

The cross-sectional data of the population-based cohort study shows associations between several measures of oral health, such as CAL, PI, severe PD, and BOP, and prevalent AF. All but PI lost statistical significance after adjustment for common confounders. The findings thus indicate that the observed associations of oral health parameters with prevalent AF are largely explained by sociodemographic, particularly age and sex, in this sample. This is also supported by the subgroup analyses on hypertensive participants and on participants lacking risk factors. The crude logistic regression model without any adjustments resulted in p-values clearly above 0.05, suggesting that an association between PD and AF was unlikely. However, it should be noted that due to the low prevalence of AF, the power to detect an association in the subgroup analyses may have been insufficient.

The findings are in agreement with results from a cross-sectional study on Danish octogenarians published by Holm-Pedersen et al. who observed an association between root caries and cardiac arrhythmias, but found no association between PD and AF [29]. Conversely, Im et al. observed a higher incidence of arrhythmias including AF in the PD group of a much smaller prospective study [30]. The median age of the non-PD group was below our median age and above in the PD group. Recently published results from the dental cohort of the ARIC study demonstrated that severe PD at baseline was associated with incident AF during follow-up in subjects without AF at baseline. In addition, mediation analysis indicated that AF may mediate the association between PD and stroke [22]. Mean follow-up for AF was over 17 years and Cox proportional hazards models adjusted for AF risk factors were used. The ARIC observations relate to a prospective analysis of AF incidences occurring during a long follow-up period in subjects without AF at baseline, whereas our observations relate to a cross-sectional analysis of the prevalences of PD and AF at baseline with no follow-up data yet available. Since PD and AF strongly correlate with age [15, 31], these divergent results may likely be explained by the differences of the study designs, differing impact of confounders, and/or different age ranges of the study samples.

We relied on a combination of self-reporting and ECG recordings to diagnose AF because paroxysmal and some persistent forms of AF are difficult to detect by a single ECG examination in an epidemiological study. Therefore, we included also the medical history to identify such cases. People are usually aware of their diagnosis and about 1/4 of participants who reported a history of AF could actually be verified by ECG. In contrast, only 0.4% of those who reported no history of AF presented with AF according to the ECG. This shows that verifiable

cases were highly enriched in the self-reporting group. Nevertheless, it cannot be excluded that including the self-reported cases may have led to some miss-classification. On the other hand, some cases of paroxysmal or persistent AF would have been missed, if we had decided to not consider the reports. Another limitation relates to the relatively low power of the subgroup analyses, which have therefore to be interpreted prudently.

Our data show a significant association between plaque accumulation and prevalent AF that is independent of age, sex, hs-CRP, BMI, smoking, diabetes, and educational status. This supports the hypothesis that dental plaque and the associated acute inflammatory response may have an impact on the development of AF, stronger than the BOP or PD as defined by clinical attachment loss. Various studies have already shown possible links between acute and/or chronic inflammation and AF (reviewed in ref. [32]). Higher systemic pro-inflammatory activity due to oral inflammation reflected by plaque burden may promote atrial remodeling and trigger AF. A potential contribution of *Porphyronomas gingivalis*, which is one of the key periodontitis-associated bacteria, to the risk of AF has been proposed [33]. *P. gingivalis* and its virulence factors as well as inflammatory mediators could be involved in cardiac remodeling. In our study, CRP, IL-6, and the odds of AF increased as a function of PD severity grades in non-adjusted analysis. Thus, our data do not exclude that the inflammatory markers play a role in the mechanism of AF. The statistical models show that neither the DMFT nor IL-6 or CRP is associated with AF after adjusting for age and sex, whereas aging and male sex are strongly associated with prevalent AF. It is known that the plasma concentrations of CRP and IL-6 are higher in healthy individuals aged over 65 years compared to younger people [34] and that healthy women have higher CRP levels than healthy men [35]. On the other hand, aging and sex are linked to a vast number of additional effects. Therefore, an investigation of the causal relationship between dental plaque accumulation and AF is beyond the scope of the study.

That oral hygiene may play a role in the prevention of AF is supported by the recent ARIC data [22] and by studies published by Chen et al. and Chang et al. who showed that the removal of biofilms by dental scaling or improving oral hygiene habits could reduce the risk of AF [36, 37].

In conclusion, this study shows an association between dental plaque accumulation and AF which was independent of the tested confounders. Further studies are necessary to investigate the relationship between oral inflammation and AF as well as the impact of improved oral hygiene on the prevention of AF.

Supporting information

S1 Fig. Sampling chart. 9,087 ECGs, 9,895 medical histories, and 6,209 full-mouth periodontal examinations were evaluated for the study. Included were 5,634 participants with complete PD and AF classification data. The AF prevalence was 5.6% in the subgroup with complete data compared to 5.7% in the subgroup with AF data. Of 169 AF cases, which were identified by ECG, 129 cases (75%) had a positive medical history of AF. (PDF)

S1 Table. Association between periodontitis and atrial fibrillation in low risk subjects: Crude logistic regression model. The potential association between PD and AF was studied in a low risk group. Participants with a history of hypertension, stroke, diabetes mellitus, heart failure, myocardial infarction, current smoking, and/or BMI above 35 (N = 4,890) were excluded. This resulted in 1,319 subjects, which included 18 cases of AF (AF prevalence: 1.36%). Shown are the results of the crude logistic regression model without any adjustments. (DOCX)

S2 Table. Association between periodontitis and atrial fibrillation in low risk subjects: Multivariable logistic regression model. Age was strongly associated with AF, which corresponded with the results shown in the main paper for the whole sample of 5,634 participants. In contrast, sex was not associated with AF, which differed from the results obtained for the whole sample, in which women had lower odds of AF than men.
(DOCX)

S3 Table. Arterial hypertension and periodontitis severity grades. In order to examine the association between PD and AF in a high risk group, subgroup analysis in participants with hypertension was performed. As shown in the Table, 3,844 participants had hypertension and the fraction of participants with severe PD was higher in hypertensive compared with normotensive participants.
(DOCX)

S4 Table. Association between periodontitis and atrial fibrillation in hypertensive subjects: Multivariable logistic regression model. The Table shows the age- and sex adjusted multivariable logistic regression model for the high risk group. Age and sex were strongly associated with AF, which corresponded with the results shown in the main paper for the whole sample of 5,634 participants. However, no association between severe or moderate PD and AF could be observed.
(DOCX)

S5 Table. CRP and IL-6 plasma concentrations according to periodontitis grades. CRP, IL-6, and the odds of AF increased as a function of PD severity grades in non-adjusted analysis.
(DOCX)

S6 Table. Mediation analysis for IL-6 and CRP. Exposure: Periodontitis, outcome: Atrial fibrillation.
(DOCX)

Author Contributions

Conceptualization: Udo Seedorf, Ralf Smeets, Ghazal Aarabi.

Data curation: Julia Struppek, Renate B. Schnabel, Ragna Lamprecht, Christin S. Börschel.

Formal analysis: Katrin Borof.

Funding acquisition: Renate B. Schnabel, Guido Heydecke, Udo Seedorf, Ghazal Aarabi.

Methodology: Renate B. Schnabel, Carolin Walther, Udo Seedorf, Katrin Borof, Tanja Zeller, Thomas Beikler, Mahir Karakas, Martin Gosau, Ghazal Aarabi.

