Aus dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie II – Molekulare Zellbiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktorin: Prof. Dr. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

Parodontitis und Atherosklerose: Gibt es einen pathophysiologischen Zusammenhang? – Eine Literaturübersicht –

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Wiebke Houcken
aus Marburg a. d. Lahn

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 17.07.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. U. Beisiegel
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. U. Schiffner
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. H. Gulbins

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Seite

Inhaltsverzeichnis I
1 Einleitung 1
1.1 Atherosklerose 1
1.1.1 Morphologie und Pathologie der Atherosklerose 1
1.1.1.1 Morphologie der Atherosklerose 2
1.1.1.2 Pathologie der Atherosklerose 6
1.1.2 Risikofaktoren 11
1.2 Parodontitis 19
1.2.1 Anatomie 19
1.2.2 Klassifikation 21
1.2.3 Pathogenese 22
1.2.4 Risikofaktoren 30
2 Fragestellung 34
3 Methoden 35
2.1 Datenauswertung 36
2.2 Studientypen 36
2.2.1 Kohortenstudie 37
2.2.2 Fall-Kontroll-Studie 38
2.2.3 Querschnittstudien 40
2.2.4 Kontrollierte klinische Studien 40
2.2.5 Interventionsstudie 41
2.3 Vergleich der Studientypen 41
2.4 Statistische Auswertung 42
3 Studien 45
3.1 Klinische Studien zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Veränderungen und Erkrankungen 46
3.1.1 Kohortenstudien 46
3.1.1.1 National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) und National Health Epidemiologic Followup Study (NHEFS) 46

3.1.1.2 Physician`s Health Studie I (PHS) und Health Professionals Follow-up Study (HPFS) 53
3.1.1.3 Normative Aging Study (NAS) und Veterans Administration Dental Longitudinal Study (DLS) 59
3.1.2 Fall-Kontroll-Studien 63
3.1.2.1 Studien, mit mehr männlichen Teilnehmern 63
3.1.2.2 Studien mit nur weiblichen Teilnehmern 70
3.1.2.3 Fall-Kontroll-Studie mit einem Querschnittstudienaufbau 72
3.1.3 Querschnittstudien 76
3.1.3.1 Studien, die 45- bis 75-Jährige untersuchen 76
3.1.3.2 Studie, die die Relationen zwischen dem oralen Gesundheitszustand und systemischen Erkrankungen bei älteren Personen untersucht 80
3.2 Experimentelle Studien zu dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Veränderungen 83
3.2.1 Einfluss von parodontal-pathogenen Bakterien auf die Schaumzellbildung 83
3.2.2 Einfluss verschiedener parodontal-pathogener Bakterien auf Gefäßendothelzellen 86
3.3 Klinische Studien zu dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem C-reaktiven Protein 90
3.3.1 Vergleich der CRP-Werte bei parodontal gesunden und stark erkrankten Personen 90
3.3.2 Zusammenhang von CRP und Haptoglobin bei Parodontitispatienten 92
3.3.3 Parodontaler Zustand bei AMI-Patienten und deren CRP-Werte 94
3.3.4 Kann eine Parodontitistherapie die CRP-Werte verringern? 97
3.3.5 Risikofaktoren CRP, Il-6, TNF, -1-Antitrypsin bei Parodontitispatienten 100
3.4 Übergreifende Studien, die verschiedene Aspekte gleichzeitig betrachten 103
3.4.1 Zusammenhang zwischen parodontalen Pathogenen und der Schlaganfallhäufigkeit 103

3.4.2 Verteilung parodontaler Bakterien im Plasma und in atheromatöser Plaque 104
3.4.3 Veränderungen des Gefäßendothels in Kombination mit dem CRP-Spiegel bei Parodontitispatienten 111
3.4.4 Dentale Untersuchung und Blutuntersuchung auf Il-1 und TNF-α 114
3.4.5 Atherosklerosemarker bei Parodontitispatienten 116
4 Diskussion 118
5 Zusammenfassung 123
6 Literaturverzeichnis 130
7 Anhang 143
7.1 Studienergebnisse 143
7.2 Abkürzungsverzeichnis 144
7.3 Danksagung 146
7.4 Tabellarischer Lebenslauf 147
7.5 Eidesstattliche Versicherung 148

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose

Die WHO-Definition für Atherosklerose lautet: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ *(Böcker W et al; 2001)*.

Die atherosklerotischen Veränderungen der großen Gefäße können verschiedene klinische Erkrankungen verursachen, insbesondere koronare Herzkrankheiten (KHK), periphere Verschlusskrankheit (PVK) der unteren Extremitäten und zerebrovaskuläre Krankheiten (ZVK). Diese Folgen der Atherosklerose sind in den westlichen Industrienationen sowohl in Altersgruppen bis als auch über 65 Jahre die primäre Todesursache *(Sans S et al.; 1997)*. An erster Stelle der Todesursachen stehen in Deutschland bei Personen im mittleren Lebensalter (35 bis 65 Jahre) mit einer Mortalitätsrate von über 30 % die Herz-Kreislauf-Krankheiten, gefolgt von den Krebskrankheiten, während ihr Anteil bei den Kohorten mit höherem Lebensalter sogar auf über 50 % ansteigt *(Keil U; 2005; Pyörälä K et al.; 1994)*.

Atherosklerotische Läsionen betreffen das arterielle Gefäßbett nicht gleichmäßig, vielmehr varriert ihr Verteilungsmuster mit dem Alter und Schweregrad der Gefäßsklerose. Die Aorta ist am häufigsten und oftmals am schwerwiegendsten befallen, insbesondere an den Abgängen der Koronar-, der Interkostal- und der Iliakalgefäße. Die Atherosklerose der arteriellen Gefäße ist in den unteren Extremitäten weit häufiger als in den oberen anzutreffen *(Skowasch D, Bauriedel G; 2005)*.

1.1.1 Morphologie und Pathologie der Atherosklerose

Die atherosklerotische Plaque resultiert aus einer Lipidansammlung und einer Entzündung in der Intima der Arterien. Diese Prozesse beginnen bereits im Jugendalter und können zur Störung der Struktur, zu Reparaturmechanismen und schließlich zu einer Gefäßwandverdickung im mittleren Lebensalter führen. Zudem können Ablagerungen von thrombotischem Material auf den Lipidläsionen eine Beschleunigung der Gefäßwandverdickung wie auch eine Gefäßverengung und letztendlich den Verschluss des Gefäßlumens bewirken. Vor Eintritt dieser Extremzustände sind differierende Arten von

Läsionen unterschiedlicher pathologischer und klinischer Bedeutung zu beobachten *(Mark A; 2005)*.

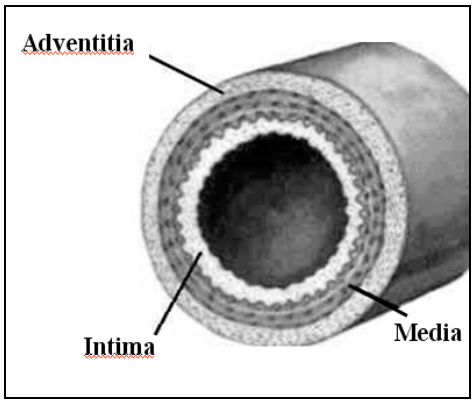
1.1.1.1 Morphologie der Atherosklerose

A. Die gesunde Arterie

Die Gefäßwand der gesunden Arterie besteht aus einem das Lumen umgebenden Drei-Schichten-Aufbau: der inneren Intima, der Media und der äußeren Adventitia.

Die Intima baut sich hauptsächlich aus dem Endothel auf, das die physiologische und funktionelle Schranke zwischen dem Blutfluss und dem Gewebe darstellt. Die Media hingegen besteht aus glatten Muskelzellen, die von Elastin und Kollagen umgeben sind. Die äußerste Schicht, die Adventitia, enthält eine lose Matrix aus Elastin, Kollagen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten.

Aufbau der Arterie



Chronisch leichte Endothelläsionen und eine „adaptive intimale Verdickung“ sind an Stellen mit turbulenter Strömung und starken Schärkräft als physiologisch zu betrachten. Die daraus möglicherweise entstehende Endotheldysfunktion manifestiert sich primär in einer veränderten endokrinen Funktion sowie in gestörten Rezeptorfunktionen und in einer Erhöhung der endothelialen Permeabilität.

Im gesunden Zustand setzen die Endothelzellen Stickstoffmonooxid (NO) frei. Dies führt unter dem Einfluss von Acetylcholin zu einer Relaxierung der glatten Muskelzellen und somit auch der Gefäßwand. Neben der Relaxierung hemmt NO zudem die Proliferation glatter Muskelzellen, reduziert die Thrombozytenaggregation und verringert die Expression chemotaktiler Proteine (z. B. VCAM-1), so dass sich eine abnehmende Anheftung leukozytärer Bestandteile an der Gefäßwand ergibt (*Libby P; 2000)*. Somit kann NO als starker antiatherogener Faktor definiert werden.

Eine Verletzung des Gefäßendothels ist immer mit einer pathologischen Verminderung der NO-Produktion verbunden. Des Weiteren kommt es bei Krankheitsbildern wie Hypertonie oder Diabetes mellitus zur Synthese von endogenen Hemmern, die zu einer verminderten NO-Synthese führen.

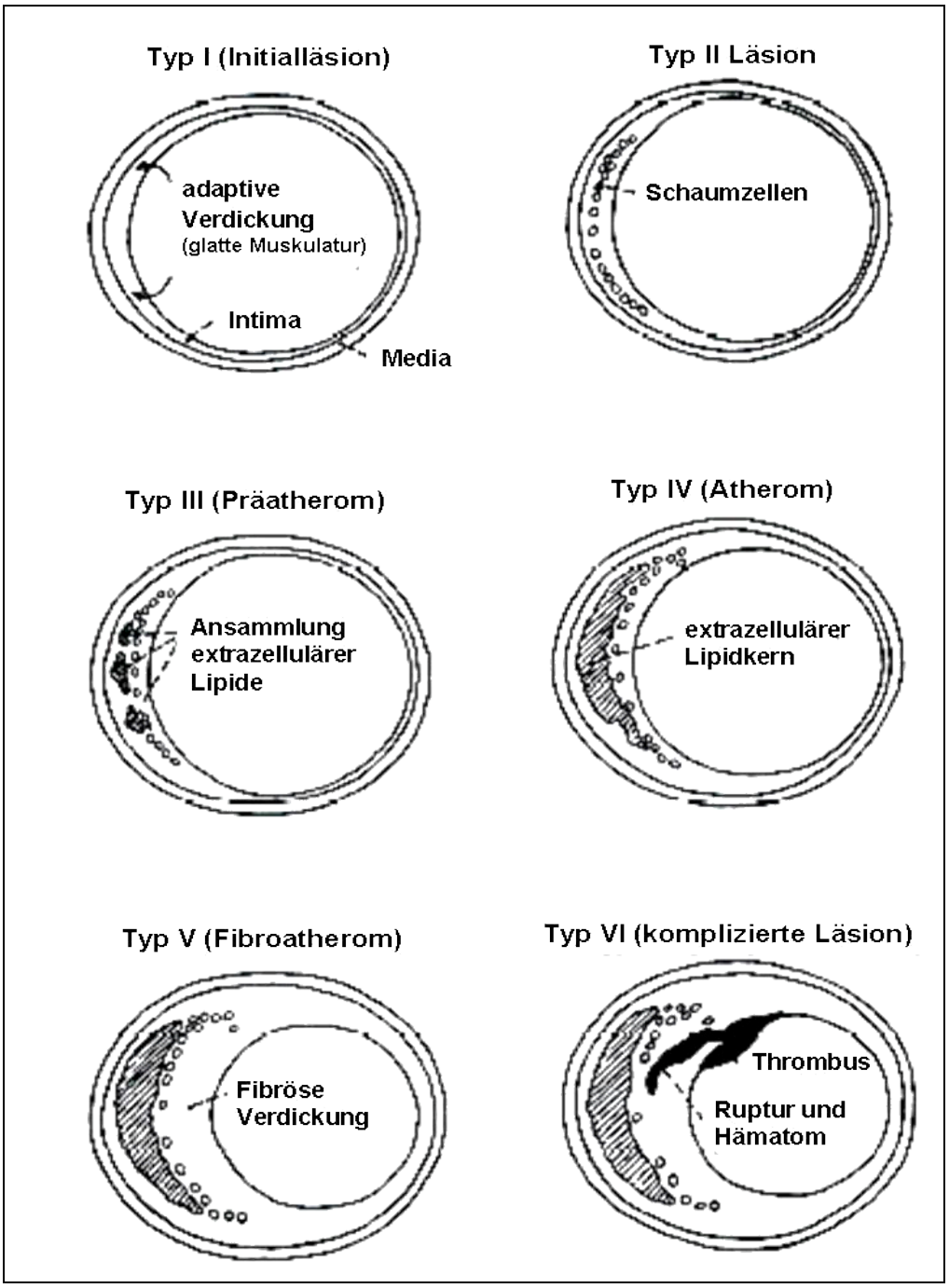
B. Morphologie der atherosklerotischen Läsion

Die Morphologie wird nach Stary *(Stary HC et al.; 1995)* in acht Stadien unterteilt.

1. Initialläsion (Typ-I-Läsion): Adaptive Verdickung der Intima ist eine der ersten Veränderungen.
2. Fettstreifen (Typ-II-Läsion): Typisches Kennzeichen sind die „fatty streaks“, Ansammlungen an lipidreichen Makrophagen (Schaumzellen).
   - IIa-Läsion: Die adaptive Verdickung der Interzellularmatrix, Lipoproteinakkumulation und Makrophagen ist erhöht.
   - IIb-Läsion: Reduziert Lipidanreicherung.
3. Präatherom (Typ-III-Läsion): Die hauptsächlich aus oxLDL bestehende extrazelluläre Lipidakkumulation nimmt weiter zu.
4. Atherom (Typ-IV-Läsion): Es ist durch eine dünne Gewebewand zu definieren, die den Lipidkern vom Gefäßlumen trennt.
5. Fibroatherom (Typ-V-Läsion): Charakteristisch ist eine dickere fibröse Gewebewand zwischen dem Lipidkern und dem Lumen, die als Kappe bezeichnet wird.
   - Mehrlagiges Fibroatherom (Typ-Va-Läsion): Multiple Lipidkerne unregelmäßig eingebettet in dicke fibröse Bindegewebsschichten.
   - Kalzifiziertes Fibroatherom (Typ-Vb-Läsion): Gekennzeichnet durch Mineralisierungsprozesse und Kalzifizierung der Lipidkerne.
   - Fibrotische Läsion (Typ-Vc-Läsion): Ersatz der normalen Intimastruktur durch dickes fibröses Gewebe.
6. Komplizierte Läsion (Typ-VI-Läsion): Sie ist als erste der folgenden gesteigerten Liäsionen durch die kalzifizierten fibrösen Areale mit deutlicher Ulzeration gekennzeichnet.
   - Typ-VIa-Läsion: Aufbruch der Oberfläche mit Einblutung oder Hämatombildung.
   - Typ-VIb-Läsion: Aufbruch der Oberfläche mit Thrombenbildung
   - Typ-VIc-Läsion: Aufbruch der Oberfläche mit Einblutungen, Hämatom- und Thrombenbildung.

7. Typ-VII-Läsion: Signifikant ist ein hoher Anteil an kalzifizierten, meist im Atheromkern gelegenen nekrotischen Arealen bei stark reduziertem Lipidanteil.
8. Typ-VIII-Läsion: Sie entspricht weitgehend der Typ-VII-Läsion, doch geht sie zusätzlich mit einem zellarmen kollagenen Bindegewebe einher.

Morphologische Klassifikation der Atherosklerose nach Stary:



C. Plaque-Morphologie

Eine Plaque besteht aus einem zentralen Lipidkern, der meist hypozellular ist und im späteren Stadium Cholesterinkristalle beinhaltet. Diese Kristalle entstehen bei der Nekrose von Schaumzellen. Proliferierende glatte Muskelzellen, die Hauptbetandteile der Plaque, produzieren Kollagen und elastische Fasern und erhöhen somit deren Stabilität.

Im fortgeschrittenem Stadium, dem Fibroatherom, bildet sich zusätzlich eine „fibröse Kappe“, die den Lipidkern vom Gefäßlumen abtrennt.

Die „Schulterregion“, welche die „fibröse Kappe“ mit dem gesunden Gewebe verbindet, ist meist zellreicher und enthält eine variable Anzahl von glatten Muskelzellen, Makrophagen und T-Zellen. Sie spielt bei Komplikationen – z. B. bei der im Folgenden beschriebenen „Plaqueruptur“ – eine wichtige Rolle.

D. Plaqueruptur

Die Typ-V-Liäson, das Fibroatherom, ist der häufigste Ausgangszustand für eine komplizierte Läsion, die thrombohämorrhagische Komplikation. Diese Läsion entsteht in der Regel durch einen Einriss der fibrösen Kappe. Die durch eine Gerinnungskaskade gebildeten Thromben und die hämorrhagischen Plaqueeinblutungen können ebenso zu einer Stenosierung des Gefäßlumens führen wie eine Kombination beider Mechanismen.

In dieser Phase der atherosklerotischen Plaquebildung wird zwischen der stabilen (Fibroatherom) und der instabilen Form unterschieden. Die stabile Plaque enthält einen schmaleren Lipidkern, eine dicke fibröse Kappe. Demgegenüber sammeln sich bei der instabilen Plaque viele Makrophagen und T-Zellen in der Schulterregion an; zudem ist die fibröse Kappe deutlich dünner. Infolge dieser strukturellen Unterschiede wird die Plaque instabil und reißt schneller auf. Zusätzliche entscheidende Vorraussetzungen für die Plaqueinstabilität sind eine zentrische Lage und die Größe des Atheromkerns. So werden Läsionen, bei denen der Atheromkern mehr als 40 % der Plaquegesamtfläche einnimmt, als besonders risikoreich eingestuft *(Davies MJ et al; 1993)*.