Supervision: Guido Heydecke, Udo Seedorf, Tanja Zeller, Ghazal Aarabi.

Validation: Christin S. Börschel, Mahir Karakas, Ghazal Aarabi.

Writing – original draft: Julia Struppek.

Writing – review & editing: Renate B. Schnabel, Carolin Walther, Guido Heydecke, Udo Seedorf, Ragna Lamprecht, Ralf Smeets, Katrin Borof, Tanja Zeller, Thomas Beikler, Mahir Karakas, Martin Gosau, Ghazal Aarabi.

References

1. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012; 109(16):293–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0293> PMID: 22577476; PubMed Central PMCID: PMC3349225.

2. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation research*. 2020; 127(1):4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340> PMID: 32716709; PubMed Central PMCID: PMC7577553.
3. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation research*. 2017; 120(9):1501–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732> PMID: 28450367; PubMed Central PMCID: PMC5500874.
4. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(14):1555–66. <https://doi.org/10.1177/2047487317715769> PMID: 28617620; PubMed Central PMCID: PMC5598874.
5. Bedford JP, Harford M, Petrinic T, Young JD, Watkinson PJ. Risk factors for new-onset atrial fibrillation on the general adult ICU: A systematic review. *Journal of critical care*. 2019; 53:169–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.015> PMID: 31247516.
6. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60(22):2263–70. Epub 2012/12/01. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063> PMID: 23194937.
7. Harada M, Van Wagener DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015; 79(3):495–502. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138> PMID: 25746525; PubMed Central PMCID: PMC4457364.
8. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25(6):475–84. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.015> PMID: 25661032; PubMed Central PMCID: PMC5658790.
9. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European heart journal*. 2013; 34(20):1475–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs024> PMID: 23386711.
10. Vilchez JA, Roldan V, Hernandez-Romero D, Valdes M, Lip GY, Marin F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *International journal of clinical practice*. 2014; 68(4):434–43. Epub 2014/01/01. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12304> PMID: 24372915.
11. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96(4):1180–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1180> PMID: 9286947
12. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4):547–58. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547> PMID: 11023956; PubMed Central PMCID: PMC88948.
13. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*. 2020; 47(3):268–88. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189> PMID: 32011025; PubMed Central PMCID: PMC7027895.
14. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *The journal of evidence-based dental practice*. 2012; 12(3 Suppl):20–8. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70006-4](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70006-4) PMID: 23040337.
15. Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *Journal of clinical periodontology*. 2010; 37(3):211–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01517.x> PMID: 20070861.
16. Shaikh HFM, Patil SH, Pangam TS, Rathod KV. Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018; 22(2):101–6. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_385_17 PMID: 29769762; PubMed Central PMCID: PMC5939015.
17. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *Int J Dent*. 2014; 2014:182513. <https://doi.org/10.1155/2014/182513> PMID: 24963294; PubMed Central PMCID: PMC4055151.
18. Kinane DF, Berglundh. Pathogenesis of Periodontitis. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 1. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 405 - 19.
19. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2005; 76(11 Suppl):2106–15. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2106> PMID: 16277583.
20. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(9):1532–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53468.x> PMID: 16137283.

21. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of dental research*. 2004; 83(2):156–60. <https://doi.org/10.1177/154405910408300214> PMID: 14742655.
22. Sen S, Redd K, Trivedi T, Moss K, Alonso A, Soliman EZ, et al. Periodontal Disease, Atrial Fibrillation and Stroke. *Am Heart J*. 2021; 235:36–43. Epub 2021/01/24. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.01.009> PMID: 33503409.
23. Jagodzinski A, Johansen C, Koch-Gromus U, Aarabi G, Adam G, Anders S, et al. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *European journal of epidemiology*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00577-4> PMID: 31705407
24. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20):2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053> PMID: 24141714.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(4):344–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008> PMID: 18313558.
26. Dye BA, Afful J, Thornton-Evans G, Iafolla T. Overview and quality assurance for the oral health component of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011–2014. *BMC Oral Health*. 2019; 19(1):95. Epub 20190529. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0777-6> PMID: 31142316; PubMed Central PMCID: PMC6542072.
27. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22:121–35. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968> PMID: 14158464.
28. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*. 2012; 83(12):1449–54. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664> PMID: 22420873.
29. Holm-Pedersen P, Avlund K, Morse DE, Stoltze K, Katz RV, Viitanen M, et al. Dental caries, periodontal disease, and cardiac arrhythmias in community-dwelling older persons aged 80 and older: is there a link? *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(3):430–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53160.x> PMID: 15743285.
30. Im SI, Heo J, Kim BJ, Cho KI, Kim HS, Heo JH, et al. Impact of periodontitis as representative of chronic inflammation on long-term clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018; 5(1): e000708. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000708> PMID: 29713482; PubMed Central PMCID: PMC5922561.
31. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:213–20. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385> PMID: 24966695; PubMed Central PMCID: PMC4064952.
32. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm*. 2018; 34(4):394–401. <https://doi.org/10.1002/joa3.12077> PMID: 30167010; PubMed Central PMCID: PMC6111477.
33. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K, Deguchi K, Masugata H, Muraio K, et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012; 34(5–6):385–92. <https://doi.org/10.1159/000343659> PMID: 23207319.
34. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(3):249–54. Epub 2015/08/18. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0357-7> PMID: 26283530; PubMed Central PMCID: PMC4863028.
35. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(3):464–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.051> PMID: 16053959.
36. Chen SJ, Liu CJ, Chao TF, Wang KL, Chen TJ, Chou P, et al. Dental scaling and atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *International journal of cardiology*. 2013; 168(3):2300–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.192> PMID: 23453452.
37. Chang Y, Woo HG, Park J, Lee JS, Song TJ. Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 2047487319886018. <https://doi.org/10.1177/2047487319886018> PMID: 31786965.

2. Zusammenfassende Darstellung der Publikation

Die vorliegende Promotionspublikation liefert eine zusammenfassende Darstellung und Erklärung der veröffentlichten Studie „*Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study*“ die am 22.11.2021 in PLOS ONE veröffentlicht wurde.

2.1 Einleitung

Vorhofflimmern, mit einer Prävalenz von 1-2,5 % in den westlichen Ländern (Schnabel et al. 2012, Kornej et al. 2020), zählt zu den häufigsten Gesundheitsproblemen und geht mit schweren Komplikationen wie z.B. Schlaganfall und Herzinsuffizienz einher (Staerk et al. 2017, Ruddox et al. 2017). Aufgrund der alternden Bevölkerung und somit steigenden Prävalenz des Vorhofflimmerns, erhält die Prävention der Erkrankung und der damit verbundene notwendige Überblick über mögliche Risikofaktoren einen immer höheren Stellenwert. Neben den identifizierten Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Erkrankungen (Bedford et al. 2019), zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen systemischen Entzündungen und Vorhofflimmern ab (Harada et al. 2015, Korantzopoulos et al. 2018, Nso et al. 2021, Ihara and Sasano 2022). Zum einen zeigten sich bei Patient:innen mit Vorhofflimmern erhöhte Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) (Guo et al. 2012, Vilchez et al. 2014, Zhou and Dudley 2020) und zum anderen wurden in Myokardbiopsien entzündliche Infiltrate gefunden (Frustaci et al. 1997, Mitrofanova et al. 2016). Beteiligte Mechanismen am Vorhofflimmern sind elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen (Staerk et al. 2017, Jalife and Kaur 2015). Dazu zählen unter anderem Ionenkanalveränderungen, Fibrose und Änderungen in der Calciumhämostasie (Schotten et al. 2011). Im Rahmen von Entzündungen spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern Signalwege um TNF- α , Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B) und NLR family pyrin domain containing (NLRP3) Inflammasom eine tragende Rolle, die unter anderem zu der o.g. Fibrose und veränderten Ionenkanälen führen (Scott et al. 2019, Vonderlin et al. 2019, Zhou and Dudley 2020).

Eine mögliche Ursache für systemische Entzündungen stellen orale Entzündungen, wie Parodontitis, dar (Hajishengallis 2015, Cecoro et al. 2020). In früheren Studien

wurde bereits der Zusammenhang zwischen oralen Entzündungen und kardialen bzw. kardiovaskulären Erkrankungen (Kholy et al. 2015), wie eine oral ausgelöste Endokarditis (Del Giudice et al. 2021), oder der Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose (Almeida et al. 2018) bestätigt. Ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen konnte zudem im Consensus Report von 2020 bereits bestätigt werden (Sanz et al. 2020). Die Parodontitis beruht in erster Linie auf einer Dysbiose im oralen Biofilm (Shaikh et al. 2018). Mit einer Prävalenz von 64,6 % (moderate und schwere Form) bei jüngeren Senioren (65- bis 74-Jährige) gehört die Parodontitis in Deutschland zu einer der häufigsten oralen Erkrankungen (Jordan et al. 2016). Untersuchungen zeigten erhöhte systemische Entzündungsmarker bei Patient:innen mit Parodontitis (Loos 2005) und eine Reduktion von systemischen Entzündungsmarkern nach einer Parodontitistherapie (D'Aiuto et al. 2004).

Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern ist begrenzt und nicht einheitlich (Holm-Pedersen et al. 2005, Yu et al. 2010, Hosomi et al. 2012, Chen et al. 2013, Chen et al. 2016, Kasperska-Zajac et al. 2016, Aoyama et al. 2017, Aarabi et al. 2018, Im et al. 2018, Sanz et al. 2020, Hassan et al. 2021, Miyauchi et al. 2021, Sen et al. 2021, Leelapatana and Limpuangthip 2022, Tashiro et al. 2022, Miyauchi et al. 2023, Zhang et al. 2023).

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob in der Hamburg City Health Study (HCHS) ein Zusammenhang zwischen Merkmalen der Mundgesundheit, darunter Parodontitis und Vorhofflimmern besteht.

2.2 Material und Methoden

Studiendesign

Eingebettet in die Hamburg City Health Study wurden in der Querschnittsstudie Baselinedaten zum Zusammenhang zwischen Messgrößen der Mundgesundheit und Vorhofflimmern analysiert. 10000 Teilnehmer:innen wurden zwischen Februar 2016 und November 2018 rekrutiert. Nach Anwendung der Einschlusskriterien (Wohnsitz im Großraum Hamburg, deutsche Sprachkenntnisse, Alter zwischen 45 und 74 Jahren und keine auffällige medizinische Vorgeschichte (aktueller Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit, Verwendung von Drogen oder oralen Steroiden und Kopfschmerzen aufgrund einer schweren Kopfverletzung)) und Ausschlusskriterien

(notwendige Endokarditisprophylaxe, fehlende Daten der Parodontaluntersuchung / Daten zum Vorhofflimmern) wurden 5634 Personen in die Analyse einbezogen.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) zu ethischen Standards für die Forschungspraxis durchgeführt. Bezüglich des Datenschutzes lag eine Genehmigung des Datenschutzbeauftragten vor (lokaler Datenschutzbeauftragter Reg.-Nr.: PV5131).

Erhebung der Variablen

Umfassende Daten zur Anamnese und weiteren Risikofaktoren wurden mittels Fragebögen erfasst.

Im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung wurde der Index für kariöse, fehlende und gefüllte Zähne (DMFT), der Plaqueindex (PI) von Silness und Loe (Silness and Loe 1964), die Taschensondierungstiefen und die Rezessionen erhoben und der Blutungsindex (BOP) erfasst. Im Rahmen der Parodontitisdiagnostik wurden mittels PCP-12 Sonde die Taschensondierungstiefen und Rezessionen in mm erhoben und daraus der klinische Attachmentverlust in mm ermittelt. Die Diagnose der Parodontitis und die Einstufung des Schweregrads erfolgten anhand der Kriterien von Eke und Page (Eke et al. 2012) .

Vorhofflimmern wurde auf der Grundlage der Krankengeschichte der Teilnehmer:innen (selbst berichtetes Vorhofflimmern im Fragebogen) und durch ein 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm diagnostiziert (ärztlich diagnostiziertes Vorhofflimmern).

Für die Biomarkeranalysen wurden von sämtlichen Teilnehmer:innen venöse Blutproben entnommen und das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) und das hochsensitive Interleukin-6 (hs-IL-6) bestimmt.

Statistische Analysen

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden deskriptive Analysen stratifiziert nach dem Schweregrad der Parodontitis durchgeführt. Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Merkmalen der Mundgesundheit, darunter Parodontitis und Vorhofflimmern besteht, wurden multivariable logistische Regressionsmodelle (1) bivariates unadjustiertes Modell, 2) adjustiert für Alter und Geschlecht, 3) adjustiert für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetes mellitus, Rauchen, Bildungsniveau und hs-CRP) durchgeführt. Zudem wurden Meditationsanalysen

durchgeführt. Es wurden Odds Ratios (OR) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (CI) angegeben. Werte von $p < 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

2.3 Ergebnisse

Baseline

Die Proband:innen, bei denen eine vollständige zahnärztliche Untersuchung vorlag, setzen sich folgendermaßen zusammen: 1453 der Proband:innen hatten keine/leichte Parodontitis (60,4 % Frauen), 3580 hatten eine moderate Parodontitis (50,7 % Frauen) und 1176 hatten eine schwere Parodontitis (39,1 % Frauen). Der Schweregrad der Parodontitis nahm mit dem Alter zu (medianes Alter in Jahren [Interquartilsabstand (IQR)]): keine/leichte Parodontitis 59 [52, 66]; moderate Parodontitis 63 [55, 69]; schwere Parodontitis 66 [59, 71]). Die Prävalenz von Bluthochdruck (72,5 % bei schwerer Parodontitis gegenüber 54,8 % bei keiner/leichter Parodontitis) und Herzinsuffizienz (2,7 % bei schwerer Parodontitis gegenüber 1,6 % bei keiner/leichte Parodontitis) war bei Proband:innen mit schwerer Parodontitis höher als bei keiner/leichter Parodontitis. Vorhofflimmern war bei Proband:innen mit schwerer Parodontitis (6,9 %) im Vergleich zu Proband:innen mit keiner/leichter Parodontitis (4,3 %) erhöht. Der Anteil der Proband:innen, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, war in der Gruppe mit schwerer Parodontitis am höchsten. Die Medianwerte der Entzündungsmarker hs-CRP und hs-IL-6 waren bei Teilnehmer:innen mit schwerer Parodontitis am höchsten im Vergleich zu moderater und keiner/leichter Parodontitis. Die Anzahl der fehlenden Zähne war in der Gruppe mit schwerer Parodontitis am höchsten. Der PI und der BOP Index nahmen mit dem Schweregrad der Parodontitis zu.