Die Aktivierung der Makrophagen in dem Stadium der stabilen Plaque führt über die Freigabe von Proteasen zur Zerstörung der Oberflächenstruktur. Auf diese Weise wird die Plaqueruptur und damit der Übergang in die instabile Form zusätzlich stimuliert *(Getz GS; 2005)*. Bei der Ruptur kommen der Lipidkern und die hoch thrombogene Kollagenmatrix der Plaque mit Blut in Kontakt, so dass Fibrindeposition, Thrombusbildung und gegebenenfalls ein vollständiger Gefäßverschluss entstehen können. Diese abrupte Veränderung der Plaquestruktur wird als instabile Angina bezeichnet.

1.1.1.2 Pathologie der Atherosklerose

Die Pathophysiologie der Atherosklerose umfasst drei Hauptkomponenten:

1) Cholesterinablagerung,
2) Entzündungsreaktion mit Makrophagenbildung,
3) Thrombose.

Lipidablagerung:

Von den im Blut zirkulierenden Lipoproteinen ist der Endotheldurchtritt in die Media nur LDL und HDL infolge deren Größe (< 70 nm) möglich *(Havel RJ, Kane JP; 1995)*. Die wichtigere Rolle spielt dabei das LDL.

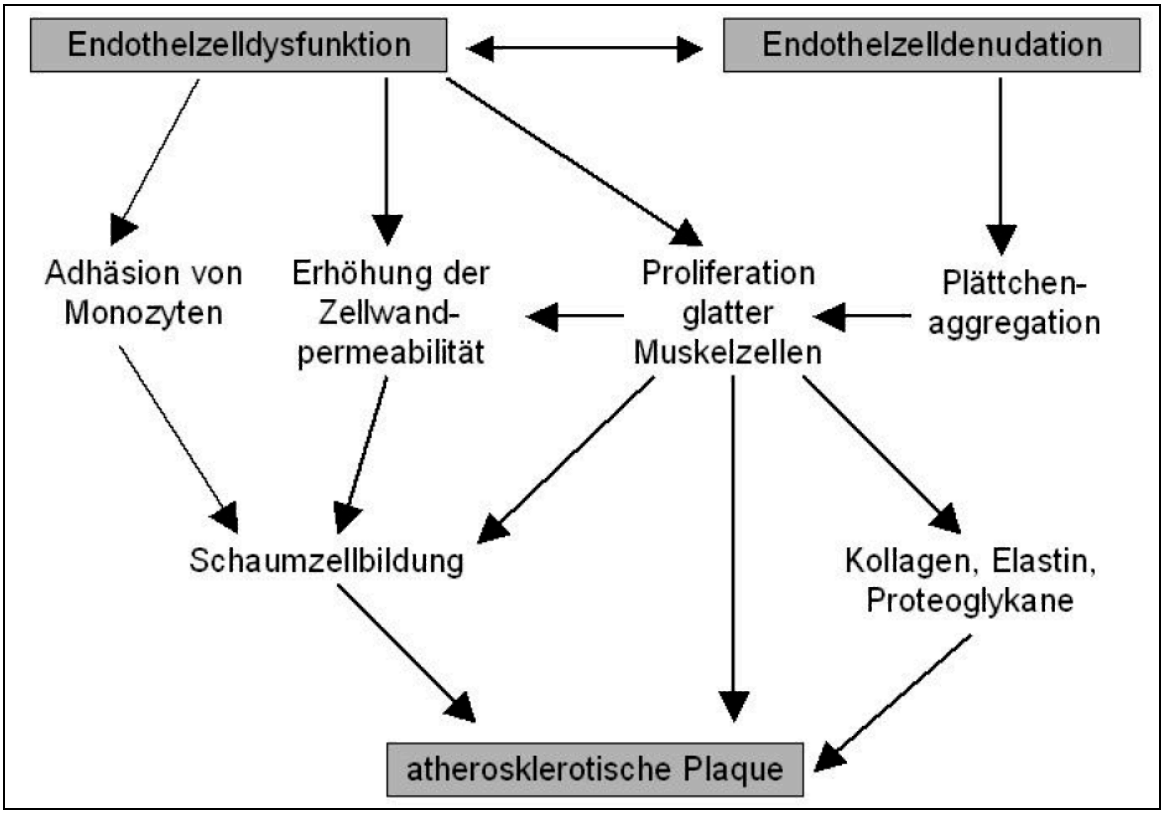
Im gesunden Zustand wird von den Makrophagen überschüssiges LDL aus der Intima entfernt, um seine Akkumulation und Alterung zu verhindern. Bei hohem intravasalem Druck oder hohem Plasmaspiegel treten jedoch vermehrt LDL-Partikel in den subendothelialen Raum über, so dass der Gleichgewichtszustand gefährdet wird. Infolge der LDL-Retention in der Gefäßwand kommt es zu einer oxidativen Modifikation der LDL-Partikel durch Radikale.

Die Makrophagen geben in verschiedenen Vorgängen freie Radikale ab, die das subendotheliale LDL oxidieren *(Witztum JL, Steinberg D; 1991, Parthasarathy S; 1994)*.

Auf diesem Vorgang basiert die „Oxidations-Hypothese“ *(Klatt P, Esterbauer H; 1996, Stocker R., Keaney JF; 2004)*. Sie basiert auf der Feststellung, dass das LDL in seiner Ausgangsform keine Atherosklerose fördert, sondern nur die oxidierte Form. Folge des erhöhten ox-LDL-Spiegels ist eine Endotheldysfunktion, die einen wichtigen Faktor bei der Entstehung der Atherosklerose darstellt.

Nach der von dem amerikanischen Forscher Russell Ross aufgestellten und im Folgenden erläuterten „Response-to-injury-Hypothese“ oder „Inflammationshypothese“ *(Ross R, et al.; 1984)* ist das Auftreten einer Endothelläsion ein sehr wichtiger Faktor, weil er den atherosklerotischen Prozess einleitet („Typ-1-Läsion“). Diese endotheliale Läsion kann durch erhöhte Konzentrationen von oxidiertem LDL oder von anderen atherosklerotischen Risikofaktoren (Bluthochdruck, Nikotin, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und Hyperlipidämie) verursacht werden. Folge dieser Läsion ist eine lokale Entzündungsreaktion am Gefäßendothel.

„Response to injury“-Hypothese: Die Aktivierung oder Verletzung des Endothels initiiert den atherosklerotischen Prozess (*Ross R, et al.; 1984*)



Entzündungsreaktion:

Als erste Antwort auf die Endothelläsion produzieren die Endothelzellen Adhäsionsmoleküle, an die sich Leukozyten anheften *(Nagel T et al.; 1994)*. Leukozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Wirtsabwehr und Entzündungsreaktion. Diese Anheftung ist in so weit von Bedeutung, dass im gesunden Zustand keine Zellen an die Epithelzellen gebunden werden *(Schwarzacher SP; 2002)*.

Unter den leukozytären Adhäsionsmolekülen haben das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), das E-Selektin und das interzelluläre Adhäsionsmolekül (ICAM) eine wichtige Funktion, da sie besonders die Leukozyten binden, die im frühen Stadium der Atherombildung eine Rolle spielen (Monozyten und T-Lymphozyten). So kommt es an der Endothelläsion zu einer vermehrten Ansammlung von Monozyten und T-Lymphozyten. Chemotaktische Stoffe wie M-CSF (monocyte colony stimulating factors), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), oxidierte LDL, TGF-ß (transforming growth factor-ß), PECAM-1 (platelet endothelial adhesion molecule-1) und Eicosanoide fördern die Anhaftung von Monozyten und Leukozyten an das Endothel und die Transmigration dieser Zellen. Die Monozyten wandern in die Intima ein, wandeln sich zu Makrophagen um und

nehmen dort das modifizierte LDL über spezielle Mechanismen (Scavanger-Rezeptor) auf (*Freeman M et al.; 1990*). Diese LDL-beladenen „aktivierten Makrophagen“ können Entzündungsmediatoren abgeben, wie im Weiteren beschrieben wird.

Die so entstandenen, mit ox-LDL beladenen vakuolisierten Schaumzellen (Lipophagen), die sich in der Intima in kleinen Gruppen ansammeln, sind oft mit dem bloßen Auge erkennbar und werden als „fatty streaks“ bezeichnet (Typ-2-Läsion). Dieser Prozess der Lipidakkumulation and Schaummzellbildung hält die Entzüngsantwort aufrecht und damit auch die weitere Rekrutierung von Makrophagen und Lymphozyten *(Jonasson L et al.; 1986, Van de Vijver LP et al.; 1996)*.

Unterschiedliche Wachstumsfaktoren, die von den Endothelzellen, Makrophagen und T-Zellen produziert werden, regen die Proliferation von glatten Muskelzellen sowie die Synthese von extrazellulärer Matrix (Kollagen und Proteoglykanen) an, so dass sich die „fibröse Plaque“ bildet. So stimuliert das ox-LDL sowohl die Endothelzellen zur Produktion von Monozytenaktivatoren wie MCP-1, M-CSF und growth-related oncogen (GRO) als auch die Monozyten zur Bildung von smooth muscle cell growth factor (SMGF) und dem chemotractant platelet-derived growth factor (PDGF). Die T-Zellen sowie die Makrophagen geben Entzündungzytokine wie das γ-Interferon und die Tumor-Nekrose-Faktor-α &-β (TNF-α & -β) ab *(Hansson G, Libby P; 1996)*. Dazu kommt das Interleukin IL-1, das mit TNF-α die Expression von Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) anregt und wiederum zu einer Verstärkung der Zelladhäsion sowie der Migration führt.

Zur Verdeutlichung dieser Prozesse werden im Folgenden die wichtigsten Zytokine mit ihren Funktionen und Eigenschaften insbesondere hinsichtlich ihrer Syntheseorte und Interaktionen dargestellt:

Interleukin-1 (IL-1):

IL-1 ist ein pro-inflammatorisches multifunktionelles Zytokin, das im gesunden Körperzustand nicht produziert wird. Als Reaktion auf Infektionen, mikrobielle Toxine und Komplementreaktionen kommt es allerdings in vielen verschiedenen Zelltypen zu einem drastischen Anstieg der IL-1-Expression. Die Produktion von IL-1 erfolgt in den Makrophagen, in den Endothelzellen und in glatten Muskelzellen.

IL-1 fördert die Lymphozytenaktivierung, steigert die Proliferation und Produktion von Immunglobulinen und stimuliert die Synthese von anderen Zytokinen wie TNF-α und IL-6. Es verstärkt die Expression von den Adhäsionsmolekülen an den Endothelzellen, wodurch eine verstärkte Leukozytenanhaftung erfolgt und die Rekrutierung

immunoinflammatorischen Zellen an den Orten der Entzündung gefördert werden *(Borish L, Rosenwasser LJ; 1996)*.

In Verbindung mit TNF-α beeinflusst IL-1 die akute Entzündungsantwort, aktiviert die Koagulationswege und stimuliert die Leber zur Produktion der Akut-Phase-Proteine. Gemeinsam erhöhen TNF-α und IL-1 die IL-6-Produktion, reduzieren die Thrombomodulin-Expression und vermindern auf diese Weise dessen antithrombotische Wirkung *(Krishnaswamy G et al; 1999)*.

Interleukin-6 (IL-6):

Es wird von T-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten produziert.

IL-6 stimuliert die T-Zell-Differenzierung, die Entwicklung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen und begünstigt die Synthese der Akut-Phase-Proteine.

In Verbindung mit IL-1 ist es verantwortlich für die Manifestation der Akut-Phase-Reaktion. Eine weitere Rolle spielt das IL-6 indirekt bei der Angiogenese, indem es die Expression von VEGF (vascular endothelial growth factor) induziert *(Cohen T et al; 1996)*.

Interleukin-8 (IL-8):

Es wird von Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten synthetisiert.

IL-8 greift vor allem neutrophile Granulozyten an, wobei die biologische Wirkung in der Förderung der Chemotaxis, der Stimulierung der Expression von Adhäsionsmolekülen und der Aktivierung mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Granula liegt.

Die von TNF-α induzierte transendotheliale neutrophile Migration ist von IL-8 abhängig. Sie kann daher durch Anti-IL-8-Antikörper verhindert werden *(Smart SJ, Casale TB; 1994)*.

Tumor-Nekrose Faktor-α (TNF-α):

TNF-α wird von den Monozyten, Makrophagen, T- und B-Lymphozyten sowie den glatten Muskelzellen synthetisiert.

TNF-α steigert die Expression der Adhäsionsmoleküle, stimuliert die Endothelzellen, die daraufhin die Entzündungs- und Koagualtionswege beeinflussen, und fördert die Produktion von Selektin und Leukozytenbindungsliganden.

In Verbindung mit aktivierten Makrophagen regt TNF-α die Diapedes, Chemotaxis und Leukozytenrekruitierung an. Ein wichtiger Faktor ist die Produktion der Akut-Phase-Proteine in der Leber.

Interferon-γ (IFN-γ):
Das Interferon-γ wird von den Lymphozyten produziert und führt zur Schwächung der „Plaquekappe“. Es gehört zu der Gruppe der Interferone vom Typ II, die als Teil der Immunantwort von aktivierten T-Lymphozyten produziert werden. Das Interferon-γ fördert hauptsächlich die Aktivität des zellvermittelten Immunsystems wie z. B. die der Makrophagen, steigert die Differenzierung von T4-Lymphozyten zu Th1-Zellen und verhindert die Proliferation von Th2-Zellen.

Thrombose:
Der akute Gefäßverschluss wird hauptsächlich durch einen obstruktiven thrombotischen Prozess verursacht. Auslösende Faktoren von thrombotischen Komplikationen können die spontane Ruptur einer atherosklerotischen Plaque oder Gefäßwandläsionen sein. Bei der Plaqueruptur kommt es folglich zur Exposition des zirkulierenden Blutes gegenüber den in der Läsion befindlichen Schaumzellen und den thrombogenen, nekrotischen Lipidkernen zur Ausbildung okkludierender Thromben.
Unter physiologischen Bedingungen tritt keine Adhäsion von Thrombozyten an intaktem Endothel ein. Erst bei einer Verletzung der Gefäßwand oder bei der Bildung von atherosklerotischen Läsionen entsteht eine Adhäsion von Thrombozyten an subendothelialem Kollagen.
Die Aktivierung der Gerinnungskaskade nach der Plaqueruptur wird maßgeblich durch den auf der Oberfläche von Monozyten und Schaumzellen exprimierten tissue factor (TF; Gewebethromboplastin) bewirkt. TF wird in der atherosklerotischen Plaque besonders von Makrophagen und glatten Muskelzellen exprimiert; seine Aktivität korreliert mit der Plaqueentstehung und Thrombinbildung *(Moreno PR et al.; 1996).* Der membrangebundene Komplex aus TF und dem aktiviertem Faktor VII aktiviert proteolytisch den Faktor IX und X. Dabei nimmt der aktivierte Faktor X an der Umwandlung des Proenzyms Prothrombin in Thrombin teil, welches das Schlüsselenzym der Koagulationskaskade darstellt.
Somit führt die Exposition von den in der Gefäßwand befindlichen thrombogenen Substanzen wie Kollagen oder ADP gegenüber dem zirkulierenden Blutstrom im Rahmen der Reperfusion über die Kontaktaktivierung des Kininsystems und die Präsentation von

TF im Plaquematerial sowie über eine direkte Initiierung des intrinsischen Gerinnungssystems zu einer gesteigerten Thrombinbildung. Zum anderen kommt es über eine Aktivierung, Rekrutierung und Adhäsion von Thrombozyten sowie über die Freisetzung prokoagulatorischer Mikropartikel und durch die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Koaggregaten zur Leukozytenaktivierung, die wiederum mit einer erhöhten TF-Expression assoziiert sein kann. Dies trägt vermutlich zur vermehrten lokalen Thrombusformation bei (*Neumann FJ et al.; 1993*).

Die beschriebenen Entzündungs- und thrombogenen Vorgänge führen zu Veränderungen der endothelialen Zellfunktion. Infolge dieser Störungen vermindert sich die NO-Produktion, so dass die vasodilatatorische und vasoprotektive Wirkung reduziert wird.

Neben der verminderten NO-Produktion werden weitere Moleküle produziert, denen bei der Vasokonstriktion pathophysiologische Bedeutung zukommt. Eines dieser Moleküle ist Endothelin-1 (ET-1), ein stark vasokonstriktorisch wirksames Peptid, das vorwiegend in den Endothelzellen synthetisiert wird.

Zudem stimuliert ET-1 die Aldesteronsekretion, erzeugt eine positive inotrope und chrontrope Wirkung im Herzen, senkt ebenso den renalen Blutfluss wie die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und setzt atriales netriuretisches Peptid (ANP) frei. Darüber hinaus steht es im Zusammenhang mit der Pathogenese von Hypertonie, Gefäßspasmen und Herzversagen *(Miller RC et al.; 1993).*

1.1.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren sind „Bedingungen, die in Bevölkerungsstudien bei der Untersuchung der Pathogenese bestimmter Erkrankungen als krankheitsfördernde Umstände statistisch gesichert wurden“ (*Psyrembel; 2004)*. Es werden medizinische (z. B. Krankheiten, Geschlecht) von psychosozialen (Lebensgewohnheiten, Ernährung) Risikofaktoren unterschieden.

Als kausal wird ein Risikofaktor gesehen, der in einer prospektiven Untersuchung in statistisch signifikanter positiver Beziehung zu einer später auftretenden Krankheit steht. Die Verminderung solcher Risikofaktoren ist das Ziel der Prävention.

Obgleich weitere Faktoren an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein können oder den Krankheitsverlauf beeinflussen, gelten folgende Risikofaktoren als Determinanten (irreversible, nichtveränderbare Risikofaktoren):

1) Höheres Alter,
2) Männliches Geschlecht,
3) Familiäre Disposition und Erbkrankheiten (Genetische Faktoren).

Höheres Alter:

Die Framingham-Heart-Studie hat erhöhtes Alter als einen starken Risikofaktor für arteriosklerotische Erkrankungen herausgestellt.