Ergebnisse der Untergruppen bei Parodontitis

Die Analysen zeigten, dass die Prävalenz der schweren Parodontitis mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern zunahm (8,4 % der 45- bis 54-jährigen und 19,7 % der ≥ 65 -jährigen weiblichen Teilnehmerinnen und 13,7 % der 45- bis 54-jährigen und 29,1 % der ≥ 65 -jährigen männlichen Teilnehmer).

Insgesamt zeigte sich, dass männliche Studienteilnehmer häufiger an schwerer Parodontitis erkrankt waren als weibliche Studienteilnehmerinnen (13,7 % der 45- bis 54-jährigen, 22,2 % der 55- bis 64-jährigen und 29,1 % der ≥ 65 -jährigen männlichen

Teilnehmer vs. 8,4 % der 45- bis 54-jährigen, 13,2 % der 55- bis 64-jährigen und 19,7 % der ≥ 65 -jährigen weiblichen Teilnehmerinnen).

Ergebnisse der Untergruppen für Vorhofflimmern

Die Analysen zeigten, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern anstieg. Bei den Männern in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre hatten 13,2 % Vorhofflimmern, während Vorhofflimmern bei den Frauen der gleichen Altersgruppe weniger häufig vorkam (8,5 %). Vorhofflimmern trat etwas häufiger bei Männern im Alter von 55-64 Jahren auf, die an moderater und schwerer Parodontitis litten.

Wechselwirkung zwischen Mundhygienegewohnheiten, Plaqueindex, Parodontitis und Vorhofflimmern

Teilnehmer:innen im Alter von ≥ 55 Jahren, die ihre Zähne nur einmal pro Woche putzten, waren im Vergleich zu Teilnehmer:innen mit täglicher / zweimal täglicher Putzfrequenz häufiger an Vorhofflimmern erkrankt.

Modelle mit multiplen logistischen Regressionsanalysen

In bivariaten, unadjustierten Regressionsmodellen wurden signifikante Zusammenhänge zwischen schwerer Parodontitis, PI, BOP Index und Vorhofflimmern bestätigt. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, hs-CRP, BMI, Diabetes mellitus, Rauchen und Bildungsniveau waren die Zusammenhänge zwischen schwerer Parodontitis, BOP und Vorhofflimmern nicht mehr signifikant. Der DMFT-Index war nach Adjustierung für Alter und Geschlecht nicht mit Vorhofflimmern assoziiert. Im Gegensatz dazu konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen PI und Vorhofflimmern weiterhin nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, hs-CRP, BMI, Diabetes mellitus, Rauchen und Bildungsniveau beobachtet werden ($p < 0,001$).

Subgruppenanalysen bei Teilnehmer:innen mit Risikofaktor Hypertonus vs. ohne Risikofaktoren

Um den potentiellen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern in Niedrig- und Hochrisikogruppen zu untersuchen, wurde eine multivariable Regressionsanalyse bei Teilnehmer:innen mit Hypertonus in der Vorgeschichte (Hochrisikogruppe, $n = 3844$) und einer zweiten Gruppe ohne Hypertonus,

Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, aktuelles Rauchen und/oder BMI über 35 (Niedrigrisikogruppe, n = 1319, 18 Fälle von Vorhofflimmern, Prävalenz: 1,36 %) in der Vorgeschichte durchgeführt. In der Gruppe mit niedrigem Risiko wurde im unadjustierten Modell kein Zusammenhang festgestellt. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigte die Gruppe mit niedrigem Risiko, dass das Alter stark mit Vorhofflimmern assoziiert war, während das Geschlecht nicht mit Vorhofflimmern assoziiert war. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Hochrisikogruppe beobachtet, mit der Ausnahme, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht mit Vorhofflimmern assoziiert waren.

Mediationsanalysen für hs-CRP und hs-IL-6

Die Werte der Biomarker hs-CRP und hs-IL-6 und die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern stiegen im unadjustierten Modell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Parodontitis an. Die Schätzungen für die durchschnittlichen kausalen Mediationseffekte, die für hs-IL-6 und hs-CRP beobachtet wurden, waren jedoch nicht signifikant. Der durchschnittliche direkte Effekt erreichte das Signifikanzniveau für hs-CRP ($p = 0,046$), war aber sehr klein und negativ.

2.4 Diskussion

Die unadjustierten Rohdaten der Querschnittstudie zeigten Zusammenhänge zwischen Messgrößen der Mundgesundheit, wie CAL, PI, schwere Parodontitis, BOP und Vorhofflimmern. Nach Adjustierung für relevante Confounder verloren mit Ausnahme vom PI alle Werte ihre statistische Signifikanz. Somit konnte nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen Plaqueindex und Vorhofflimmern bestätigt werden.

Auch eine Subgruppenanalyse für Teilnehmer:innen mit Hypertonus und ohne Risikofaktoren zeigte aufgrund von p-Werten von deutlich über 0,05, dass ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern unwahrscheinlich ist. Es ist jedoch anzumerken, dass aufgrund der geringen Prävalenz von Vorhofflimmern die Aussagekraft zum Nachweis eines Zusammenhangs in den Untergruppenanalysen möglicherweise nicht ausreichend war.

Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass die beobachteten Assoziationen zwischen Parametern der Mundgesundheit und der Prävalenz von Vorhofflimmern in

dieser Stichprobe weitgehend durch soziodemografische Faktoren, insbesondere Alter und Geschlecht, erklärt werden. Dies wird auch durch die Subgruppenanalysen für Teilnehmer:innen mit Bluthochdruck und für Teilnehmer:innen ohne Risikofaktoren bestätigt. Hohes Alter wurde als Risikofaktor für Vorhofflimmern bereits bestätigt (Staerk et al. 2017). Obwohl das männliche Geschlecht nach dem Risikomodell nach Alonso et al. keinen unabhängigen Risikofaktor mehr darstellt (Alonso et al. 2013), zeigte sich in diversen Studien eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern bei Männern, welches durch die Statur und geschlechtsspezifische Risikofaktoren zu erklären ist (Staerk et al. 2017).

Die Studienergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer Querschnittsstudie an dänischen Achtzigjährigen überein, die von Holm-Pedersen et al. veröffentlicht wurde, die einen Zusammenhang zwischen Wurzelkaries und Herzrhythmusstörungen feststellten, aber keinen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern fanden (Holm-Pedersen et al. 2005). Im Vergleich dazu, beobachteten Im et al. eine höhere Inzidenz von Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern in der Parodontitis-Gruppe (Im et al. 2018). Jedoch ist anzumerken, dass das mediane Alter der Nicht-Parodontitis-Gruppe unter dem entsprechenden medianen Alter der hier vorliegenden Studie lag und das der Parodontitis-Gruppe darüber. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse aus der zahnmedizinischen Kohorte der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie zeigten, dass eine schwere Parodontitis bei Studienbeginn mit dem Auftreten von Vorhofflimmern während der Nachbeobachtungszeit verbunden war. Darüber hinaus wies die Mediationsanalyse darauf hin, dass Vorhofflimmern den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Schlaganfall vermitteln kann (Sen et al. 2021). Tashiro et al. beschrieb einen Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten von atrialen Arrhythmien nach Katheterablation und Parodontitis (Tashiro et al. 2022).

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich durch die Unterschiede in den Studiendesigns, dem unterschiedlichen Einfluss von Störfaktoren und unterschiedliche Altersgruppen der Studienstichproben erklären.

In Bezug auf die methodische Bewertung ist anzumerken, dass die Diagnose von Vorhofflimmern auf eine Kombination aus Selbstauskünften und Elektrokardiogramm (EKG)-Aufzeichnungen (ärztlich diagnostiziertes Vorhofflimmern) gestützt war, da paroxysmale und einige persistierende Formen von Vorhofflimmern in einer epidemiologischen Studie durch eine einzige EKG-Untersuchung nur schwer zu

erkennen sind. Die betroffenen Patient:innen sind sich in der Regel ihrer Diagnose bewusst. Es zeigte sich, dass bei etwa $\frac{1}{4}$ der Teilnehmer:innen, die ein Vorhofflimmern in der Anamnese angaben, dies tatsächlich durch ein EKG verifiziert werden konnte. Im Gegensatz dazu hatten nur 0,4 % derjenigen, die angaben, kein Vorhofflimmern zu haben, laut EKG ein Vorhofflimmern. Dies zeigt, dass nachweisbare Fälle in der Gruppe der Selbstauskünfte stark vertreten waren. Es ist trotz dessen nicht auszuschließen, dass die Einbeziehung der selbstberichteten Fälle zu einer leichten Fehlklassifizierung geführt hat. Andererseits wären einige Fälle von paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern falsch ausgeschlossen worden, wenn Patientenangaben unberücksichtigt geblieben wären. Für die Diagnostik von Parodontalerkrankungen wurde sich an der Klassifikation nach Eke und Page orientiert, der in epidemiologischen Studien als Goldstandard gilt (Holtfreter et al. 2015). Es ist zu beachten, dass eine Diagnosestellung nach der aktuellen internationalen Klassifikation der parodontalen Erkrankungen von 2018 nicht erfolgte (Caton et al. 2018, Tonetti et al. 2018). Dies ist begründet in den nicht zur Verfügung stehenden Parametern wie Röntgenbefunde und die fehlende Erfassung parodontalspezifischer Risikofaktoren.

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Plaqueakkumulation und Vorhofflimmern, der unabhängig von Alter, Geschlecht, hs-CRP, BMI, Rauchen, Diabetes mellitus und Bildungsstatus ist. Dies stützt die Hypothese, dass dentale Plaque und die damit verbundene akute Entzündungsreaktion oder eventuell die direkte Einwirkung von Bakterien einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung von Vorhofflimmern haben könnten als Parodontitis. Zudem zeigten Untersuchungen, dass die Parodontitis eine multifaktorielle Erkrankung ist und dass die reine Plaquehypothese nicht ausreicht, um die Ätiologie der Erkrankung zu erklären.

Vermutet wird, dass eine systemische pro-inflammatorische Aktivität aufgrund einer vorliegenden oralen Entzündung, die sich in der Plaquebelastung widerspiegelt, durch unterschiedliche Signalkaskaden Vorhofflimmern begünstigt oder auslöst. Bereits mögliche Zusammenhänge zwischen akuter und/oder chronischer Entzündung und Vorhofflimmern konnten bestätigt werden (Korantzopoulos et al. 2018).

Ein Zusammenhang zwischen oralpathogenen Bakterien und kardiovaskulären Erkrankungen wurde mehrfach bestätigt (Leishman et al. 2010, Han and Wang 2013, Fiorillo et al. 2019). Proben aus kardialen Geweben zeigten typische oralpathogene

Bakterien wie *Streptococcus mutans* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Nakano et al. 2009). Miyauchi et al. beschrieb einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und einer atrialen Fibrose (Miyauchi et al. 2023). Ein möglicher Beitrag von *Porphyronomas gingivalis*, einem der wichtigsten parodontalpathogenen Bakterien, zum Vorhofflimmern-Risiko wurde bereits beschrieben (Hosomi et al. 2012). Zugrundeliegende Mechanismen des bakteriellen Einflusses auf kardiale Gewebe müssen noch erforscht werden, jedoch gibt eine Tierstudie, die ein kardiales Remodelling durch den Einfluss von *P. gingivalis* zeigt, erste Anhaltspunkte (Sato et al. 2017). In der HCHS stiegen hs-CRP, hs-IL-6 und die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung im nicht adjustierten Modell an. Somit schließen die vorliegenden Daten nicht aus, dass Entzündungsmarker eine Rolle bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielen. Studien zeigten bereits erhöhte entzündliche Biomarker, darunter CRP, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, monocyte chemoattractant protein-1, NLRP3 Inflammasom im Zusammenhang mit Vorhofflimmern (Zhou and Dudley 2020). Einige Signalwege, die den Einfluss von Entzündungen auf die Entstehung von Vorhofflimmern zeigen, wurden bereits beschrieben, jedoch sind nicht alle Signalkaskaden identifiziert. Im Rahmen der HCHS wurden nur das hs-CRP und hs-IL-6 bestimmt. TNF- α und NLRP3 Inflammasom, deren Einfluss auf die Entstehung von Vorhofflimmern bestätigt ist, wurden nicht erfasst.

Die statistischen Analysen zeigen jedoch, dass weder hs-IL-6 oder hs-CRP mit Vorhofflimmern assoziiert sind, wenn man Alter und Geschlecht berücksichtigt, während Alter und männliches Geschlecht stark mit dem Auftreten von Vorhofflimmern verbunden sind. Es ist bekannt, dass die Plasmakonzentrationen von CRP und IL-6 bei Personen im Alter von über 65 Jahren höher sind als bei jüngeren Menschen (Wyczalkowska-Tomasik et al. 2016) und dass Frauen höhere CRP-Werte aufweisen als Männer (Khera et al. 2005). Andererseits gehen Alterung und Geschlecht mit einer Vielzahl zusätzlicher Effekte einher.

Eine Untersuchung des kausalen Zusammenhangs zwischen Plaqueakkumulation und Vorhofflimmern wäre für die Studie zu umfangreich gewesen. Die Ergebnisse zeigen, dass Teilnehmer:innen im Alter von ≥ 55 Jahren, die ihre Zähne nur einmal pro Woche putzten, im Vergleich zu Teilnehmer:innen mit täglicher / zweimal täglicher Putzfrequenz häufiger an Vorhofflimmern erkrankt waren. Leelapatana et al. beschrieb in seinem Review den positiven Einfluss der verbesserten Mundhygiene und empfiehlt

diese als Präventionsmechanismus (Leelapatana and Limpuangthip 2022). Dass die Mundhygiene bei der Vorbeugung von Vorhofflimmern eine Rolle spielen kann, wird durch die jüngsten ARIC-Daten (Sen et al. 2021) und durch Studien von Chen et al. und Chang et al. gestützt, die gezeigt haben, dass die Entfernung von Biofilmen durch Zahnsteinentfernung oder die Verbesserung der Mundhygienegewohnheiten das Risiko von Vorhofflimmern verringern kann (Chen et al. 2013, Chang et al. 2019). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie einen Zusammenhang zwischen Plaqueakkumulation und Vorhofflimmern zeigt, der unabhängig von den getesteten Confoundern war. Weitere Studien sind erforderlich, um den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Plaque, oraler Entzündung und Vorhofflimmern sowie die Auswirkungen einer verbesserten Mundhygiene auf die Prävalenz von Vorhofflimmern zu untersuchen.