Altern ist ein progressiver Prozess, bei dem es zur Akkumulation pathologisch relevanter Veränderungen kommen kann, welche Erkrankungen oder Todesfälle zunehmen lassen. Die „freie radikale Theorie des Alters“, die Harman 1956 (*Harman D; 1956*) aufgestellt hat, nimmt an, dass endogen erzeugte radikale oxidative Substanzen kumulative Schäden im Organismus auslösen könnten, die zur Alterung führten. Zudem komme es mit zunehmendem Alter zu Zell- und Gewebsveränderungen und damit auch zu Organveränderungen. In diesem Fall ist besonders die verminderte Elastizität der Gefäße hervorzuheben, die zu einem gesteigerten Blutdruck führe. Zudem werde dadurch die Bildung von Endothelläsionen erleichtert, welche die Ausgangssituation der Atherombildung bestimme *(Riede U-N; 2004)*.

Männliches Geschlecht:

Das männliche Geschlecht ist einer der stärksten Risikofaktoren, besonders bis zum 50. Lebensjahr. Demgegenüber wirken die weiblichen Sexualhormone bei den premenopausalen Frauen risikomindernd. Eine Estrogen-Ersatztherapie kann das Risiko bei postmenopausalen Frauen jedoch nicht reduzieren *(Hulley S et al.; 1998)*.

Ein weiterer Grund für das geringere Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen ist der höhere HDL-Spiegel bei Frauen im Vergleich mit gleichaltrigen Männern.

Familiäre Disposition und Erbkrankheiten (Genetische Faktoren):

Zu den familiären Dispositionen und Erbkrankheiten zählen neben der familiären Hypercholesterinämie der Lipidstoffwechsel und die Blutdruckregulation.

Zu den reversiblen Risikofaktoren zählen hingegen:

1) Hypercholesterinämie,
2) Hypertonie,
3) Zigarettenrauchen (Nikotinkonsum),
4) Diabetes mellitus,
5) Übergewicht,
6) Körperliche Inaktivität,
7) Entzündungen.

Bei den reversiblen Risikofaktoren ist bewiesen, dass ihre Dezimierung die Gefahr von Komplikationen bei einer Atherosklerose vermindert. Sie kommen selten isoliert vor; häufig treten Kombinationen von erhöhtem Serumlipoproteinen, Diabetes mellitus und Hypertonie oder die Kombination von allen Faktoren auf. Mit der Zunahme der Anzahl an Risikofaktoren potenziert sich das Risiko.

Zigarettenkonsum:

Das Rauchen ist einer der Hauptfaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen *(U.S. Department of Health and Human services; 2003)*.

Der Zigarettenkonsum fördert über verschiedene Mechanismen die Atherogenese. Als erstes beeinflusst er die Blutfettwerte. So haben Raucher eher einen hohen LDL- und niedrigen HDL-Spiegel als Nichtraucher. Zusätzlich hat der Nikotinkonsum einen positiven Einfluss auf die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Die folgende Vasokonstriktion führt zur Entstehung eines Bluthochdrucks und einer erhöhten Herzschlagfolge *(Blann AD, Kirkpatrick U, et al.; 1998)*.

Einen weiteren wichtigen Einfluss nimmt auch das Kohlenmonoxyd, das sich an das Hämoglobin bindet und so die Sauerstofftransportkapazität der roten Blutkörperchen vermindert. Die Folge ist, dass das Gehirn infolge von Sauerstoffnot dem Knochenmark signalisiert, mehr rote Blutkörperchen zu produzieren. Dadurch steigt der so genannte Hämatokritwert an, so dass es zu einer Bluteindickung kommt und sich die Blutfließeigenschaften verschlechtern.

Durch Rauchen nimmt ferner die Beweglichkeit des Hämoglobins ab, während die Tendenz der Erythrozyten, sich zusammenzuballen, andererseits wächst. *(De Flora S, Izzotti A et al.; 1997)*.

Mit epidemiologischen Studien ist nachgewiesen worden, dass aktives wie passives Rauchen die Häufigkeit von Herzinfarkten oder koronaren Herzkrankheiten steigert.

Aktives Rauchen erhöht das Risiko für eine KHK um 80 %, passives Rauchen mit nur etwa einem Hundertstel der Rauchexposition des aktiven Rauchens erhöht das Risiko um immerhin noch 30 % *(Wernz FD et al.; 2005)*. Eine eindeutige lineare Dosis-Wirkung-Beziehung ist bisher jedoch nur zwischen Rauchen und der Atherosklerose in der Aorta nachgewiesen worden (*Solberg LA, Richards ML; 1983)*.

Hypercholesterinämie:

Cholesterinester spielen einen wichtigen Faktor bei der Atheroskleroseentstehung. Dabei handelt es sich um ein Strukturmolekül, das beim Aufbau der Zellmembran und als Ausgangsstoff für die Synthese von Steroidhormonen, Vitamin D und Gallensäure eine Rolle spielt.

Infolge der Wasserunlöslichkeit aller Lipide werden diese in Verbindung mit den Apolipoproteinen als Lipoproteine im Blut transportiert. Hinsichtlich der Lipid- und Apolipoprotein-Zusammensetzung ist zwischen tryacylglycerinreichen und cholesterinreichen Lipoproteinen zu unterscheiden. Zu den tryacylglycerinreichen Lipoproteinen zählen Chylomikronen, VLDL (very low density lipoproteins) sowie IDL (intermediate density lipoproteins). Bei ihnen ist der Triacylglyceringehalt hoch und der Cholesteringehalt niedriger (Chylomykronen: 86 % TG (Triglyzeride), 3 % CE (Cholesterinester); VDLD: 55 % TG, 12 % CE)

Andererseits gibt es cholesterinreiche Lipoproteine wie LDL und HDL (LDL: 6 % TG, 42 % CE, HDL 5 % TG, 17 % CE) *(Havel RJ; 1989)*.

Für den Transport von Cholesterin gibt es drei hier näher vorzustellende Wege: den exogenen und den endogenen Weg sowie den reversen Cholesterintransport.

Der exogene Weg:

Das „exogene System“ transportiert die Lipide, die durch die Nahrung aufgenommen werden. Nach ihrer Resorption werden sie in die Mukosa des Dünndarms mit Apolipoproteinen (Apo) so verbunden, dass Chylomikronen (CM) entstehen. Die endothelständige Lipoprotein-Lipase (LPL) spaltet den TG-Anteil im Kern der CM, und die entstehenden freien Fettsäuren werden von Fett- und Muskelzellen aufgenommen. Es verbleiben CM-Remnants, die reich an Cholesterinestern sind und über die Leber sehr schnell aufgenommen werden.

Der endogene Weg:

Das „endogene System“ versorgt die Peripherie mit Fettsäuren, lipolytischen Stoffen und Cholesterinen.

Bei der Produktion von VLDL in der Leber stellt das Apo-B_{100} den Ausgangspunkt dar. Die VLDL-Triglyzeride werden analog zu den aus CM stammenden Triglyzeriden von der endothelständigen Lipoprotein-Lipase hydrolysiert. Durch den Verlust von Triglyzeriden erhöht sich die Dichte der VLDL: Sie werden zu IDL. IDL bindet über den ApoE-Anteil an den LDL-Rezeptor und kann somit von Leberzellen aufgenommen werden. IDL-Partikel, die im Kreislauf verbleiben, verlieren weiterhin TG und Apo, bis sie schließlich zu LDL werden *(Brown MS, Goldstein JL; 1986)*.

Reverser Cholesterintransport:

Während LDL Fette von der Leber in andere Körpergewebe transportieren, also Lieferanten sind, beinhaltet das Konzept des „reverse cholesterol transport“ die Tatsache, dass HDL überschüssige Lipide aus peripherem Gewebe wieder in die Leber zurücktransportiere. Ein hohes HDL-Cholesterin ist daher ein Spiegel eines starken Rücktransportes von Cholesterin aus den extrahepatischen Geweben. Niedriges HDL-Cholesterin ist ein Spiegel einer schlecht funktionierenden Fettentsorgung aus der Körperperipherie (*Assman G; 1982*). Neben dem „reverse cholesterol transport“ sind aber auch andere Mechanismen für die antiatherosklerotische Wirkung der HDL postuliert und gezeigt worden. HDL haben antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften. Da oxidative und inflammatorische Prozesse in verschiedenen Stadien der Atherosklerose immer besser verstanden werden, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung, in welcher Art HDL diese atherogenen Prozesse antagonisieren.

Diese Stoffwechselwege erklären den LDL/HDL-Quotienten, dessen Formel besagt, dass sich im Blutserum der LDL-Spiegel proportional und der HDL-Spiegel umgekehrt proportional zur Atheroskleroseentwicklung verhalten. So gilt, dass ein LDL-Spiegel von >160 mg/dl und ein HDL-Spiegel von <35 mg/dl als Hochrisikofaktoren angesehen werden *(Riede U-N et al.; 2004)*.

Hypertonie:

Hoher Blutdruck ist heutzutage in den Industrieländern der bedeutendste Risikofaktor. Die Werte für einen physiologischen Blutdruck liegen bei <130 mmHg (systolischer Blutdruck) und 85 mmHg (diastolischer Blutdruck). Eine arterielle Hypertonie besteht, wenn die Blutdruckwerte bei 140/90 mmHg liegen *(Pressure JNCoDoHB; 1993)*.

Physikalisch lässt sie sich als Störung des Verhältnisses von Herzzeitvolumen zu Gefäßwiderstand beschreiben und pathophysiologisch als Störung des Regelkreises, der den Blutdruck konstant hält.

Folge der arteriellen Blutdruckerhöhung ist ein vermehrter Einfluss der Vasokonstriktoren (Angiotensin und Endothelin), die auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand als Wachstumsfaktor einwirken. So kann zum einen die hypertrophierte Gefäßwand auf das vasokonstriktorische Signal besser antworten. Im Gegensatz dazu kann es an den kleinen Gefäßen, die der dauerhaften Druckerhöhung nicht gewachsen sind, zu einer Störung im Wandaufbau kommen. Die dabei entstandenen Veränderungen stellen als sog. Endotheldefekte einen wichtigen Grundbaustein für die Entstehung von Atherosklerose dar *(Ross R; 1993)*.

Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus erhöht das Risiko infolge der komplexen metabolischen Störung durch Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und endothelialer Dysfunktion.

Im Diabetes mellitus kann auch die Steigerung der pathologischen Prozesse wie der differenzierten Advanced Glycation Endproducts (AGEs), des Renin-Angiotensin-Systems, der Oxidation und des vermehrten Einflusses von Wachstumsfaktoren und Zytokinen eine Rolle in der Atherogenese spielen (*Calkin AC, Allen TJ; 2006*).

Zudem wird infolge lokaler Besonderheiten in der arteriellen Gefäßwand die Entstehung von Atherosklerose beschleunigt. Dazu gehört insbesondere die „vulnerablere“ Plaque beim Diabetiker. Neben der erhöhten lokalen Thrombogenität besteht auch eine systemische Hyperkoagulabilität, bedingt durch eine verstärkte prokoagulatorische Tendenz und eine eingeschränkte Fibrinolysekapazität. Dabei ist eine vermehrte inflammatorische Reaktion von großer Bedeutung *(Nishikawa T et al.; 2000 Evans JL et al.; 2003*).

Adipositas:

Fettleibigkeit (Adipositas) geht mit einer chronischen subklinischen Entzündung einher, die zur Entwicklung von Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes führt und für Herz-Kreislauf-Erkrankungen prädisponiert. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Produktion von bioaktiven Substanzen durch die Fettzellen. Diese Substanzen sind in der Lage direkten Einluß auf die Insulinempfindlichkeit und Gefäßentzündung auszuüben (*Hutley L, Prins JB; 2005*).

Körperliche Inaktivität:

Körperliche Inaktivität lässt den HDL-Spiegel stark abfallen, so dass die protektive Wirkung des HDL-Lipoproteins verringert wird (siehe Hypercholesterinämie). Außerdem führt die Inaktivität zu einer verschlechterten Vaskularisation des Herzens und der Skelettmuskulatur. Darüber hinaus werden durch körperliche Inaktiviät Blutdruck, Körpergewicht und Insulinresistenz erhöht.

Sozioökonomischer Status:

Der sozioökonomische Status ist einer der wichtigsten und am häufigsten untersuchten Einflussfaktoren auf die Lebenserwartung, zumal ungleiche Gesundheit und Lebenserwartung in den verschiedenen gesellschaftlichen Schichten ein Maß für soziale Ungleichheit sein können. So wurde in Studien mit Personen aus unteren Gesellschaftsschichten ein direkter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Erkrankungen und erhöhtem Zigarettenkonsum, erhöhtem Blutdruck, starker Fettleibigkeit und geringen körperlichen Aktivitäten wiederholt herausgestellt (*Pocock SJ et al.; 1987 , Wong MD et al.; 2002*). Diese Faktoren sind die „klassischen" Risikofaktoren für die Atheroskleroseentstehung.

Entzündungen:

Entzündungen und die entsprechenden Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein haben in jüngster Zeit an Bedeutung zugenommen und stellen einen wichtigen Risikoindikator dar *(Ridker PM et al.; 2002)*. Nach jüngsten Studien ist dies besonders damit zu begründen, dass CRP nicht nur einen Biomarker darstellt, sondern auch direkten Einfluss auf den atherosklerotischen Prozess nimmt *(Verma S et al.; 2002)*.

Bei der Entzündgungsreaktion der Atherogenese kommt es zur Bildung von primären proinflammatorischen Zytokinen wie von Interleukin (IL-1) und dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF-∂). Über die Stimulation von Botenzytokinen wie IL-6 wird in der Leber die Akute-Phase-Reaktion mit der Bildung von CRP induziert *(siehe: „1.2.2 Pathogenese")*.

Somit lässt sich anhand der CRP-Werte die Entzündungsreaktion im Körper messen. Bei akuten infektiösen und nichtinfektiösen Entzündungen, septischen und aseptischen Nekrosen sowie bei tumorartigen Veränderungen kann die Konzentration auf über 1000mg/l (Normalwert <3mg/l) ansteigen. Die Aktivität und das Ausmaß der Entzündung werden von dem Grad der Erhöhung widergespiegelt. Diese Funktion als Biomarker war bis vor einiger Zeit der Hauptgrund zur Bestimmung des CRPs.

Die Funktionen des CRPs bei der Atherosklerose sind nach heutigem Forschungsstand jedoch viel umfangreicher. So hat das CRP z. B. proinflammatorischen Einfluss auf das Gefäßepithel, wo es die NO-Synthese hindert *(Verma S et al.; 2002)*. Außerdem hat das CRP direkten Einfluss auf die Zytokine und den LDL-Stoffwechsel, indem es die Freigabe von IL-6, Adhäsionsmolekülen und MCP-1 stimuliert und die LDL-Aufnahme von Makrophagen zusätzlich fördert *(Verma S et al.; 2002)*. Darüber hinaus hat es direkten Einfluss auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand, wo es den Angiotensin-Typ-1-Rezeptor steigert und die Migration und Proliferation dieser Zellen stimuliert *(Wang CH et al.;2003)*.

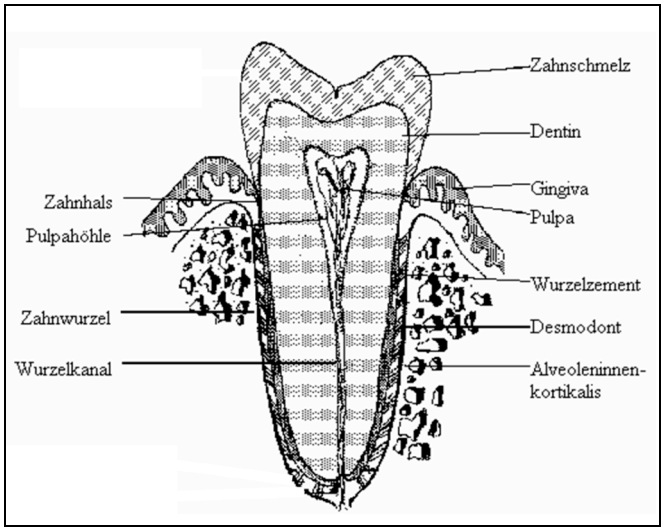
1.2 Parodontitis

Bei der Parodontitis (Parodontitis marginalis) handelt es sich um eine entzündliche Destruktion des marginalen Parodonts (Zahnhalteapparat).

1.2.1 Anatomie

Das marginale Parodont bildet entwicklungsgeschichtlich, biologisch und funktionell eine Einheit. Es setzt sich aus der Gingiva, dem Wurzelzement, dem Alveolarknochen und dem Desmodont (Faserapparat) zusammen.

Aufbau des Zahnhalteapparates



Gingiva:

Die Gingiva ist ein Teil der Mundschleimhaut und gleichzeitig der peripherste Teil des Parodonts. Der anatomische Aufbau der Gingiva spielt bei der Pathogenese der Parodontitis eine wichtige Rolle. Sie lässt sich in marginale, befestigte und interdentale Gingiva gliedern. Die Gingiva umschließt jeweils den Zahn, endet am Zahnhals und bildet mit Hilfe eines epithelialen Rings, des Saumepithels, den Epithelansatz.

Dieses Saumepithel nimmt bei der Gesunderhaltung des Parodonts eine wichtige Funktion ein, da es den Epithelansatz produziert und damit die Verbindung zur Zahnoberfläche herstellt. Es ist es sehr permeabel und bildet den Diffusionsweg sowohl für bakterielle Stoffwechselprodukte der Plaque als auch – in umgekehrter Richtung – für körpereigene Abwehrstoffe. Der Epithelansatz besteht aus dem Saumepithel und setzt sich aus der

internen Basallamina und den Hemidesmosomen zusammen. Er vermittelt die epitheliale Haftung zwischen der Gingiva und der Zahnoberfläche *(Wolf HF et al.; 2004)*.

Wurzelzement:

Das Wurzelzement ist zum einem Teil des Zahnes und zum anderen Teil des Parodonts. Es wird in vier verschieden Formen unterteilt:

1) Azelluläres, afibriläres Zement,
2) Azelluläres Fremdfaserzement,
3) Zelluläres Eigenfaserzement,
4) Zelluläres Gemischtfaserzement.

Wichtig für die Verankerung in der Alveole sind vor allem das azelluläre Fremdfaserzement und das zelluläre Gemischtfaserzement. Sie bilden über die Sharpey-Fasern die Verbindung zum Knochen.

Alveolarknochen – der knöcherne Stützapparat:

Der Alveolarknochen ist eine zahnabhängige Struktur, die sich mit der Bildung und dem Durchbruch der Zähne entwickelt und bei deren Verlust atrophiert.

Desmodont – die bindegewebige Befestigungsstruktur:

Das Desmodont sichert den Zusammenhalt zwischen den Zähnen und der Alveole bzw. zwischen den Zähnen und der Gingiva. Es setzt sich aus gingivalen und parodontalen Faserbündeln zusammen. Die gingivalen Faserbündel geben der Gingiva Formfestigkeit, fixieren sie gegen abscherende Kräfte und stabilisieren die einzelnen Zähne. Die parodontalen Faserbündel, das eigentliche Parodont, inseriert zum einen in das Wurzelzement und zum anderen in den Alveolarknochen. Es besteht aus Bindegewebsfasern, Zellen, Gefäßen, Nerven und der Grundsubstanz.

1.2.2 Klassifikation

Seit 1999 erfolgt die Einteilung der parodontalen Entzündungsformen anhand der Klassifikation der American Academy of Periodontology (AAP) und der European Federation of Periodontology (EFP):

I) Gingivitis,
II) Chronische Parodontitis (CP),
III) Aggressive Parodontitis (AP),
IV) Parodontitis als Manifestation von systemischen Erkrankungen,
V) Nekrotisierende Parodontitis,
VI) Parodontitisabszesse,
VII) Parodontitis im Zusammenhang mit enodontischen Läsionen,
VIII) Entwicklungsbedingte und erworbene Deformitäten und Zustände.

Die ersten beiden Formen haben deutlich höhere Prävalenz als die übrigen und werden daher kurz beschrieben, bevor auf die Pathogenese der Parodontitis eingegangen wird.

Gingivitis:

Die Gingivitis ist eine akute oder chronische bakterielle Entzündung des marginalen Parodontiums, die oft die Vorstufe der Parodontitis bildet. Ihre klinischen Zeichen sind Rötung, Schwellung, Blutung auf Sondierung, eine erhöhte Fließrate der Sulkusflüssigkeit und Ulzerationen. Außerdem können sich Pseudotaschen bilden *(Hoffmann-Axthelm W; 1995)*.

Histopathologisch lässt sich die Gingivitis in drei Stadien unterteilen. Hierbei ist zunächst die initiale Läsion von einer akuten Entzündung mit der charakteristischen Invasion der neutrophilen Granulozyten gekennzeichnet. Mit einer Ansammlung an lymphoiden Zellen gehen die weiteren Stadien einher, in denen die anfängliche Läsion von T-Lymphozyten und die etablierte Form von den B-Lymphozyten und Plasmazellen dominiert werden. Während das Entzündungsinfiltrat sich ausbildet, kommt es zur Proliferation des Verbindungsepithels und Destruktion des Kollagens sowie zur Aktivierung der Monozyten und Fibroblasten. Bei guter Mundhygiene ist die Gingivitis vollständig reversibel.

Parodontitis:

Die Parodontitis ist meist eine plaqueassoziierte, chronisch entzündliche Veränderung der Gingiva und des Parodonts. Sie wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen bakteriellen Infektionen und der Antwort des Wirtes verursacht. Dieses Zusammenspiel

und das Ausmaß der Entzündung werden zudem von Verhaltensfaktoren, Risikofaktoren sowie der Umwelt beeinflusst *(Wolf et al.; 2004, Epidemiologiy of Periodontal Diseases; 1996)*.

Die Parodontitis unterscheidet sich von der Gingivitis durch den Verlust der parodontalen Anhaftung und der Fasern (Attachmentverlust) sowie durch Knochenabbau, wodurch sie zu einem irreversiblen Prozess wird. Trotz des ähnlichen histopathologischen Ablaufs entwickelt sich eine Gingivitis nicht immer zu einer Parodontitis.

Zur Abgrenzung von der Parodontitis marginalis ist die Parodontitis apicalis zu erwähnen, obgleich sie nicht Gegenstand dieser Betrachtung ist. Bei dieser Form der Parodontitis handelt es sich um eine akute oder chronische entzündliche Veränderung des periapikalen Raumes, die durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann, meist jedoch durch eine Mischinfektion bei infizierter oder nekrotischer Pulpa *(Hoffmann-Axthelm; 1995)*. Somit ist im Unterschied zur Parodontitis marginalis der Ausgangspunkt für die Parodontitis apikalis das Endodont.

1.2.3 Pathogenese

Die Ätiologie der Parodontitis marginalis ist wie die Atherogenese ein multifaktorieller Entzündungsprozess, der sich nach heutigen Erkenntnissen aus Faktoren des Biofilms (Plaque), der Molekularbiologie, der Wirtsempfindlichkeit und der Genetik konstituiert *(Wolf HF et al.; 2004)*. Der primäre ätiologische Faktor der Gingivitis und somit auch der Parodontitis ist die Anwesenheit von Mikroorganismen, die in der Lage sind, Entzündungen zu verursachen. Die Vorgänge von der Anlagerung von Mikroorganismen bis zur Entzündung werden durch zahlreiche molekularbiologische Interaktionen gesteuert. Wichtige Faktoren, die vom Wirt (Menschen) ausgehen, sind:

A) die genetisch determinierte unspezifische und spezifische Immunabwehr sowie Allgemeinsyndrome und -krankheiten,
B) Gewohnheiten und Körperbewusstsein,
C) das soziale Umfeld, da es körperliches und psychisches Wohlbefinden beeinflusst,
D) Stress und psychische Belastungen.

Diese Faktoren werden auch als „Risikofaktoren“ oder sekundäre ätiologische Faktoren bezeichnet.

Plaque:

Die dentale Plaque ist ein histologisch strukturierter weicher, zäher, klebriger Zahnbelag, der neben Bakterien und deren Stoffwechselprodukten aus Nahrungsresten, desquamierten Epithelzellen, Zelltrümmern und Speichelbestandteilen besteht. Sie ist nicht mit Wasserspray, sondern nur mechanisch entfernbar *(Mutschelknauss E; 2000, Kleber B-M; 1998)*.

Anfangs besteht die Plaque aus einer nur schwach virulenten Mischflora (grampositive, fakultative Anaerobier). „Reift" die Plaque weiter, so verändert sich die Bakterienflora infolge bestimmter gramnegativer Mikroorganismen und erhält einen parodontopathogenen Charakter. Hierbei reagiert das Parodont mit einer Entzündung und einer spezifischen Immunantwort. Diese beiden Reaktionen stellen nicht nur einen Abwehrmechanismus dar, sondern besitzen zudem destruktives Potenzial *(Wolf HF, E Rateitschak, Rateitschak K; 2004)*.

Die ausgereifte Plaque besteht aus der Plaquematrix, einem amorphen Material, in das dicht gepackt die Bakterien (60-70 Vol %) eingebettet sind. Die Zusammensetzung der Matrix ist wie die bakterielle Besiedlung variabel. Sie ist abhängig von der Speichelzusammensetzung, der Ernährung und Syntheseleistung der verschiedenen Plaquebakterien *(Mutschelknauss E; 2000)*.

Die Plaqueretention wird durch natürliche (Zahnstein, Furkationseingänge, Zahnengstand usw.) und iatrogene (Füllungs- und Kronenränder, Klammern und Prothesen) Faktoren gefördert. Anhand der Lokalisation wird sie in supragingivale und subgingivale Plaque unterteilt.

Bakterien:

In der subgingivalen Plaque lassen sich bis zu 300 Bakterienspezies *(Moore WEC, Moore LVH; 2000)* nachweisen. Dabei kommt es mit zunehmendem Entzündungsgrad zu einer Verschiebung der subgingivalen Mikroflora von grampositiven Kokken zu gramnegativen beweglichen Stäbchen.

Im gesunden gingivalen Sulkus kommen vorwiegend grampositive Mikroorganismen (85 %) vor. Dazu gehören Streptococcus sanguis sowie Actinomyces naeslundii und viscosus. Bei der Gingivitis hingegen sind dreimal mehr gramnegative Bakterien im Sulkus vorhanden, die obligaten Anaerobier machen 42,9 % der Gesamtflora aus. Zusätzlich verdoppelt sich der Anteil an Actinomyces viscosus, während extrazelluläre polysaccharidbildende Streptokokken vorherrschend sind. Die spezifische Mikroflora besteht aus Actinomyces species, Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica,

Prevotella intermedia, Haemophilus-Spezies und anderen grammnegativen Mikroorganismen.

Eine Ausnahme bildet die Gingivitis während hormoneller Umstellungsphasen wie z. B. Schwangerschaft, Pubertät, Klimakterium und Insulinmangel (Diabetes mellitus), da die Reaktionen des menschlichen Körpers auf die mikrobielle Plaquakkumulation im Zahnhalsbereich modifiziert werden. So verstärken Umstellungen und Dysregulationen des Hormonhaushalts eine plaquebedingte Gingivitis *(Zachariasen RD; 1993)*.

Bei der Parodontitis nimmt der Anteil an beweglichen Stäbchen und Spirochäten deutlich zu. Die subgingivale Mikroflora setzt sich aus grammnegativen, anaeroben Stäbchen, insbesondere Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythensis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans und Campylobakter rectus zusammen.

Es stellt sich an diesem Punkt die Frage, wodurch die parodontale Pathogenität dieser Mikroorganismen gekennzeichnet ist. Es wurden drei Eigenschaften festgestellt, welche die parodontale Pathogenität dieser Mikroorganismen beeinflussen:

1) Koloniebildung,
2) Umgehung der Wirtsabwehr,
3) Produktion von Substanzen, die direkten Einfluss auf die Taschendestruktion haben *(Zambon JJ et al.; 1996)*.

Die von diesen Bakterien produzierten inflammatorischen Stoffe sind Enzyme, Antigene, Toxine und Signalstoffe, die Makrophagen und T-Zellen aktivieren.

Außerdem können diese Bakterien über Fimbrien oder Adhäsine eine besondere Haftung in einer Tasche oder zu anderen Bakterien aufbauen, so dass sie sich schwieriger entfernen lassen. Manche Bakterien besitzen eine Kapsel aus Polysacchariden wie z. B. P. gingivalis, die sie gegen die Antikörper und Wirtsantwort resistenter macht. A. actimomycetemcomitans und P. gingivalis haben die Eigenschaft, in Taschen eindringen zu können. A. actimomycetemcomitans passiert das Verbindungsepithel und setzt sich im Bindegewebe fest, während P. gingivalis in den Epithelzellen persisitiert. Infolge dieser Eigenschaften wird die Virulenz dieser Bakterien noch verstärkt.

<u>Entzündungsreaktion:</u>

Einen weiteren wichtigen Faktor stellt die Entzündungsreaktion (Abwehrreaktion) dar. Die Reaktion, die auch bei der Atherogenese einen wichtigen Faktor ausmacht, hat entscheidenden Einfluss bei der Darstellung des Zusammenhanges zwischen den beiden

Krankheitsbildern. Um diesen Vorgang auch bei der Parodontitis zu verdeutlichen, wird im Folgenden der Ablauf der Parodontitis typologisch beschrieben.

Der gesunde Mensch verfügt über eine Abwehrbarriere aus neutrophilen Granulozyten, die sich an der Plaque-Taschen-Grenze formieren, um die Anzahl und das Eindringen der Bakterien zu kontrollieren. Meist unterstützt das Immunsystem diese Reaktion mit der Produktion von Antikörpern. Diese Antikörper haben vor allem die Funktion, die Bakterien zu markieren, so dass die neutrophilen Granulozyten diese erkennen und aufnehmen können. Diesen Antikörperspeicher stellt die Sulkusflüssigkeit dar, ein modifiziertes Entzündungssekret. Darüber hinaus können die Antikörper die Phagozytose fördern, das Komplementsystem aktivieren und die bakteriellen Toxine und Enzyme neutralisieren oder die Bakterienkolonien zerstören *(Kleber B-M; 1998)*.

Bei der Entstehung der Parodontitis wird diese Abwehrreaktion unterbunden. Einige Mikroorganismen wie A. actinomycetemcomitans und C. rectus produzieren Leukotoxine, die direkt die neutrophilen Granulozyten abtöten, womit bereits die erste Abwehrreaktion unterbunden wird. Andere Bakterien wie P. gingivalis sezernieren proteolytische Enzyme, die zum einen die Antikörper und das Komplementsystem vermindern und zum anderen die Anhaftung dieser Moleküle an den Bakterienoberflächen verhindern. Diese Prozesse unterbinden nicht nur die Phagozytose, sondern auch die Akkumulation der komplement-vermittelten chemotaktischen Faktoren, die unter normalen Umständen zusätzlich neutrophile Granulozyten rekrutieren. Zudem bilden A. actinomycetemcomitans und andere Bakterien Faktoren, die die Immunantwort gegen sich selbst und andere Bakterien unterdrücken.

Wie bereits erwähnt, dringen manche Bakterien bis in das Gewebe der Taschen ein, wodurch sie dem direkten Kontakt mit den neutrophilen Granulozyten und Molekülen des Immunsystems entgehen. Somit haben die Bakterien einen direkten Effekt auf die Destruktion des Parodonts. Jedoch finden diese Prozesse oft tief subgingival in der Plaque statt, so dass nur sehr wenige der parodontalen Bakterien dorthin gelangen. Aus dieser Tatsache lässt sich schlussfolgern, dass die Bakterien mit ihren Stoffen auch einen indirekten Einfluss auf das parodontale Gewebe ausüben. Diese indirekten Effekte, die durch die Bakterien und die von ihnen produzierten Stoffe ausgelöst werden, spielen in den Anfangsstadien der Entzündung eine wichtige Rolle.

Nachdem die Hauptabwehrelemente ausgelöscht bzw. überwunden sind, werden wirtsvermittelte destruktive Reaktionen ausgelöst. So geben z. B. die polymorphkernigen Leukozyten, die normalerweise eine schützende Wirkung haben, bei der Phagozytose Produkte ab, die das Kollagen und die Basalsmembran des Saumepithels und somit die

gesamte Tasche beschädigen. Die durch Aktivierung der Monozyten, Lymphozyten, Fibroblasten und andere Wirtszellen ausgelösten Entzündungszeichen (Destruktion und Mobilisation der Tasche) sind Hauptursachen für die Entstehung einer etablierten Parodontitis.

Wie bei der Entzündungsreaktion der Atherosklerose wird mittels der Zytokine und der ebenso antiinflammatorisch wie proinflammatorisch wirkenden Mediatoren die Progression der Parodontitis gesteuert. Besonders die bakteriellen Lipopolysaccharide werden verdächtigt, die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E2 auszulösen und dadurch die Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen zu fördern, die einen destruktiven Einfluss auf die extrazelluläre Matrix und den Knochen haben.

Im Folgenden wird daher erneut auf die wichtigsten katabolischen Zytokine und ihrer Funktionen imbesonderen bei der Parodontitis genauer eingegangen *(Deschner J, Sanderink RBA; 2006, Löffler G, Petrides PE; 1997)*.

Interleukin 1 (IL-1) (s. Atherogenese):

IL-1 wird im Parodont insbesondere von Makrophagen, aber auch von PMNs, Lymphozyten, Endo- und Epithelzellen, gingivalen und desmodontalen Fibroblasten, Knochenzellen sowie anderen Zellen produziert und entfaltet seine Wirkung wiederum auf zahlreiche Zelltypen und -funktionen. Eine wichtige Funktion ist die Stimulierung der T-Lymphozyten und der Akut-Phase-Reaktion.

In Fibroblasten induziert IL-1 die Produktion von Prostaglandin E2, von gewebelysierender Kollagenase sowie von anderen Matrixmetalloproteinasen, die zum Abbau des parodontalen Bindegewebes und des Knochens führen.

Interleukin 6 (IL-6) (s. Atherogenese):

IL-6 wird von Makrophagen, PMNs, Lymphozyten, gingivalen und desmodontalen Fibroblasten, Endo- und Epithelzellen, Knochenzellen sowie von anderen Zellen im Parodont synthetisiert. IL-6 erhöht die Anzahl der Osteoklasten und deren Vorläuferzellen, stimuliert die Knochenresorption und hemmt die Knochenbildung.

Interleukin 8 (IL-8):

Subgingivale Mikroorganismen können die benachbarten Epithelzellen und die im Sulkus bzw. in der parodontalen Tasche befindlichen PMNs zur IL-8-Sekretion stimulieren. Dadurch entsteht ein IL-8-Konzentrationsgradient zwischen den subepithelialen Gefäßen und dem Biofilm, der als Leitschiene für die Rekrutierung neuer PMNs fungiert. Mit dem

Fortschreiten der bakteriellen Infektion und der parodontalen Entzündung werden zunehmend auch die im subepithelialen Bindegewebe lokalisierten Zellen (z. B. Makrophagen, gingivale und desmodontale Fibroblasten, Endothelzellen) zur IL-8-Sekretion angeregt, so dass der eindeutige Konzentrationsgradient verloren geht. Dadurch wiederum werden die PMNs auch im subepithelialen Gewebe akkumuliert und aktiviert sowie zahlreiche Entzündungsmediatoren und Enzyme freigesetzt, die den Knochen- und Attachmentverlust bewirken.

Interleukin-10 (IL-10):
Interleukin-10 wird von T-Lymphozyten produziert, es verhält sich immunsuppressiv. Denn in Monozyten und PMNs reduziert IL-10 die Produktion nicht nur von Chemokin, sondern auch von proinflammatorischen Zytokinen, die immunoinflammatorische Prozesse im Parodont kontrollieren bzw. hemmen. Zudem unterdrückt IL-10 die Expression wichtiger Oberflächenrezeptormoleküle.

Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) (s. Atherogenese):
Viele biologische Aktivitäten von TNF-α sind denen von IL-1 ähnlich. TNF-α stimuliert ebenfalls die Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und die Freisetzung von matrixabbauenden Enzymen. Außerdem fördert es die Knochenresorption und hemmt die Knochenbildung.