3. Literaturverzeichnis

- AARABI, G., SCHNABEL, R. B., HEYDECKE, G. & SEEDORF, U. 2018. Potential Impact of Oral Inflammations on Cardiac Functions and Atrial Fibrillation. *Biomolecules*, 8.
- ALMEIDA, A., FAGUNDES, N. C. F., MAIA, L. C. & LIMA, R. R. 2018. Is there an Association Between Periodontitis and Atherosclerosis in Adults? A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol*, 16, 569-582.
- ALONSO, A., KRIJTHE, B. P., ASPELUND, T., STEPAS, K. A., PENCINA, M. J., MOSER, C. B., SINNER, M. F., SOTOODEHNIA, N., FONTES, J. D., JANSSENS, A. C., KRONMAL, R. A., MAGNANI, J. W., WITTEMAN, J. C., CHAMBERLAIN, A. M., LUBITZ, S. A., SCHNABEL, R. B., AGARWAL, S. K., MCMANUS, D. D., ELLINOR, P. T., LARSON, M. G., BURKE, G. L., LAUNER, L. J., HOFMAN, A., LEVY, D., GOTTDIENER, J. S., KAAB, S., COUPER, D., HARRIS, T. B., SOLIMAN, E. Z., STRICKER, B. H., GUDNASON, V., HECKBERT, S. R. & BENJAMIN, E. J. 2013. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*, 2, e000102.
- AOYAMA, N., SUZUKI, J. I., KOBAYASHI, N., HANATANI, T., ASHIGAKI, N., YOSHIDA, A., SHIHEIDO, Y., SATO, H., KUMAGAI, H., IKEDA, Y., AKAZAWA, H., KOMURO, I., MINABE, M., IZUMI, Y. & ISOBE, M. 2017. Detrimental effects of specific Periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to Bradyarrhythmia. *BMC Cardiovasc Disord*, 17, 267.
- BEDFORD, J. P., HARFORD, M., PETRINIC, T., YOUNG, J. D. & WATKINSON, P. J. 2019. Risk factors for new-onset atrial fibrillation on the general adult ICU: A systematic review. *J Crit Care*, 53, 169-175.
- CATON, J. G., ARMITAGE, G., BERGLUNDH, T., CHAPPLE, I. L. C., JEPSEN, S., KORNMAN, K. S., MEALEY, B. L., PAPAPANOU, P. N., SANZ, M. & TONETTI, M. S. 2018. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S1-S8.
- CECORO, G., ANNUNZIATA, M., IUORIO, M. T., NASTRI, L. & GUIDA, L. 2020. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*, 56.
- CHANG, Y., WOO, H. G., PARK, J., LEE, J. S. & SONG, T. J. 2019. Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol*, 2047487319886018.
- CHEN, D. Y., LIN, C. H., CHEN, Y. M. & CHEN, H. H. 2016. Risk of Atrial Fibrillation or Flutter Associated with Periodontitis: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. *PLoS One*, 11, e0165601.
- CHEN, S. J., LIU, C. J., CHAO, T. F., WANG, K. L., CHEN, T. J., CHOU, P., WANG, F. D., LIN, S. J. & CHIANG, C. E. 2013. Dental scaling and atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol*, 168, 2300-3.
- D'AIUTO, F., PARKAR, M., ANDREOU, G., SUVAN, J., BRETT, P. M., READY, D. & TONETTI, M. S. 2004. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*, 83, 156-60.

- DEL GIUDICE, C., VAIA, E., LICCARDO, D., MARZANO, F., VALLETTA, A., SPAGNUOLO, G., FERRARA, N., RENGO, C., CANNAVO, A. & RENGO, G. 2021. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. *Microorganisms*, 9.
- EKE, P. I., PAGE, R. C., WEI, L., THORNTON-EVANS, G. & GENCO, R. J. 2012. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*, 83, 1449-54.
- FIORILLO, L., CERVINO, G., LAINO, L., D'AMICO, C., MAUCERI, R., TOZUM, T. F., GAETA, M. & CICCUI, M. 2019. Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*, 7.
- FRUSTACI, A., CHIMENTI, C., BELLOCCI, F., MORGANTE, E., RUSSO, M. A. & MASERI, A. 1997. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 96, 1180-4.
- GUO, Y., LIP, G. Y. & APOSTOLAKIS, S. 2012. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 60, 2263-70.
- HAJISHENGALLIS, G. 2015. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15, 30-44.
- HAN, Y. W. & WANG, X. 2013. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res*, 92, 485-91.
- HARADA, M., VAN WAGONER, D. R. & NATTEL, S. 2015. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*, 79, 495-502.
- HASSAN, A., LIP, G. Y. H. & HARRIS, R. V. 2021. Atrial fibrillation and cardiac arrhythmia associated with acute dental infection: A systematic literature review and case report. *Int J Clin Pract*, 75, e13875.
- HOLM-PEDERSEN, P., AVLUND, K., MORSE, D. E., STOLTZE, K., KATZ, R. V., VIITANEN, M. & WINBLAD, B. 2005. Dental caries, periodontal disease, and cardiac arrhythmias in community-dwelling older persons aged 80 and older: is there a link? *J Am Geriatr Soc*, 53, 430-7.
- HOLTFRETER, B., ALBANDAR, J. M., DIETRICH, T., DYE, B. A., EATON, K. A., EKE, P. I., PAPAPANOU, P. N., KOCHER, T. & JOINT, E. U. U. S. A. P. E. W. G. 2015. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*, 42, 407-12.
- HOSOMI, N., AOKI, S., MATSUO, K., DEGUCHI, K., MASUGATA, H., MURAO, K., ICHIHARA, N., OHYAMA, H., DOBASHI, H., NEZU, T., OHTSUKI, T., YASUDA, O., SOEJIMA, H., OGAWA, H., IZUMI, Y., KOHNO, M., TANAKA, J. & MATSUMOTO, M. 2012. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 34, 385-92.
- IHARA, K. & SASANO, T. 2022. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Physiol*, 13, 862164.
- IM, S. I., HEO, J., KIM, B. J., CHO, K. I., KIM, H. S., HEO, J. H. & HWANG, J. Y. 2018. Impact of periodontitis as representative of chronic inflammation on long-term clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Open Heart*, 5, e000708.
- JALIFE, J. & KAUR, K. 2015. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*, 25, 475-84.
- JORDAN, A. R., MICHEELIS, W., CHOLMAKOW-BODECHTEL, C., FÜßL-GRÜNIG, E., GEYER, S., HERTRAMPF, K., HOFFMANN, T., HOLTFRETER, B., JORDAN, A. R., KOCHER, T., MICHEELIS, W., NITSCHKE, I., NOFFZ, S., SCHARF, L., SCHIFFNER, U., SCHÜTZHOLD, S., STARK, H. & ZIMMER, S. 2016. *Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) Köln*, Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV.

- KASPERSKA-ZAJAC, A., GRZANKA, A., KOWALCZYK, J., WYSZYNSKA-CHLAP, M., LISOWSKA, G., KASPERSKI, J., JARZAB, J., MISIOLEK, M. & KALARUS, Z. 2016. Refractory chronic spontaneous urticaria and permanent atrial fibrillation associated with dental infection: Mere coincidence or something more to it? *Int J Immunopathol Pharmacol*, 29, 112-20.
- KHERA, A., MCGUIRE, D. K., MURPHY, S. A., STANEK, H. G., DAS, S. R., VONGPATANASIN, W., WIANS, F. H., JR., GRUNDY, S. M. & DE LEMOS, J. A. 2005. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 46, 464-9.
- KHOLY, K. E., GENCO, R. J. & VAN DYKE, T. E. 2015. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*, 26, 315-21.
- KORANTZOPOULOS, P., LETSAS, K. P., TSE, G., FRAGAKIS, N., GOUDIS, C. A. & LIU, T. 2018. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm*, 34, 394-401.
- KORNEJ, J., BORSCHEL, C. S., BENJAMIN, E. J. & SCHNABEL, R. B. 2020. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*, 127, 4-20.
- LEELAPATANA, P. & LIMPUANGTHIP, N. 2022. Association between oral health and atrial fibrillation: A systematic review. *Heliyon*, 8, e09161.
- LEISHMAN, S. J., DO, H. L. & FORD, P. J. 2010. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*, 2.
- LOOS, B. G. 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, 76, 2106-15.
- MITROFANOVA, L. B., ORSHANSKAYA, V., HO, S. Y. & PLATONOV, P. G. 2016. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*, 18, iv156-iv162.
- MIYAUCHI, S., NISHI, H., OUHARA, K., TOKUYAMA, T., OKUBO, Y., OKAMURA, S., MIYAMOTO, S., OGURI, N., UOTANI, Y., TAKASAKI, T., KATAYAMA, K., FURUSHO, H., MIYAUCHI, M., TAKAHASHI, S., HIYAMA, T. & NAKANO, Y. 2023. Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages. *JACC Clin Electrophysiol*, 9, 43-53.
- MIYAUCHI, S., TOKUYAMA, T., SHINTANI, T., NISHI, H., HAMAMOTO, Y., OUHARA, K., FURUSHO, H., MIYAUCHI, M., KOMATSUZAWA, H. & NAKANO, Y. 2021. Periodontitis and the outcome of atrial fibrillation ablation: *Porphyromonas gingivalis* is related to atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 32, 1240-1250.
- NAKANO, K., NEMOTO, H., NOMURA, R., INABA, H., YOSHIOKA, H., TANIGUCHI, K., AMANO, A. & OOSHIMA, T. 2009. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*, 24, 64-8.
- NSO, N., BOOKANI, K. R., METZL, M. & RADPARVAR, F. 2021. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *J Arrhythm*, 37, 1-10.
- RUDDOX, V., SANDVEN, I., MUNKHAUGEN, J., SKATTEBU, J., EDVARDBSEN, T. & OTTERSTAD, J. E. 2017. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 24, 1555-1566.
- SANZ, M., MARCO DEL CASTILLO, A., JEPSEN, S., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., D'AIUTO, F., BOUCHARD, P., CHAPPLE, I., DIETRICH, T., GOTSMAN, I., GRAZIANI, F., HERRERA, D., LOOS, B., MADIANOS, P., MICHEL, J. B.,

- PEREL, P., PIESKE, B., SHAPIRA, L., SHECHTER, M., TONETTI, M., VLACHOPOULOS, C. & WIMMER, G. 2020. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*, 47, 268-288.
- SATO, H., SUZUKI, J. I., AOYAMA, N., WATANABE, R., KANEKO, M., SHIHEIDO, Y., YOSHIDA, A., WAKAYAMA, K., KUMAGAI, H., IKEDA, Y., AKAZAWA, H., KOMURO, I., ISOBE, M. & IZUMI, Y. 2017. A Periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* deteriorates Isoproterenol-Induced myocardial remodeling in mice. *Hypertens Res*, 40, 35-40.
- SCHNABEL, R. B., WILDE, S., WILD, P. S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 293-9.
- SCHOTTEN, U., VERHEULE, S., KIRCHHOF, P. & GOETTE, A. 2011. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 91, 265-325.
- SCOTT, L., JR., LI, N. & DOBREV, D. 2019. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 287, 195-200.
- SEN, S., REDD, K., TRIVEDI, T., MOSS, K., ALONSO, A., SOLIMAN, E. Z., MAGNANI, J. W., CHEN, L. Y., GOTTESMAN, R. F., ROSAMOND, W., BECK, J. & OFFENBACHER, S. 2021. Periodontal Disease, Atrial Fibrillation and Stroke. *Am Heart J*, 235, 36-43.
- SHAIKH, H. F. M., PATIL, S. H., PANGAM, T. S. & RATHOD, K. V. 2018. Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview. *J Indian Soc Periodontol*, 22, 101-106.
- SILNESS, J. & LOE, H. 1964. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22, 121-35.
- STAERK, L., SHERER, J. A., KO, D., BENJAMIN, E. J. & HELM, R. H. 2017. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*, 120, 1501-1517.
- TASHIRO, A., YONETSU, T., AOYAMA, N., SHIHEIDO-WATANABE, Y., NIIDA, T., MIYAZAKI, S., MAEJIMA, Y., GOYA, M., ISOBE, M., IWATA, T. & SASANO, T. 2022. Periodontitis was associated with worse clinical outcomes after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*, 9, 1061243.
- TONETTI, M. S., GREENWELL, H. & KORNMAN, K. S. 2018. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S159-S172.
- VILCHEZ, J. A., ROLDAN, V., HERNANDEZ-ROMERO, D., VALDES, M., LIP, G. Y. & MARIN, F. 2014. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *Int J Clin Pract*, 68, 434-43.
- VONDERLIN, N., SIEBERMAIR, J., KAYA, E., KOHLER, M., RASSAF, T. & WAKILI, R. 2019. Critical inflammatory mechanisms underlying arrhythmias. *Herz*, 44, 121-129.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310, 2191-4.
- WYCZALKOWSKA-TOMASIK, A., CZARKOWSKA-PACZEK, B., ZIELENKIEWICZ, M. & PACZEK, L. 2016. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 64, 249-54.

- YU, G., YU, Y., LI, Y. N. & SHU, R. 2010. Effect of periodontitis on susceptibility to atrial fibrillation in an animal model. *J Electrocardiol*, 43, 359-66.
- ZHANG, Z., CHEN, F., GAO, X., XIAO, B., LIU, F. & LU, J. 2023. Effects of Oral Inflammatory Diseases and Oral Hygiene on Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*, 2023, 1750981.
- ZHOU, X. & DUDLEY, S. C., JR. 2020. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*, 7, 62.