Prostaglandin E2 (PGE2):
Dieses Prostaglandin ist ein vasoaktives Eikosanoid, das von den Monozyten und Fibroblasten produziert wird. Es hemmt die Knochenkollagenbildung und fördert die Knochenresorption. Durch diese Störung kann das bestehende Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau zugunsten der destruktiven Vorgänge verschoben werden. PGE2 führt im allgemeinem zu einer Zunahme des cAMP-Gehalts und damit zu einer Relaxierung der glatten Muskulatur. Dieser Effekt wird zur Erklärung des Zusammenhanges zwischen Parodontitis und Frühgeburten herangezogen.

Monozytenchemotaktisches Protein-1 (MCP-1):
MCP-1 wird vor allem von Makrophagen und Endothelzellen, aber auch von Lymphozyten, PMNs, Epithelzellen, gingivalen und desmodontalen Fibroblasten sowie Osteoblasten synthetisiert. MCP-1 wirkt chemotaktisch und aktivierend auf Monozyten und T−Zellen, jedoch nicht auf PMNs. Die Bedeutung von MCP-1 bei der parodontalen

Ätiopathogenese ist allerdings bisher kaum untersucht worden. Es ist jedoch anzunehmen, dass MCP-1 eine wichtige Rolle für die Rekrutierung und Aktivierung der subepithelial lokalisierten Makrophagen spielt. Wahrscheinlich ist MCP-1 zudem durch die Rekrutierung von Osteoklastenvorläuferzellen in Knochenabbauprozesse entscheidend involviert (*Graves DT, et al.; 1999*).

1.2.3.1 Histologie und Klinik der Entzündungspathogenese:

Bei der Parodontits wird der Ablauf der Histopathogenese in vier Stufen unterteilt. Diese Stadien sind auch auf die Einteilung der Klinik zumindest zum Teil transferierbar.

Im Vergleich mit der Atherosklerose werden beim Ablauf der Pathologie Parallelitäten sichtbar, die bereits bei der Beschreibung der Abwehrreaktion herausgestellt worden sind und bei der folgenden Darstellung der histologischen Vorgänge zum besseren Verständnis zu verdeutlichen sind.

1. Initiale Läsion:

Bei anhaltender Plaqueakkumulation auf der Zahnoberfläche bilden sich nach zwei bis vier Tagen erste Veränderungen im Parodont: die initiale Gingivitis. Dabei kommt es zu einer Permeabilitätszunahme der Saumepithelgefäße mit einer verstärkten Ausscheidung an Sulkusflüssigkeit, die reich an Plasmaproteinen ist und zum Verlust des perivaskulären Kollagens führt. Anschließend wandern polymorphkernige Granulozyten in großer Anzahl durch das Saumepithel bis in den Sulkus, so dass das Saumepithel im Sulkusbodenbereich aufgelockert wird. Klinisch kann es zu diesem Zeitpunkt zu leichter Ödembildung und Rötung kommen.

2. Frühe Läsion:

Bei anhaltender Plaqueakkumulation bildet sich nach ca. 14 Tagen die chronische Gingivitis, die mit den ersten klinischen Kardinalsymptomen einer Entzündung einhergeht. Histopathologisch kommt es im Bindegewebe unterhalb des Saumepithels zu Ansammlungen von Makrophagen und Lymphozyten, den Entzündungszellen. Die Schädigung der Fibroblasten und die Basalzellenproliferation führen schließlich zu einem weiteren Kollagenfaserabbau und zu einer Ausdehnung des Saumepithels in das Bindegewebe. Diese Einwanderung der Entzündungszellen und die Gewebeschädigung stellen bei der Parodontitis einen wichtigen Schritt hinsichtlich der Pathogenese wie auch bei der Atheroskleroseentstehung dar.

Klinisch zeigt sich bei der frühen Gingivitis eine Schwellung und Rötung. Das typische Aussehen der gesunden Gingiva (blassrosa, mit gestippelter Oberfläche) geht verloren. Bei Sondierung kommt es zu Blutungen; gleichzeitig kann die Sondierungstiefe durch die Pseudotaschenbildung erhöht sein.

3. Etablierte Läsion:

Nach unbestimmter Zeit der Plaqueakkumulation entwickelt sich die etablierte Läsion, indem eine gingivale Tasche ausgebildet wird. Diese Taschenbildung geht mit einem intraepithelialen Riss und anschließender Degeneration der Zellen des Saumepithels einher. Zudem reißt die Verbindung zwischen dem Saumepithel und der Schmelzoberfläche ab, so dass sich ein Taschenepithel bildet.

Pathohistologisch ist das etablierte Stadium durch Persisitieren der Entzündungszeichen, durch spezifische Entzündungszellen im Infiltrat, durch eine Ansammlung von Immunglobulinen im Bindegewebe, im Saumepithel und im Sulkus, durch eine Zunahme an Plasmazellen und durch weiteren Kollagenverlust gekennzeichnet. Dies Stadium kann lange stabil bleiben und ist bei sehr guter Mundhygiene noch vollständig reversibel (*Page RC, Schroeder HE; 1976*).

4. Fortgeschrittene Läsion (Parodontitis):

Bei dauerhafter Plaqueakkumulation bildet sich nach unbestimmter Zeit die Parodontitis. Diese Entwicklung der Erkrankung wird zum einen durch die Veränderung des pathogenen Potenzials der Plaque bedingt, zum anderen durch eine nicht angepasste Wirtsantwort auf den Infekt verursacht.

Im Gegensatz zur Gingivitis ist die Parodontitis einerseits durch einen Attachmentverlust infolge des Knochenabbaus, andererseits durch die Ausbildung einer parodontalen Tasche gekennzeichnet. Dabei kommt es zu einer Gewebeumwandlung: Knochen und Bindegewebe entwickeln sich zu Granulationsgewebe. Zusätzlich findet im Bereich der parodontalen Taschen ein weiterer Kollagenverlust statt *(Page RC, Schroeder HE; 1976, Müller H-P; 2001)*.

Die Parodontitis ist durch eine individualtypische und zahnflächenbezogene Reaktion des Wirtes charakterisiert. Das bedeutet, dass es eine klinische Vielfalt an Erscheinungsformen gibt, die von der individuellen Abwehrlage und den möglichen Risikofaktoren abhängt. Der Verlauf der Parodontitis wird als zyklisch-progredient beschrieben. So werden kurze

aktive Phasen von längeren nicht-aktiven Phasen abgelöst, wobei zur selben Zeit das Stadium von Zahn zu Zahn unterschiedlich sein kann.
Bei einem akuten Schub nimmt die Anzahl der gramnegativen und anaeroben Bakterien in der Tasche kurzfristig zu, so dass Invasionen im Gewebe auftreten können. Daraufhin reagiert das Gewebe mit einer akuten Abwehrreaktion, indem sich Mikronekrosen oder eitrige Prozesse entwickeln.

1.2.4 Risikofaktoren

Wie bei der Atherosklerose bereits beschrieben, beeinflussen Risikofaktoren das Gewebe und die Abwehrreaktion (Immunität) des Wirts negativ, d. h. sie machen den Menschen „empfänglicher“ für die Erkrankung. Sie lassen sich anhand ihrer unterschiedlichen Komponenten unterteilen, z. B. in genetisch – nichtgenetisch, systemisch – lokal oder veränderbare – nichtveränderbare Risikofaktoren. *(Epidemiologiy of Periodontal Diseases, 1996)*.
Die Risikofaktoren werden wie bei der Atherosklerose in Reversible und Irreversible unterteilt. Zu den irreversiblen Risikofaktoren zählen:

Alter:

Der Risikofaktor Alter spielt bei der Atherosklerose wie bei der Parodontitis eine wichtige Rolle. Die Hauptursache liegt dabei in der geschwächten Immunabwehr, die mit dem Alter einhergeht.
Außerdem nimmt mit dem Alter die Exposition an Risikofaktoren und das Einwirken multipler Erkrankungsepisoden zu. Besondere Bedeutung kommt ggf. Verhaltensänderungen bei der Mundhygiene zu: Ist diese weiterhin gut, spielt das Alter eine nebensächliche Rolle.

Geschlecht:

Im Jugendlichen- und Erwachsenenalter sind Gingivitis und Parodontitis sowohl in ihrem Ausmaß als auch in ihrer Schwere beim männlichen Geschlecht stärker verbreitet. Die Ursache ist dabei noch nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass dies allgemein auf die weniger gute Mundhygiene bei Männern zurückzuführen sei.
Bei Frauen hingegen kann Gingivitis aufgrund hormoneller Umstellungen temporär auftreten (siehe Schwangerschaftsgingivitis).

Genetische Faktoren:

Genetische Defekte können so stark sein, dass sie eine Krankheit allein auslösen, z. B. beim Papillon-Lefèvre-Syndrom. In diesen Fällen tritt Parodontitis bereits in der Kindheit oder Jugend auf (*Lefevre C, et al.; 2001*). In den meisten Fällen jedoch ist Parodontitis eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Komponenten wie z. B. beim Down Syndrom die Basis bilden können.

Ein weiteres Beispiel ist ein genetisch bedingt niedrigerer IgG2-Spiegel, der mit einer aggressiven Parodontitis in Zusammenhang steht. Das IgG2 bindet an polysaccharidartige Antigene und ist deshalb wichtig für die Abwehr gramnegativer Bakterien.

Die reversiblen, veränderbaren Risikofaktoren lassen sich in lokale oder systemische Faktoren unterteilen. Zu den systemischen zählen Allgemeinerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, HIV-Infektionen), Rauchen, Stress, Medikamente, sozioökonomischer Status, Umwelt und Ernährung, während Speichelmangel, Mundatmung, exogene und mechanische sowie allergisierende Reize, funktionelle Störungen (okklusales Trauma) und berufliche Parafunktionen zu den lokalen Faktoren zählen.

Rauchen:

Während Teerprodukte generell die Gingiva lokal reizen, führt Nikotin als Sympathikomimetikum im parodontalen Gewebe zu einem reduzierten Stoffwechsel, der die lokale Immunantwort schwächt. Zusätzlich beeinflussen die Verbrennungsprodukte die chemotaktischen Reaktionen und das Phagozytoseverhalten der polymorphen Granulozyten, so dass der IgG2-Spiegel reduziert wird (siehe genetische Faktoren). Bei erhöhtem Nikotinkonsum wird die Destruktion des Parodonts über die Schädigung der Fibrobalsten von Gingiva und Desmodont direkt ausgelöst *(Wolf HF et al.; 2004, Müller H-P; 2001)*. Aus diesem Grund ist Rauchen wie bei der Atherogenese einer der Hauptrisikofaktoren für die Parodontitispathogenese. (*Tomar SL, Asam S; 2000)*

Allgemeinerkrankungen:

Schwere Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, HIV-Infektionen oder Störungen im Hormonhaushalt verstärken die Gingivitis- und Parodontitisprävalenz über verschiedene Wege.

Beim Diabetiker führt die Hyperglykämie sowohl zur „klassischen Trias“ von Polyurie, Polydipsie und Polyphagie als auch zu erhöhter Infektanfälligkeit. Hinsichtlich der parodontalen Zusammenhänge sind die verschlechterte Sauerstoffversorgung im Gewebe,

die Störung der Chemotaxis und der Phagozytose, die Adhäsion der Granulozyten sowie die Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels zu nennen. Die Störung des Kollagestoffwechsels erfolgt durch die Beeinflussung der Synthese, des Reifeprozesses und der Homöostase des Kollagens. Diese Prozesse sind im wesentlichem von der Glukosekonzentration abhängig. Darüber hinaus ist die kollagenolytische Aktivität im Gingivaexsudat bei Diabetikern erhöht.

Zwischen der HIV-Infektion und der klassischen Manifestation von oralen oppertunistischen Infektionen vergehen Monate bis Jahre. Das Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) hat große Affinität zu CD4-Rezeptoren, so dass es den Zusammenbruch der zellvermittelten Immunabwehr sowie die Ausbildung maligner Tumore bewirken kann. Patienten mit dieser Erkrankung leiden häufig oral unter bakteriellen Infektionen wie Gingivitis oder Parodontitis, mykotischen Infektionen wie Candidiasis und viralen Infektionen wie Herpes bzw. Herpes zoster.

Sozioökonomischer Status:

In Studien *(Borrell LN et al.; 2006, Diez Roux AV et al.; 2002)* ist nachgewiesen worden, dass ein Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und der zahnmedizinischen und besonders der gingivalen Gesundheit besteht. Der Grund liegt in einer besseren Mundhygiene bei besser Gebildeten und häufigeren Zahnarztbesuchen bei denjenigen, die mehr auf ihre Zähne achten.

Stress:

Stress führt häufig zu einer negativen Beeinflussung des Immunstatus bzw. zur Erhöhung der proinflammatorischen Mediatoren, so dass die Anfälligkeit, an Parodontitis zu erkranken, erhöht wird. Stress kann durch das soziale Umfeld, die Umwelt, berufliche Überbelastung oder andere Faktoren ausgelöst werden.

Medikamente:

Durch die Einnahme von bestimmten Medikamenten kann es zu Hyperplasien kommen. Solche Reaktionen verursachenden Medikamente sind Phenytoin (Hydantoin), Cyclosporin und Dihydropyridin-Präparate wie z. B. Nifedipin oder Nitrendipin.

Speichelmangel:

Speichel überzieht alle oralen Strukturen mit einem dünnen Glykoprotein- (Mucin) und einem Protein-Film. Durch seine Anteile an Bicarbonat, Phosphat, Kalzium und Fluorid

hat der Speichel puffernde und remineralisierende Wirkungen. Durch sekretorische Immunglobuline (sIgA) sowie durch Lysozym, Katalase, Laktoperoxidase und weitere Enzyme wird die antibakterielle Aktivität des Speichels bestimmt. Bei Speichelmangel wie z. B. durch Mundatmung trocknen die Schleimhäute aus, so dass sich die Schutzfunktion des Speichels reduziert.

Funktionelle Störungen:

Funktionelle Störungen verursachen nicht auf dem direkten Weg eine Parodontitis. Jedoch können sie durch übermäßige Attrition/Abrasion der Zahnhartsubstanz, durch erhöhte Zahnbeweglichkeit und Knochenabbau die Parodontitisprogression fördern.

2 Fragestellung

Die Erkrankung des Parodontiums (Parodontitis) wird seit 1991 (*Valtonen VV; 1991)* als Risikofaktor für andere infektionsbedingte Erkrankungen diskutiert. So haben verschiedene Studien gezeigt, dass Patienten mit Erkrankungen des Gefäßsystems (Atherosklerose oder Herzinfarkt) häufig Erkrankungen des Parodontiums haben.

Bei dem Vergleich der beiden Krankheiten wird ersichtlich, dass die Pathogenese und die Risikofaktoren einige Gemeinsamkeiten aufweisen, wie z. B. die Entzündgszeichen und die Risikofaktoren. Treten nun diese beiden Erkrankungen gleichzeitig, aber unabhängig voneinader auf, oder wird die Entstehung der Parodontitis durch die Risikofaktoren gefördert und unterstützt die Entstehung der Atherosklerose?
Einen weiteren möglichen Verbindungsfaktor stellen die parodontalpathogenen Bakterien dar. Aufgrund des Nachweises von Chlamydia pneumoniae und Helicobacter pylori in atherosklerotischer Plaque (*Zamorano J, et al; 2003, Kaplan M, et al.; 2006*) wird den parodontal pathologischen Bakterien ein proatherogener Einfluss unterstellt.
So stellt sich die Frage: Sind diese Bakterien in der Lage, über Endotheldefekte in den Blutkreislauf einzudringen und so die Bildung atherosklerotischer Läsion zu fördern? Oder schwächt die bakterielle Entzündung des Parodonts die körperliche Immunabwehr so stark, dass andere entzündliche Erkrankungen leichter entstehen können? Ein gemeinsamer Marker ist das C-reaktive Protein (CRP), ein Entzündungsparameter, der sowohl mit dem Auftreten von schweren Entzündungen (z. B. Lungenentzündung, Meningitis) als auch mit Atherosklerose assoziiert ist.

Aus diesen Überlegungen leitet sich die Frage ab:
Besteht ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der entzündlichen Erkrankung des Parodontium und der Gefäße?
Oder anders formuliert: Ist Parodontitis ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose wie Rauchen, Übergewicht und Cholesterin, oder verlaufen beide Erkrankungen separat voneinander?

Im Folgenden werden 38 Studien, die diese Fragestellung mittels verschiedener Methoden untersuchen, begutachtet und miteinander verglichen, um einen möglichen Zusammenhang aufzuzeigen.

3 Methoden

Die dieser Untersuchung zugrunde gelegte Literatur ist mit Hilfe der Medline-Datenbank ermittelt worden. Berücksichtigt sind die unter den Stichworten „Parodontitis“, „Atherosklerose“, „kardiovaskuläre Erkrankungen“, „periphere Gefäßveränderungen“, „P. gingivalis“ und „CRP“ recherchierten, bis Dezember 2006 veröffentlichten Publikationen von Humanstudien. Diese Publikationen sind anhand des Journal Citation Reports auf ihre Relevanz hin überprüft.

Bei der Literaturauswahl sind folgende Kriterien angewandt worden:

1) Das Untersuchungziel „atherosklerotische Veränderungen“ und „Parodontitis“ sollte im Mittelpunkt der Studie stehen.
2) Die Studien sollten eindeutige Definitionen für koronare, zerebrale oder periphere Gefäßerkrankungen haben.
3) Als Messangabe für parodontale Erkrankung sind Parodontitis und Gingivitis definiert.

Um pathophysiologische Zusammenhänge zu erfassen, sind berücksichtigt:

4) experimentelle Studien, die atherosklerotische Plaque auf parodontale Bakterien hin untersucht haben,
5) Studien, die Zusammenhänge zwischen Parodontitis und Entzündungsmarkern untersucht haben.

Von den ermittelten 245 Veröffentlichungen entsprachen 73 generell den Einschlusskriterien. Häufigste Ausschlusskriterien haben Reviews, Briefe an Autoren und in 15 Fällen nicht zielführende Studienkonzepte geliefert. Unberücksichtigt bleiben die Publikationen, die in mindestens einem Punkt nicht exakt die Einschlusskriterien erfüllen, so dass schließlich 38 Studien in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossen sind.

2.1 Datenauswertung

Zur Auswertung wurde eine Tabelle erstellt, in die alle Daten wie Autorenname, Titel, Journal (mit Jahr), Anzahl der Teilnehmer, Studienform, Zulassungskriterien, Ausschlusskriterien, Studienhintergründe, Untersuchungsmethoden, Messangaben für die parodontale Erkrankung, Endpunkte, angepasste Variablen (bei den an Menschen durchgeführten Studien), Ergebnisse, Studienland eingetragen wurden.

Das Ausmaß des Entzündungsgrades des Parodonts wurde in den Studien mit Hilfe verschiedener Indices oder Beschreibungen/Markern definiert – wie z. B. Bleeding on Probing (BOP), Taschentiefe (PD), Attachmentverlust (CAL), Knochenverlust, Eigenberichte über den parodontalen Zustand, Zahnbeweglichkeit und geschwollene oder blutende Papillen.

2.2 Studientypen

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien und experimentelle Studien, d. h. kontrollierte klinische Studien. Die charakteristischen Kennzeichen dieser Studientypen werden weiter unten beschrieben und miteinander verglichen.

Abgesehen von den experimentellen Studien handelt es sich dabei um Beobachtungsstudien, bei denen verfolgt wird, wie die Exposition und die Krankheitsentsstehung sich aufeinander auswirken.

Je nach zeitlicher Betrachtung werden analytische und deskriptive Studien unterschieden. Während bei der deskriptiven Epidemiologie die wissenschaftliche Untersuchung der Verbreitung und Häufigkeit gesundheits- und versorgungsbezogener Tatbestände im Vordergrund steht, widmet sich die analytische Epidemiologie der Erforschung von Ursachen und Risikofaktoren für das Auftreten von Erkrankungen.

Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Kriterium prospektiv oder retrospektiv. Bei retrospektiven Studien wird z. B. bei der Bestimmung eines Risikofaktors die Exposition aus Daten zurückliegender Berichte ermittelt, während die Ergebnisse bereits zum Studienbeginn festgestellt worden sind. Das bedeutet, dass die Ergebnisse bereits dokumentiert oder mit Hilfe von Befragungen ermittelt sind. Nachteilig ist, dass somit auf die Datenqualität kein Einfluss mehr genommen werden kann und man bei Befragungen auf die Richtigkeit der Aussagen und das Erinnerungsvermögen der Personen angewiesen ist. Demgegenüber gewährleisten prospektive, also vorausschauende Studien eine gute Kontrolle der Datenqualität, da die Daten im Rahmen der Studie erhoben werden.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist der transversale oder longitudinale Studienverlauf. Bei den transversalen oder Querschnittstudien werden die Eigenschaften einer Beobachtungseinheit nur ein einziges Mal registriert. Dadurch lassen sich mit diesen Daten zwar Zustandsbeschreibungen erstellen, doch keine zeitlichen Abläufe erfassen.
Bei Longitudinalstudien erfolgen in regelmäßigen zeitlichen Abständen neue Untersuchungen der gleichen Studienpopulation. Auf diese Weise werden zeitliche Veränderungen messbar, so dass sich die Inzidenz einer Krankheit (Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb des Beobachtungszeitraums bezogen auf eine definierte Anzahl von Individuen) ermitteln lässt. Der Nachteil dieses Studientyps liegt in dem langen Untersuchungszeitraum, wodurch eine stabile Population nicht immer gewährleistet ist: Zu- und Abgänge sollten möglichst gering sein.

2.2.1 Kohortenstudie

Kohortenstudien werden zur Erforschung von ätiologischen Zusammenhängen bzw. von Risikofaktoren eingesetzt. Eine Kohorte ist eine Personengruppe, die durch eine bestimmte Eigenschaft zu einem bestimmten Zeitraum definiert wird.
In Kohortenstudien werden eine exponierte und eine nicht-exponierte Gruppe ausgewählt und beobachtet, um sie abschließend miteinander vergleichen zu können. Auf diese Weise lässt sich z. B. die Inzidenz einer bestimmten Krankheit in einer Kohorte ermitteln. Um den Aufbau einer bestimmten Kohortenstudie genauer zu erfassen, können prospektive und retrospektive Kohortenstudie durchgeführt werden. Die retrospektive Form arbeitet mit bereits ermittelten Daten, und nur das Ergebnis wird zum aktuellen Zeitpunkt ermittelt. Bei der prospektiven Kohortenstudie werden die Auswahl der Studienpopulation, die Untersuchungen und die Auswertungen im Rahmen der Studie durchgeführt. Somit hat die prospektive Studienform den Vorteil, dass für die gesamte Beobachtungsperiode die Exposition genau erfasst werden kann und die vorkommenden zeitlich variablen Expositionsbelastungen sich sehr genau dokumentieren lassen. Die angestrebte Schätzung einer so genannten Expositions-Wirkungs-Beziehung ist also sehr verlässlich, während bei retrospektiven Studien nur mit vorgegebenen Daten gearbeitet werden kann.
Ein Nachteil des prospektiven Studienaufbaus ist die lange Studienzeit, die benötigt wird, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen. Diese lange Studienzeit kann zu weiteren Nachteilen führen. So kann es zu Ausfällen an Studienteilnehmern und fehlenden Untersuchungsergebnissen (z. B. wegen Umzug oder Todesfällen) kommen. Kohortenstudien mit einem Verlust von 30-40 % an Teilnehmern lassen Zweifel an der internen Validität der Studie aufkommen, zumal die Kohortenverluste oft nicht zufällig auf

die Studiengruppe verteilt sind, sondern ein systematisches Muster zeigen. Dadurch kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse, „Attrition Bias“, kommen. Daher ist es wichtig, dass die Studien stabil ablaufen.

Weitere Verzerrungen (Bias) der Kohortenstudien können infolge verschiedener Ursachen entstehen:

1) bei der Bewertung des Endzustandes:
   Wenn der Untersucher die Expositionsverteilung und die untersuchte Hypothese kennt, können die Untersuchungen dadurch womöglich verfälscht werden.
2) durch unterschiedliche Informationsqualitäten (Informationsbias):
   Wichtig ist, dass zwischen den zu vergleichenden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Informationen und Untersuchungen bestehen. Diese Bias spielt besonders bei den retrospektiven Kohortenstudien eine entscheidende Rolle, da in diesen Fällen kein Einfluss auf die Untersuchungsmethoden ausgeübt werden kann.
3) bei der Auswertung:
   Durch vorgefasste Meinungen und Vorstellungen können bei der Auswertung der Daten Fehler oder Ungenauigkeiten auftreten *(Gordis L; 2001)*.

Eine weitere Form der Kohortenstudie besteht in der Kombination von retro- und prospektivem Vorgehen. Bei diesem Ansatz wird die Exposition aus objektiven Dokumenten und Aufzeichnungen ermittelt, Nachbeobachtungen und Messungen der Resultate erstrecken sich aber in die Zukunft.

2.2.2 Fall-Kontroll-Studie

Dieser Studientyp identifiziert Individuen (Fälle) mit einer Erkrankung (oder einer anderen Zielvariablen) und setzt diese mit einer geeigneten Kontroll- (Vergleichs-, Referenz-) Gruppe von Individuen ohne diese Krankheit in Relation. Die Beziehung eines Merkmals zu dieser Krankheit wird durch den Vergleich Kranker und Nicht-Kranker hinsichtlich der Häufigkeit eines Merkmals (bzw. bei quantitativen Merkmalen seiner Stufen) überprüft (*Last JM, 1988*). Sind beide Gruppen bezüglich der allgemeinen Risikofaktoren miteinander vergleichbar und lassen sich in den Gruppen unterschiedliche Expositionen hinsichtlich des zu untersuchenden Risikofaktors finden, so wird dies als ein Hinweis auf eine ätiologische Beziehung zwischen dem Faktor und der Krankheit interpretiert.

Bei einer Studie mit einer Vielzahl an potenziellen Einflussfaktoren für die Entstehung einer Krankheit ist die Vergleichbarkeit der Fall- mit der Kontrollgruppe das Kriterium,

dessen Erfüllung erst eine ätiologische Hypothesenbildung ermöglicht. Dies bedeutet, dass besonderes Augenmerk auf die Rekrutierung der Studienpopulation zu legen ist. Zu unterschieden ist daher zwischen einer populationsbezogenen und einer auswahlbezogenen Fall-Kontroll-Studie. Bei einer populationsbezogenen Studie sind sowohl die Fall- wie auch die Kontrollgruppe repräsentativ für die Zielgesamtheit, dass heißt beide Gruppen stellen jeweils eine repräsentative Stichprobe aus der kranken bzw. krankheitsfreien Teilgruppe der Zielgesamtheit dar. Dies ist jedoch in den meisten Fällen schwer zu erreichen, so dass zumeist mit Hilfe einer Auswahl gearbeitet wird. Beispielsweise werden Personengruppen untersucht, die mit einer bestimmten Diagnose in ein Krankenhaus kommen. Problematisch wird dann die Bestimmung der Kontrollgruppe, zumal die Fallgruppe nicht zufällig bzw. stichprobenartig rekrutiert worden ist.

Die Vorteile der Fall-Kontrollstudien liegen einerseits in der kurzen Studiendauer und den geringeren Kosten, zum anderen ist die Untersuchung mehrerer Risikofaktoren für eine Krankheit möglich, da die Exposition im Nachhinein festgestellt wird und sich vielfältige Expositionsbestimmungen durchführen lassen.

In Hinblick auf Erkrankungen, die selten sind und/oder eine lange Latenzzeit haben, sind Fall-Kontroll-Studien nicht nur bedeutend effizienter als Kohortenstudien, sondern stellen oftmals sogar die einzig anwendbare Methode dar. Überdies sind sie auch ein wichtiges Instrument zur Untersuchung der Ursache von plötzlichen Krankheitsausbrüchen. Fall-Kontroll-Studien sind nicht sehr aufwendig und deshalb kostengünstig.

Als nachteilig sind insbesondere die mangelnden Quantifizierungsmöglichkeiten von Risiken anzusehen. So ist es theoretisch nicht möglich zu entscheiden, ob ein Faktor der Krankheit vorausgeht oder umgekehrt. Ein weiteres Problem stellt die retrospektive Expositionsbestimmung dar, da sie nur mit Hilfe von Aufzeichnungen oder Gedächtnisleistungen der Patienten rekonstruiert werden kann. Die Verlässlichkeit solcher Eigenangaben ist jedoch äußerst kritisch zu betrachten – insbesondere dann, wenn den Studienteilnehmern die Assoziation von Risikofaktor und Krankheit bekannt ist. Da die Erkrankten selbst oft kritisch rückblickend nach den Krankheitsursachen suchen, ergibt sich daraus ein weiteres methodisches Problem (Recall-Bias) *(Klug SJ, et al.: 2004)*. Ein weiterer Nachteil ist der eingeschränkte Informationsgewinn. Beispielsweise lassen sich keine Prävalenz- und Inzidenz-Schätzungen durchführen, denn das Verhältnis zwischen den Krankheitsfällen und der Anzahl der erkrankten, in die Studie eingeschlossenen Personen wird durch deren Kontrollfunktion bestimmt, nicht jedoch durch die tatsächliche Häufigkeit von Krankheitsfällen. Somit lässt sich mit einer Fall-Kontroll-Studie jeweils nur ein einziger Outcome untersuchen.

2.2.3 Querschnittstudien

Mit dieser Methode wird für eine Auswahl an Personen der Zielpopulation deren Krankheitsstatus und die gegenwärtige oder auch frühere Expositionsbelastung gleichzeitig zu einem festen Zeitpunkt erhoben. Im Unterschied zur Kohorten- und zur Fall-Kontroll-Studie werden somit Exposition und Krankheit simultan gemessen und nicht nur ein Ansatzpunkt ausgewählt. Da zu den zugelassenen Erkrankungen auch prävalente Krankheitsfälle, also Fälle von unbekannter Dauer, zählen, wird diese Forschungsmethode auch als Prävalenzstudie bezeichnet *(Cohen J; 1968)*.

Ein Problem der Querschnittstudien ist, dass sie als Kausalitätsnachweis von Risikofaktoren im Rahmen der analytischen Epidemiologie nur schlecht anzuwenden sind, da zwischen der Exposition und der Krankheit eine erhebliche Zeitspanne liegen kann. Daher kommt diesen Studien lediglich eine deskriptive Funktion bei der Erforschung eines Zusammenhanges zu. Zudem sind wegen des zeitlichen Aspektes Verzerrungen möglich, weil Personen, bei denen die Krankheit aufgetreten ist, ihren Expositionsstatus bis zur Studie durchaus verändert haben können.

Die Vorteile dieses Studientyps liegen zum einen im geringen Kosten- und Zeitaufwand, zum anderen in der repräsentativen Zufallsauswahl der Studienpopulation und der Möglichkeit, eine der Zielpopulation adäquate Schlussfolgerung zu formulieren.

2.2.4 Kontrollierte klinische Studien

Mit diesen auf einer Patientenpopulation beruhenden experimentellen Studien sollen Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Therapie oder eines Arzneimittels erforscht werden.

Die Studien haben somit ein prospektives Design. Zusätzlich muss der Versuchsplan die Grundform eines Kontrollgruppendesigns haben, bei dem die zu prüfende Therapiewirkung mit der Wirkung eines oder mehrerer Behandlungsstandards statistisch verglichen werden kann.

Bei kontrollierten klinischen Studien werden die zu vergleichenden Gruppen mit Hilfe eines Zufallverfahrens gebildet, wobei diese randomisierten Gruppen eine Strukturgleichheit aufweisen sollten. Dies ist eines der Kriterien, mit dem sich die klinische Studie von der Kohortenstudie unterscheidet, da bei diesen die Zuordnung zu einer Expositionsgruppe von individuellen Faktoren abhängig ist.

Im Idealfall erfolgen diese Studien doppelblind, was bedeutet, dass weder der behandelnde Arzt noch die Patienten wissen, welche Therapie im Einzelfall verwendet wird. Mit dieser

Form wird eine Beobachtungsgleichheit angestrebt. Durchgeführt werden dieses Studien zumeist einfachblind oder sogar offen, obgleich die offene Form keine unabhängigen Ergebnisse erwarten lässt und daher möglichst vermieden werden sollte.
Um valide Ergebnisse zu erzielen, ist die Compliance, d. h. die Einhaltung der Therapiebedingungen des Patienten und des Therapeuten, zu kontrollieren. Insbesondere sind Therapieabbrecher (drop outs) bei der Auswertung zu berücksichtigen *(Cohen J; 1988)*.

2.2.5 Interventionsstudie

Mit Hilfe von Interventionsstudien lassen sich insbesondere Präventivmaßnahmen auf ihre Wirksamkeit prüfen, indem Daten zur Änderung von Ernährungsgewohnheiten, Zu- oder Abnahme von körperlichen Aktivitäten oder Medikamenten erhoben werden.
Eine Interventionsstudie ist eine immer prospektive präklinische oder klinische randomisierte Kohortenstudie. Dabei sollten sich die beiden Gruppen zu Studienbeginn möglichst nur in einem Charkteristikum, dem Untersuchungsaspekt, unterscheiden. Die Studie kann offen, blind oder doppeltblind durchgeführt werden. Die Studiengruppen werden über einen zuvor bestimmten Zeitraum beobachtet und am Ende miteinander verglichen (*Everitt B; 2005*).

2.3 Vergleich der Studientypen

Wie sich anhand der Studienaufbauten erkennen lässt, ist ein direkter Vergleich von Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittstudien und klinischen Studien nicht möglich.
Der Nachweis von ursächlichen Zusammenhängen kann nur mit experimentellen und klinischen Studien erfolgen. Ein Maßwert (z. B. relatives Risiko oder Odds Ratio), der bei den beobachtenden Studien ermittelt wird, ist kein Beleg dafür, dass eine Krankheit in direktem, ursächlichem Zusammenhang mit einem Risikofaktor steht. Um zu einer gesicherten Schlussfolgerung zu gelangen, bedarf es folglich zusätzlicher Begleitinformationen.
Prospektive Studien sind wegen ihres analytischen Charakters wissenschaftlich hochwertiger als retrospektive und eignen sich daher besser zum Überprüfen einer Hypothese. Hingegen lassen sich mit den Ergebnissen retrospektiver Studien lediglich

Hypothesen aufstellen. Daher werden die in einer retrospektiven Studie aufgestellten Hypothesen oft mit Hilfe einer prospektiven Studie überprüft.
Die Probleme der einzelnen Studientypen spiegeln sich auch in dieser Arbeit wider. So können die Fall-Kontroll- und Querschnittstudien mögliche Zusammenhänge aufweisen, obgleich die Ursachen nicht sicher nachweisbar sind. Denn in den meisten Studien, die in diese Arbeit eingeschlossen werden, haben die Patienten zu Studienbeginn bereits einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine zerebrale Ischämie erlitten, so dass der körperliche Zustand und/oder der Einfluss von Risikofaktoren im Einzelfall nicht mehr nachvollziehbar gewesen sind.

2.4 Statistische Auswertung

Die zur statistischen Auswertung dieser Arbeit verwendeten Modelle werden im Folgenden kurz dargestellt:

Cox-Modell:
Das Cox-Modell ist eine der häufigsten Methoden zur Analyse von Überlebensdaten. Es wird auch als proportionales „Hazard"- bzw. Risiko-Modell bezeichnet. Analog zu anderen Regressionsverfahren wie der klassischen multiplen linearen Regression oder der logistischen Regression wird das Cox-Modell eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll.
Bei den zu untersuchenden Effekten kann es sich um einfache Zwei-Gruppen-Vergleiche handeln – wie in klinischen Therapiestudien. Dabei ist es häufig notwendig, die Relevanz bzw. das Ausmaß des Therapieeffekts hinsichtlich des Überlebens von Patienten unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussfaktoren im Rahmen einer multiplen Überlebenszeitanalyse zu untersuchen.
Ganz allgemein liefert das Cox-Modell eine an andere Einflussgrößen des Regressionsmodells angepasste Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit. Das Modell erlaubt es, den Hazard bzw. das unmittelbare Risiko für eine Person im Hinblick auf ein interessierendes Ereignis wie z. B. auf den Tod einzuschätzen. Hierzu müssen aber gleichzeitig die Werte für alle Einflussvariablen dieser Person gegeben sein. Dabei ist für die Praxis von Bedeutung, dass beim Cox-Modell keine bestimmte Verteilung der Überlebenszeiten benötigt wird. Stattdessen wird angenommen, dass die Effekte der verschiedenen Variablen für das Überleben über die Zeit konstant sind. Das heißt

insbesondere, dass diese Effekte auf einer bestimmten Skala additiv sind *(Ziegler A et al.; 2004)*.

Odd-Ratio:

Das „Odd“ bzw. die Chance ist das Wahrscheinlichkeitsverhältnis von einander ausschließenden Ereignissen – oder anders ausgedrückt: das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zu der Wahrscheinlichkeit, dass dieses Ereignis nicht eintritt. Wenn beispielsweise von 100 Typ-1-Diabetikern 60 Patienten ein chronisches Nierenversagen entwickeln und 40 Patienten nicht, dann ist das Odd bzw. die Chance für ein Nierenversagen 60 / 40 = 1,5. Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit, ein Nierenversagen zu entwickeln 60 / 100 = 0,6 = 60 %. Ist die Odds größer 1, dann ist das Ereignis häufiger als das Nicht-Ereignis – und umgekehrt. Das Odd eines unmöglichen Ereignisses ist Null.

Das Odd-Ratio (OR) bezeichnet das Verhältnis (Ratio) von zwei Odds für ein bestimmtes Ereignis (Odds exponierter Personen / Odds nicht exponierter Personen). Je näher OR an 1 heranrückt, um so kleiner ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, je weiter sich OR von 1 in Richtung 2 oder in Richtung 0 entfernt, um so größer ist der Unterschied zwischen den Gruppen. Die OR ist analog dem relativen Risiko (RR).

Konfidenzintervall (CI):

Das 95-prozentige-Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) bedeutet, dass 95 % der Ergebnisse von Studien eines gleichen Designs und einer ähnlichen Größe in diesem Intervall liegen würden. Dies bedeutet in etwa, dass der wahre Effekt der Intervention eine 95-prozentige Chance hat, in dem angegebenen Bereich zu liegen. Wenn die obere Grenze des 95-prozentige Konfidenzintervalls des relativen Risikos über 1 liegt, dann ist der Effekt statistisch nicht signifikant. Das Konfidenzintervall hängt zum einen von der Studiengröße ab – je größer die Patientenzahl, desto kleiner das Konfidenzintervall –, zum anderen von der Streuung des Parameters.

Die hier beschriebenen statistischen Methoden arbeiten jeweils mit einer Signifikanzrate von fünf Prozent. Diese Aussage bedeutet, dass ein fünf prozentiges Risiko für falsch positive Ergebnisse als akzeptabel gilt (*Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H; 2004*). Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiv signifikanter Zusammenhang auch wirklich signifikant ist, 95 %. Daher ist es wichtig, dass ein Studienergebnis eine möglichst niedrige Signifikanz aufweist, um sicher zu sein, dass dieses Ergebnis auf die zugrunde liegende

Grundgesamtheit übertragbar ist. So beträgt bei einer Signifikanzrate von 0,001 die Wahrscheinlichkeit auf ein „richtiges“ Ergebnis 99,9 %.

3 Studien

Wie beschrieben, ist ein direkter kritischer Vergleich der Studien untereinander nicht möglich. Um dennoch einen komparatistischen Ansatz im Rahmen dieser Untersuchung verfolgen zu können, werden im Folgenden Studien mit ähnlichem Aufbau, gleicher Zielsetzung und/oder ähnlichen Teilnehmerzahlen bzw. - kohorten entsprechenden Gruppen zugeteilt und zusammengefasst. Zu diesem Zweck erfolgt zunächst eine grobe Einteilung anhand des Studientyps. Es wird differenziert zwischen:

- Prospektiven Kohortenstudien,
- Fall-Kontroll-Studien,
- Querschnittstudien,
- Experimentellen Studien,
- Übergreifenden Studien,
- Studien, die den Zusammenhang zwischen Parodontitis und C- reaktiven Protein untersuchten.

Innerhalb dieser übergeordneten Gruppen erfolgen dann weitere Unterteilungen in kleinere Einheiten. Dabei werden sowohl Teilnehmeranzahl und -art, Studiendauer und Studienziele als auch Untersuchungsmethoden besonders berücksichtigt.

3.1 Klinische Studien zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Veränderungen und Erkrankungen

3.1.1 Kohortenstudien

3.1.1.1 National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) und National Health Epidemiologic Followup Study (NHEFS)

Diese Studien, die sich alle auf die von der NHANES I / NHEFS ausgewählte Kohorte beziehen, sind vom National Center for Health Statistics und dem National Institute on Aging in Auftrag gegeben worden, um den Gesundheits- und Ernährungszustand der amerikanischen Bevölkerung ab 1971 zu untersuchen. Die Studienkohorte bestand aus Männern und Frauen der Alterspanne zwischen 25 und 74 Jahren. Die hier ausgewählten drei Studien bezogen sich auf die Kriterien „zahnärztliche Untersuchung“ und „das Auftreten von Gefäßerkrankungen“ und erstreckten sich über einen Untersuchungszeitraum zwischen 14 und 17 Jahren.

1. DeStefano F et al.; Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality; BMJ 1993; 306: 688-691.

2. Hujoel PP et al.; Periodontal disease and coronary heart disease risk. JAMA 2000; 284: 1406-1410.

3. Wu T et al.; Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease - The first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. Arch Intern Med. 2000; 160: 2749-2755.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

1. DeStefano entwickelte aus den Daten der Untersuchung des National Institute of Dental Research die Fragestellung zu den Relationen zwischen Erkrankungen der Zähne und dem Risiko, koronare Herzerkrankungen zu erleiden, sowie der damit zusammenhängenden Sterbewahrscheinlichkeit.

2. Hujoel sah die bisherigen Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzerkrankungen als nicht eindeutig geklärt. Zum einen ließe sich aus den Ergebnissen deuten, dass die Reduzierung parodontaler pathogener Faktoren eine Minderung des Risikos auf kardiovaskuläre Erkrankungen mit sich bringe. Zum anderen seien die Ergebnisse als Artefakte anzusehen, da aufgrund der ähnlichen Risikofaktoren für beide Erkrankungen Verzerrungen entstanden sein könnten. Aus diesem Grund bildete Hujoel für seine Studie eine Ausgangsbasis, die auf den drei parodontalen Konditionen (Parodontitis, Gingivitis, und gesundes Parodont) beruhte, um sie bezüglich des ersten Auftretens von KHK vergleichen zu können.

3. Wu nahm die bisher gefundenen Ergebnisse von Studien, die den Zusammenhang zwischen Atherosklerose bzw. KHK und Parodontitis untersucht hatten, zum Anlass, diese Untersuchungen auf zerebrovaskuläre Vorfälle auszuweiten.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

1. Studiendauer: 14 Jahre (NAHNES I und NHEFS).
Teilnehmeranzahl: 9.760 (5.973 Frauen, 3.787 Männer); Alter: 25-74 Jahre.
Ausschlusskriterien: Herzinfarkt, Schlaganfall, Krebs oder unbekannte parodontale Klassifikation.
Basisinformationen: Befragungen (Alter, Geschlecht, Nationalität, Ausbildung, Sport, Ehestand, Alkohol- und Zigarettenkonsum und Krankengeschichte), ärztliche (Blutdruck, BMI, Blutwerte) und standartisierte zahnärztliche Untersuchung (Anzahl kariöser Zähne, parodontale Einteilung, Parodontaler Index an jedem Zahn, Oraler Hygiene Index) und ein 24-Std.-Ernährungsplan.
Endpunkte: Auftreten von koronaren Herzerkrankungen und Tod (CDI 410-414). Auswertung: Cox Regressionsmodell.

2. Studiendauer: 17 Jahre (NAHNES I und NHEFS).
Teilnehmeranzahl: 8.032 (1.859 Teilnehmer mit Parodontitis, 2.421 mit Gingivitis und 3.751 mit gesundem Parodont); Alter: 25-74 Jahre.
Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Basisinformationen: Fragebogen (Alter, Geschlecht, Nationalität, Ausbildung, Reichtum, Ernährung, Sport, Ehestand, Alkohol- und Zigarettenkonsum, Krankengeschichte und nervöse Zusammenbrüche), ärztliche (BMI, Blutdruck, Blutwerte) und zahnärztliche Untersuchungen (Russel Periodontal Index) und ein 24-Std.-Ernährungsplan.

Endpunkte: Auftreten von Todesfällen und Krankenhausaufenthalten infolge koronarer Herzerkrankungen oder koronarer Revaskularisations-Prozesse (ICD 410-414).
Auswertung: Cox Regressionsmodell.

3. Studiendauer: 17 Jahre (NAHNES I und NHEFS).
Teilnehmeranzahl: 20.729 (62 % Frauen); Alter: 25-74 Jahre.
Ausschlusskriterien: Nichtteilnahme an ärztlichen und zahnärztlichen Untersuchungen, Vorgeschichte von Herzattacken oder -ryhthmusstörungen, Schlaganfall oder Krebs, fehlende Daten.
Basisinformationen: Fragebogen (Alter, Geschlecht, Nationalität, Ausbildungstand, Zigaretten- & Alkoholkonsum, Krankengeschichte); ärztliche (Blutwerte, BMI, Blutdruck) und zahnärztliche (parodontaler Status (gesund, Gingivitis, Parodontitis oder zahnlos)) Untersuchungen.
Endpunkte: tödliche und nichttödliche cerebrovaskuläre Vorfälle (Krankenhausberichte) (CDI430-438).
Auswertung: Cox Regressionsmodell.

Ergebnisse:
1. Studienteilnehmer mit stärker ausgeprägter Parodontitis waren vornehmlich Männer. Sie waren älter, nicht weiß, weniger gebildet, unverheiratet und rauchen. Zudem zeigte sich bei Personen mit Diabetes mellitus oder hohem Bluthochdruck eine stärkere Parodontitis. Die Teilnehmer ohne Zähne hatten durchschnittlich ein höheres Alter.
Der Anteil an sowohl tödlich endenden als auch nicht tödlich endenden koronaren Herzerkrankungen erweist einen Zusammenhang zum Ausprägungsgrad der Parodontitis. So stieg mit dem Schweregrad an Parodontitis auch das Auftreten von koronaren Herzerkrankungen und den dadurch verursachten Todesfällen.
Hingegen ergab das proportionelle Hazardmodell, angepasst an das Alter und weitere Risikofaktoren, keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Parodontalenentzündung und koronaren Herzerkrankungen (1,6). Bei Gingivitis steigerte sich das Risiko nicht, bei Parodontitis oder Zahnlosigkeit steigerte es sich hingegen um 25 %.
Der von DeStefano eingesetzte parodontale Index ergab eine Steigerung des relativen Risikos um 0,04 / Einheit. Das bedeutet, dass Personen mit einem Index von 8 (schwerste Form der Parodontitis) ein relatives Risiko von 1,4 haben – im Gegensatz zu denen mit einem Index von 0.

Bezogen auf den Mundhygiene-Index zeigte sich, dass dieser im Vergleich ein größeres Risiko anzeigt: Das Risiko stieg um 1.12/Einheit. Ähnliche Ergebnisse ergaben die Auswertung für zerstörte Zähne (1,2) und für Zahnstein (1,2). Die Anzahl an Füllungen zeigte jedoch keinen Zusammenhang (1,0).
Der Schweregrad von Parodontitis korrelierte mehr mit dem Risiko zu sterben als an atherosklerotischen Veränderungen zu erkranken. Im Vergleich zu fast gesundem Parodont zeigte sich bei Gingivitis ein um 23 %, bei Parodontitis oder Zahnlosigkeit ein um 50 % gesteigertes Risiko, während der Studie zu sterben.
Bei der Beschränkung auf Männer unter 50 Jahren ergaben sich deutlichere Zusammenhänge. Bei Männer mit Parodontitis oder Zahnlosigkeit lag ein um 70 % erhöhtes Risiko vor, bezogen auf koronare Herzerkrankungen. Diese Männer hatten auch ein zweifach höheres Sterberisiko im Gegensatz zu denen, deren Zahnfleisch gesund war. Bei denjenigen, die zahnlos waren, war das Risiko sogar um ein 2,6-faches erhöht.
Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sich nur bei Männern unter 50 Jahren mit Parodontitis eine deutliche Risikosteigerung darstellen lässt. In der gesamten Kohorte sind die Werte für Parodontitis leicht erhöht, weisen jedoch keine Signifikanz auf. Gingivitis steht somit in keinem Zusammenhang zu KHK.

2. Die Anfangsbefragungen ergaben, dass die parodontale Erkrankung mit den demographischen Faktoren, dem Lebensstil und dem medizinischen Zustand vergesellschaftet ist. Außerdem waren Teilnehmer, die Parodontitis und Gingivitis hatten, meist männlich, weniger gebildet, afrikanische Amerikaner und arm. Im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt waren Personen mit Parodontitis zumeist älter und litten an Diabetes mellitus und Übergewicht; sie wiesen einen höheren Alkohol- und Zigarettenkonsum, einen höheren diastolischen und systolischen Blutdruck und höhere Serumcholesterinwerte auf, außerdem hatten sie schon einen nervlichen Zusammenbruch erlitten. Hinsichtlich der klassischen Risikofaktoren unterschieden sie sich somit deutlich von Personen mit gesundem Parodont.
In ähnlicher Weise waren zwischen Personen mit Gingivitis und gesundem Parodont im Hinblick auf die klassischen Risikofaktoren – mit Ausnahme des Alkohol- und Zigarettenkonsums – keine gravierenden Unterschiede zu erkennen. An KHK starben im Verlauf der Studie 468 Teilnehmer, während 1.022 mit KHK und 155 mit koronaren Revaskularisationsprozessen ins Krankenhaus eingeliefert wurden.
Ohne Einbeziehung weiterer Risikofaktoren und mit Ausschluss von Fällen, die bereits KHK erlitten hatten, ergab die Berechnung des Regressionsmodells, dass Parodontitis das

Risiko auf ein KHK-Ereignis deutlich steigert. Nach Einbeziehung der klassischen Risikofaktoren wurde der Einfluss von Parodontitis geschwächt (HR 1,1). Auch parodontale Entzündungszeichen wie geschwollene Papillen, blutendes Zahnfleisch oder marginale Entzündungen steigerten ebenso wenig das KHK-Risiko (HR 1,0) wie die Einschränkung auf Nichtraucher (HR 1,1).
Die eingeschränkte Berechnung für Männer unter 50 Jahren ergab einen stärkeren Zusammenhang zu Parodontitis (HR 1,4).
Bezogen auf tödliche KHK zeigte sich für den Zusammenhang mit Parodontitis ein leicht gesteigertes, jedoch nicht signifikantes Risiko mit einem HR von 1,2. Jedoch ergab diese Berechnung für den Risikofaktor „Gewicht“ ein die Werte für Parodontitis relativierendes HR von 1,5.
Bei der Berechnung von Gingivitis in Bezug auf KHK konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Auch der Vergleich von allgemeinen klinischen oralen Entzündungszeichen mit KHK ließ keine Zusammenhänge erkennen.
Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass Parodontitis – allerdings mit Ausnahme der unter 50 Jahre alten Männer – das Risiko auf KHK nicht erhöht.

3. Wu verzeichnete in seiner Studie 803 nicht tödlich verlaufende zerebrovaskuläre Ereignisse (ZVE), und zwar 596 nicht hämorrhagische Schlaganfälle, 91 hämorrhagische Schlaganfälle und 116 kurzzeitige zerebrale ischiämische Ereignisse. Außerdem wurden 282 tödliche ZVE beschrieben, von denen 230 nicht hämorrhagische Schlaganfälle und 52 hämorrhagische Schlaganfälle waren.
Die Anfälligkeitsrate, die sich auf 1000 Personen/Jahr bezog, betrug für alle ZVE 5,1, für einen nichthämorrhagischen Schlaganfall 3,8 und für einen hämorrhagischen Schlaganfall 0,6. Die allgemeine Sterblichkeitsrate lag jeweils dazu bei 1,8, bei 1,4 und bei 0,3. Ein schlechter parodontaler Status stand im Zusammenhang zu erhöhten Werten für die Anfälligkeit auf zerebrovaskuläre Ereignisse oder dem Risiko, daran zu sterben.
Auch die Hinzunahme weiterer bekannter Risikofaktoren ergab, dass Parodontitis im signifikanten Zusammenhang mit zerebrovaskulären Ereignissen und nichthämorrhagischen Schlaganfällen (HR 1,7 und 2,1) stehe. Dabei waren im Gegensatz zu den Werten für nichttödliche Ereignisse diejenigen für tödliche besonders signifikant.
Im Vergleich zu parodontal gesunden Teilnehmern betrug das relative Risiko für die Anfälligkeit auf ZVE für Personen mit Gingivitis 1,0, mit Parodontitis 1,7 und für zahnlose Personen 1,2, für nichthämorrhagische Schlaganfälle war es etwas höher (1,2, 2,1 und 1,4). Die Werte für hämorrhagische Schlaganfälle spiegelten diese Erhöhung des relativen

Risikos jedoch nicht wieder (0,67, 1,2 und 0,6). Außerdem zeigte sich, dass alle ZVE und nichthämorrhagischen Schlaganfälle, die mit Parodontitis assoziiert waren, eher tödlich ausgingen. Weitere multivariate Analysen ergaben, dass das relative Risiko der gesamten ZVE-Anfälligkeit und -Sterblichkeit für Afroamerikaner stärker signifikant war. Darüber hinaus waren bei weißen Männern und Frauen die Anfälligkeit und Sterblichkeit für nichthämorrhagische Schlaganfälle stärker.
Zusammengefasst weist diese Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen ZVE und Parodontitis auf.

Vergleich und Diskussion:

Gemeinsamkeiten:

Der Vergleich zeigt, dass die Studien infolge unterschiedlicher Fragestellungen und des jeweiligen Designs verschiedene Basisinformationen und Ergebnisse ausgewertet haben. Daher weisen sie wenige Gemeinsamkeiten auf.
Eine wichtige Koinzidenz besteht hinsichtlich dentaler Untersuchungen. Denn nur einmal zu Beginn der gesamten Studiendauer wird zwischen 1971 und 1974 eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt. Infolgedessen können weder Veränderungen im oralen Befund festgehalten, noch zum Studienende die aufgetretenen Endpunkte in die aus der Anfangsuntersuchung gebildeten Klassen unterteilt werden, zumal sich zwischenzeitlich bei den betroffenen Personen der parodontale Zustand verändert haben kann. Die anfänglich gesunden Teilnehmer können beispielsweise zum Endpunkt an einer Gingivitis oder gar einer Parodontitis leiden, obgleich sie durch das Ergebnis den „Gesunden“ zugeteilt werden. Somit ergeben sich in allen Studien Fehler, welche deren Aussagekraft schwächen.
Weitere Gemeinsamkeiten beziehen sich auf das Alter, die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation, die Studiendauer und die Basisinformationen. So sind in den drei Studien die Teilnehmer 25-74 Jahre alt, wobei jedoch das Durchschnittsalter aufgrund der Teilnehmeranzahl leicht variiert (1. 45,2, 2. 44,7 und 3. 48,3 Jahre). Der Frauenanteil beträgt bei DeStefano 61 %, bei Hujoel 62,5 % und bei Wu 62 %. Die Auswertung von NHEFS bezieht sich in der Studie von DeStefano auf die Jahre 1971 bis 1987, mit einer Durchschnittsdauer von 14 Jahren. Die beiden anderen zwischen 1971 und 1992 durchgeführten Studien weisen eine Durchschnittsdauer von 17 Jahren und eine ähnlich hohe Teilnehmerzahl (9.760 und 9.962) auf.

Während DeStefano und Wu die Teilnehmer bereits zu Studienbeginn den vier Gruppen „Gesund“, „Gingivitis“, „Parodontitis“ und „Zahnlosigkeit“ zugeordnet haben, untersucht Hujoel nur Teilnehmer mit Zähnen und bildet die drei Gruppen „Gesund“, „Gingivitis“ und „Parodontitis“.

Unterschiede:

Bei genauerer Betrachtung dieser Studien fallen vor allem hinsichtlich der Untersuchungsziele und der Basisinformationen Unterschiede auf.

Wu setzt sich als Ziel, die Assoziation von Parodontitis und zerebrovaskulären Vorfällen zu untersuchen. Hingegen beziehen sich DeStefano und Hujoel bei ihren Forschungen auf mögliche Zusammenhänge zwischen koronaren Herzerkrankungen und dentalen Erkrankungen. Somit bezieht sich eine Studie auf zerebrovaskuläre, die anderen auf kardiovaskuläre Ereignisse, also zwei verschiedene Krankheitsbilder, die aber beide als Folge atherosklerotische Veränderungen entstehen. Aus diesem Grund können alle Studien miteinander verglichen werden, da in dieser Arbeit der mögliche Einfluss von Parodontitis auf Atherosklerose untersucht werden soll.

Geringere Unterschiede weisen die Basisinformationen auf. Während diese drei Studien jeweils die sportliche Aktivität mit in Betracht ziehen, notiert Hujoel zudem das Auftreten von nervösen Zusammenbrüchen.

Fazit:

Übereinstimmend lässt sich feststellen, dass Männer unter 50 Jahren, die Parodontitis hatten, ein erhöhtes Risiko für KHK aufweisen. Wu kann jedoch als einziger einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parodontitis und tödlichen ZVE aufzeigen. Die Studien von DeStefano und Hujoel konnten keinen signifikanten Zusammenhang aufzeigen, jedoch hatten Männer unter 50 Jahren ein erhöhtes Risiko für KHK.

3.1.1.2 Physician`s Health Studie I (PHS) und Health Professionals Follow-up Study (HPFS)

Die Studien sind anhand von Daten der PHS und der HPFS durchgeführt worden. In den drei ausgewählten Studien bestanden die Kohorten aus männlichen Teilnehmern, und zwar lediglich aus Ärzten und Zahnärzten. Die Untersuchungen erfolgten ausschließlich mit Hilfe von Fragebögen.

4. Howell TH et al.; Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. J. Am Coll Cardiol 2001; 37: 445-450.

5. Joshipura KJ et al.; Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res 1996; 75 (9): 1631-1636.

6. Hung H-C et al.; Oral health in peripheral arterial disease. Circulation. 2003; 107: 1152-1157.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

4. Ausgangspunkt der Studie Howells war die Vermutung, dass eine parodontale Erkrankung Verursacher für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Um diesem Verdacht nachzugehen, wurde mit Hilfe von Eigenberichten über parodontale Erkrankungen bzw. über den Zahnverlust der in der Physician`s Health Studie I dargestellten 2.653 Ärzte versucht, einen Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen zu ergründen.

5. Die zahlreichen dentalen Erkrankungen innerhalb der älteren US-Bevölkerung, sowie deren Zahnlosigkeitsrate von bereits 40 %, können in Korrelation zu koronaren Herzerkrankungen stehen und somit Auswirkungen für Millionen von Menschen haben. Aus diesem Grund untersuchte Joshipura die Beziehung der Faktoren Zahnverlust – Parodontitis – koronare Herzerkrankungen.

6. Hung untersuchte in seiner Studie die Zusammenhänge zwischen der Gesundheit der Mundhöhle und den Erkrankungen der peripheren Arterien (peripheral arterial disease / PAD) an Hand der Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Außerdem verglich er die Assoziation zwischen dem früheren Auftreten von Parodontitis und dem von PAD. Darüber hinaus untersuchte der die relative Wichtigkeit der Ernährungs- und

Entzündungswege, indem er zum einen das Ausmaß der Beziehung zwischen der Anzahl an Zähnen und dem Zahnverlust mit dem Auftreten von PAD verglich und zum anderen die Beziehung zwischen Zahnverlust und PAD unter Männern mit und ohne parodontale Erkrankung bewertete.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

4. Studiendauer: ø 12,3 Jahre; PHS I.
Teilnehmeranzahl: 22.071 (nur männlich).
Einschlusskriterien: Ärzte oder Zahnärzte; ohne Vorgeschichte auf Myokardinfarkt, Schlaganfall, vorübergehende zerebrale Ischämie oder Krebs
Ausschlusskriterein: keine Angaben.
Basisinformationen (jährlicher Fragebogen): parodontale Erkrankungen, Alter, Diabetes mellitus, aktueller Blutdruck, hohe Cholesterinwerte in der Vergangenheit, Größe, Gewicht, Alkohol-, Zigarettenkonsum, Einnahme von Diuretika, körperliche Aktivität, Multivitamineinnahme und familiäres Auftreten von Myokardinfarkten.
Endpunkte: nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall, tödliche koronare Gefäßerkrankungen.
Auswertung: Cox Regressionsmodell.

5. Studiendauer: 6 Jahre; HPFS.
Teilnehmeranzahl: 44.119 (nur männlich).
Einschlusskriterien: Ärzte und Zahnärzte.
Ausschlusskriterien: Myokarinfarkt, Angina, Schlaganfall, Revaskularisationsprozesse oder Diabetes mellitus; fehlende Alters- oder Zahnanzahlangabe, tägliche Kalorieneinnahme außerhalb des vorgegebenen Bereichs, Nichtbeantwortung von Fragebögen.
Basisinformationen (alle 2 Jahre Fragebogen): Zahnanzahl, parodontaler Zustand, tägliche Nahrungsaufnahme, Krankengeschichte, ausführliche Informationen über die Ernährungsgewohnheiten, Vitamin E-Einnahme und Sport.
Endpunkte: tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte, plötzliche Todesfälle.
Auswertung: Cox Regressionsmodell

6. Studiendauer: 12 Jahre; HPFS.

Teilnehmeranzahl: 45.136 (nur männlich).

Einschlusskriterien: Ärzte und Zahnärzte.

Ausschlusskriterien: Myokarinfarkt, Angina, Schlaganfall, Revaskularisationsprozesse oder Diabetes mellitus, koronarer Bypass oder Angioplastik; fehlende Alters- oder Zahnanzahlangabe, tägliche Kalorieneinnahmen außerhalb des vorgegebenen Bereichs, Nichtbeantwortung von Fragebögen.

Basisinformationen (jährlicher Fragebogen): Zahnanzahl, parodontaler Zustand, Alkohol- und Zigarettenkonsum, BMI, körperliche Aktivitäten, familiäre Vorbelastung bei Myokardinfarkten, Vitamineinnahme, Anamnese von Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, Beruf, Follow-up Fragebögen: Zahnverlust.

Endpunkte: periphere Atherosklerose.

Auswertung: Cox Regressionsmodell

Ergebnisse:

4. Die Anfangsinformationen ergaben, dass bei 12 % (2.653) der 22.037 befragten Männer Entzündungen des Parodontiums bereits aufgetreten waren. Diese Männer standen im vorgerückten Alter und konsumierten überdurchschnittlich Zigaretten und täglich Alkohol. Sie hatten oftmals Fälle von Angina pectoris und Diabetes in der Vergangenheit gehabt. Zudem gaben sie an, körperlich wenig aktiv zu sein. Ähnliche Ergebnisse wiesen die Gruppen auf, die während der Studie die Zahnverlust bzw. keinen Zahnverlust angegeben hatten.

Während der Studienzeit von 12,3 Jahren wurden nicht tödlich endende 797 Herzinfarkte, 631 nicht tödliche Schlaganfälle und 614 Todesfälle infolge kardiovaskulärer Veränderungen dokumentiert. Im Vergleich hatten Männer, die bei der Anfangsbefragung Parodontitis als frühere Erkrankung angegeben hatten, ein leicht erhöhtes, statistisch jedoch nicht signifikantes Risiko (RR=1,1-1,2) auf einen nicht tödlichen Herzinfarkt und Schlaganfall wie auf tödlich endende kardiovaskuläre Veränderungen. Dasselbe galt für das um 13 % erhöhte Risiko für jegliche kardiovaskulären Veränderungen, das die Männer mit Parodontitis-Anamnese hatten.

Zusätzliche Korrekturen durch die klassischen Risikofaktoren ergaben keine Veränderungen.

6.922 der Männer berichteten von Zahnverlust, jedoch konnte auch in diesem Fall kein Zusammenhang mit nicht tödlichen kardiovaskulären Veränderungen gefunden werden. Vielmehr ist das Risiko, daran zu sterben, um 39 % gesunken.
Die Ergebnisse dieser „self-reported"-Studie lassen keinen Hinweis darauf zu, dass Parodontitis als Risikofaktor für kardiovaskuläre Veränderungen herangezogen werden kann.

5. Laut Ausgangshypothese dieser Studie stehe die Zahnanzahl umgekehrt proportional zum Alter, zu Rauchgewohnheiten und – allerdings in geringem Ausmaß – zu den klassischen koronaren Risikofaktoren.Von 44.119 Studienteilnehmern erreichten nur 757 die CHD Endpunkte. Darunter verliefen 526 Kasuistiken nicht tödlich, 231 endeten mit einem tödlichen Myokardinfarkt.
Beim Vergleich von Männern mit 0-10 Zähnen gegenüber denen mit > 25 Zähnen ergab das Regressionsmodell unter Einbeziehung von Alter und Rauchgewohnheiten ein RR von 1,4. Diese Relation spiegelte ein leicht erhöhtes Risiko für Männer mit < 10 Zähnen wider; auch bei Einbeziehung weiterer klassischer Risikofaktoren wies das Ergebnis mit einem RR von 1,32 nur geringfügige Abweichungen auf.
Auch die übrigen Berechnungen zeigten keinen Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK. Der Vergleich von Männern mit und ohne Parodontitis in Bezug auf KHK ergab ein RR von 1,04. Eine Ausnahme machte allerdings die Relation von Zahnverlust und KHK bei Männern mit Parodontitisvergangenheit. So hatten Männer mit < 10 Zähnen und ohne Parodontitisvergangenheit im Vergleich zu denen mit > 25 Zähnen ein RR von 1,1, während die gleiche Berechnung bei Teilnehmern mit Parodontitisvergangenheit ein RR von 1,7 ergab. Somit hat diese Studie bei Teilnehmern mit weniger als 10 Zähnen keine signifikant erhöhten Werte für das KHK-Risiko aufgezeigt.

6. Hung nahm bei seiner Studie verschiedene Kategorisierungen vor und kam dadurch zu dem Ergebnis, dass die Männer mit den wenigsten Zähnen ein besonders schlechtes Profil für Herzgefäßerkrankungen aufwiesen. So hatten z. B. nach Ausschluss des Faktors „Alter" Männer mit durchschnittlich 0-10 Zähnen die niedrigste körperliche Aktivität, rauchten am meisten und hatten Bluthochdruck.
Zudem wies diese Studie nach, dass zwischen der Grundanzahl an Zähnen und PAD kein signifikanter Zusammenhang vorliege. Dieses Ergebnis spiegelte z. B. auch der RR von 1,1 für akuten, d. h. innerhalb der letzten zwei Jahre erfolgten Zahnverlust wider. Bezogen auf die gesamte Studienzeit, stieg jedoch bei Männern das relative Risiko für PAD mit jedem

Zahnverlust. So wiesen Männer mit Zahnverlust im Vergleich zu denjenigen ohne Zahnverlust für PAD ein RR von 1,5 auf. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen die Berechnungen nach Ausschluss weiterer Risikofaktoren.
Unter den medizinisch gesicherten PAD-Fällen hatten die Personen, die nach eigenen anfänglichen Angaben unter Parodontitis litten, ein RR von 1,3, während bei denjenigen, die diese Krankheit erst während der Studie entwickelt hatten, das Risiko bei 1,4 lag. Das zeigte, dass diese Personen auch nach Ausschluss anderer möglicher Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes PAD-Risiko aufwiesen.
Vermehrtes Auftreten von Zahnverlust zeigte eine starke Assoziation zu PAD unter den Teilnehmern mit Parodontitis der Wert von RR 1,9, während bei denjenigen ohne Parodontitis das RR bei 0,9 lag.

Bewertung dieser Studie:
Eine Unklarheit besteht hinsichtlich der Daten zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und PAD. Beispielsweise stellt sich die Frage, wie groß das Risiko für die Teilnehmer ist, die nicht an Parodontitis leiden. Der Autor gibt jedoch nur Werte für die Teilnehmer mit Parodontitis an und verzichtet auf Daten für Personen ohne Parodontitis, so dass dieses Ergebnis stark zu relativieren ist.

<u>Vergleich und Diskussion:</u>
Gemeinsamkeiten:
Bei diesen drei Studien handelt es sich um „self-reported"-Studien. Das bedeutet, dass nur mit Hilfe von Fragebögen gearbeitet wird und keine klinische Untersuchung erfolgt. Die Fragebögen werden in zeitlich bestimmten Abständen den Teilnehmern zugesandt. Daraus resultiert das grundsätzliche Problem, dass nur mit Hilfe der Teilnehmerangaben gearbeitet werden kann. Beispielsweise ist das Ergebnis von Howells Studie, nach dem nur 12 % der Befragten jemals an Parodontitis gelitten haben, sehr fragwürdig, da vergleichbare Studien eine Durchschnittsrate von 45 % (*Pyörälä K et al., 1994*) in der amerikanischen Bevölkerung angeben. Möglicherweise ist Parodontitis in Howells Studienpopulation, die nur aus Ärzten und Zahnärzten besteht, nicht stark ausgeprägt. Doch bleibt dies nur eine Vermutung. Andererseits können in Studien Fehler generell durch falsche Angaben oder Nichtwissen entstanden sein. Vermutlich verfügen die Teilnehmer von Howells Untersuchungsgruppen nicht nur über einen besseren parodontalen Zustand als der Bevölkerungsdurchschnitt, sondern auch über ein besseres Gesundheitsverständnis.

Überdies lässt sich mit Hilfe von Fragebögen bestenfalls die Zahnzahl exakt bestimmen, jedoch keineswegs der Schweregrad von Parodontitis oder Gingivitis. Die in diesen Studien vorgenommene Gleichsetzung von Zahnverlust mit Parodontitis ist jedoch nicht zulässig, da Zahnverlust durch viele andere Ursachen bedingt sein kann.
Zudem hat die Studienpopulation nur aus Männern zwischen 40 und 84 (Studie 4) bzw. 40 und 75 Jahren (Studien 5 u. 6) bestanden. Somit können sich diese Ergebnisse nur auf diese Gruppen beziehen und dürfen nicht verallgemeinert werden.

Unterschiede:
Howell untersucht in seiner Studie 22.071, Joshipura hingegen 44.119 und Hung 45.136 Personen. Howells Studie umfasst 12,3 Jahre, die von Joshipura und Hung jeweils nur sechs Jahre. Infolge des längeren Untersuchungszeitraums ist Howells Studie aussagekräftiger, obwohl diese drei Studien mit einer großen Studienpopulation durchgeführt worden sind. Zudem sind in dieser Studie im jährlichen Abstand Daten erhoben worden, während zu den beiden anderen Studien in zweijährigem Abstand Fragebögen versandt worden sind.
Hung hat die Zusammenhänge zwischen dem oralen Zustand und peripheren Gefäßerkrankungen untersucht, die beiden anderen Auswertungen haben sich hingegen auf kardiovaskuläre Gefäßerkrankungen bezogen.

Fazit:
Hinsichtlich der Fragebogen-Methode, also des Studiendesigns, sowie der Studienpopulation ist diese Gruppe von Studien besonders kritisch zu betrachten. Zwar sind jeweils sehr viele Teilnehmer befragt worden, doch zeigen Vergleich und Diskussion, dass die Antworten auf den Fragebögen hinsichtlich ihrer Aussagekraft vielfach kritisch zu hinterfragen sind.
Die Ergebnisse der Studien von Howell und Joshipura zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Zahnanzahl und dem Risiko für kardiovaskuläre Veränderungen. Hung hingegen konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zahnverlust und PAD aufweisen, der besonders bei Männern mit Parodontitis deutlich war.

3.1.1.3 Normative Aging Study (NAS) und Veterans Administration Dental Longitudinal Study (DLS)

Diese Studien arbeiteten mit Ergebnissen der NAS (*Bell B, et al.; 1972*) und der DLS (1968-2004).

7. Beck J