4. Zusammenfassung

Pathophysiologische Mechanismen deuten auf einen Zusammenhang zwischen entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle, einschließlich Parodontitis und Vorhofflimmern hin. Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Messgrößen der Mundgesundheit und Vorhofflimmern zu untersuchen.

Diese Querschnittsanalyse der Hamburg City Health Study umfasste 5634 Teilnehmer:innen. Die Untersuchung der Mundgesundheit umfasste die Erfassung des Index für kariöse, fehlende und gefüllte Zähne, des Plaqueindex (PI), des klinischen Attachmentverlusts (CAL) an sechs Stellen pro Zahn und des Blutungsindex (BOP). Die Diagnose des Vorhofflimmerns erfolgte mittels Selbstauskunft durch einen Fragebogen oder ärztlich diagnostiziert mittels 12-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramm. Die Diagnose der Parodontitis erfolgte anhand der Kriterien von Eke und Page. Die statistische Analyse umfasste deskriptive Analysen und multivariable logistische Regressionsmodelle und Mediationsanalysen.

Unsere Daten zeigten, dass schwere Parodontitis, $CAL \geq 3$ mm, der PI und der BOP in der unadjustierten Regressionsanalyse mit Vorhofflimmern assoziiert war. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Body-Mass-Index, Diabetes, Rauchen und Bildungsniveau konnte jedoch außer für PI (Odds Ratio (OR): 1,22, 95% Konfidenzintervall (CI): 1,1-1,35, $p < 0,001$) kein Zusammenhang festgestellt werden. Teilnehmer:innen im Alter von ≥ 55 Jahren, die ihre Zähne nur einmal pro Woche putzten, waren im Vergleich zu Teilnehmer:innen mit täglicher / zweimal täglicher Putzfrequenz häufiger an Vorhofflimmern erkrankt. Hs-CRP, hochsensitives Interleukin-6 (hs-IL-6) und die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern stiegen in der unadjustierten Analyse in Abhängigkeit vom Schweregrad der Parodontitis. Mediationsanalysen konnten die Hypothese nicht unterstützen, dass hs-IL-6 oder hs-CRP als Vermittler des Zusammenhangs zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern fungierten.

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen oraler Plaqueakkumulation und Vorhofflimmern. Im Gegensatz dazu konnte ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Vorhofflimmern nach Adjustierung für relevante Confounder nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien sind erforderlich, um Mechanismen zu untersuchen, die einer Assoziation zwischen schlechter Mundhygiene und Vorhofflimmern zugrunde liegen, sowie den Einfluss einer verbesserten Mundhygiene auf das Auftreten von Vorhofflimmern zeigen.

5. Summary

Pathophysiological mechanisms suggest an association between inflammatory processes in the oral cavity, including periodontitis and atrial fibrillation. The aim of this study was to investigate the association between measures of oral health and atrial fibrillation.

This cross-sectional analysis of the Hamburg City Health Study included 5634 participants. Oral health examination included recording of the index of decayed, missing, and filled teeth, plaque index (PI), clinical attachment loss (CAL) at six sites per tooth, and bleeding on probing (BOP) index. Atrial fibrillation was diagnosed by self-report through a questionnaire or medically diagnosed by 12-lead resting electrocardiogram. The diagnosis of periodontitis was based on the criteria of Eke and Page. Statistical analysis included descriptive analysis and multivariable logistic regression models and mediation analysis.

Our data showed that severe periodontitis, $CAL \geq 3$ mm, the PI, and the BOP were associated with atrial fibrillation in the unadjusted regression analysis. However, after adjusting for age, gender, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), body mass index, diabetes, smoking, and education level, no association was detected except for PI (odds ratio (OR): 1.22, 95% confidence interval (CI): 1.1-1.35, $p < 0.001$). Participants aged ≥ 55 years who cleaned their teeth only once a week were more frequently affected by atrial fibrillation in comparison to patients with daily / twice a day cleaning frequencies. Hs-CRP, high-sensitivity Interleukin-6 (hs-IL-6), and the odds of atrial fibrillation increased as a function of periodontitis severity in the unadjusted analysis. Mediation analyses failed to support the hypothesis that hs-IL-6 or hs-CRP acted as mediators of the association between periodontitis and atrial fibrillation.

Our data show a significant association between oral plaque accumulation and atrial fibrillation. In contrast, an association between periodontitis and atrial fibrillation was not demonstrated after adjustment for relevant confounders. Further studies are needed to investigate the mechanisms underlying an association between poor oral hygiene and atrial fibrillation, as well as the impact of improved oral hygiene on the occurrence of atrial fibrillation.

6. Erklärung des Eigenanteils

An der Publikation „Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study“, die als Grundlage meiner Promotion dient, waren Mitarbeiter:innen aus unterschiedlichen Instituten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf beteiligt.

Meine Beteiligung an der Studie umfasste alle Studienabschnitte von der Entwicklung der Fragestellung über die Datenerfassung bis zur Verfassung des Manuskriptes. Zu Beginn entwickelte ich in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets und meiner Betreuerin PD Dr. Ghazal Aarabi die Fragestellung der Promotion. Zur Vorbereitung auf die Datenerfassung im Rahmen der Hamburg City Health Studie unterstützte ich PD Dr. Ghazal Aarabi und Prof. Dr. Daniel Reißmann bei der Erstellung und Prüfung der Fragebögen und Datenerfassungsbögen. Die Datenerfassung in der Pilotphase erfolgte durch weitere Doktorand:innen und durch mich. Zudem erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Ghazal Aarabi und Dr. Tom Thoma die Schulung und praktische Anleitung der Studienassistent:innen während der Datenerfassung in der Hauptphase.

Die Datenanalyse und statistische Auswertung wurde von Katrin Borof durchgeführt, die ich dabei unterstützte.

Die Verfassung des Manuskriptes erfolgte größtenteils eigenverantwortlich und wurde mit Hilfe von PD Dr. Ghazal Aarabi und Prof. Dr. Udo Seedorf finalisiert. Kritik und Verbesserungsvorschläge der Koautoren wurden berücksichtigt und umgesetzt. Das Manuskript wurde nach Zustimmung aller Koautoren bei PLOS ONE eingereicht.

7. Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets für die Möglichkeit zur Erstellung der Promotion und Hilfestellung bei der Erstellung der Publikationspromotion bedanken.

Mein weiterer besonderer Dank gilt PD Dr. Ghazal Aarabi für die engagierte Betreuung meiner Doktorarbeit und die umfassende Unterstützung bei allen Abschnitten der Promotion.

Prof. Dr. Udo Seedorf danke ich für die vielen guten Ratschläge und die konstruktive Kritik beim Verfassen des Manuskriptes.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Katrin Borof für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Prof. Dr. Renate Bonin-Schabel und Dr. Carolin Walther danke ich für die fachliche Unterstützung und konstruktive Kritik.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeiter:innen der HCHS bedanken, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Mein weiterer besonderer Dank gilt meiner Kollegin Ragna Lamprecht für die vielen guten Ratschläge.

Ein großer Dank gilt meiner Familie für die Ermöglichung des Studiums und der stetigen persönlichen, wie auch fachlichen Unterstützung.

8. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: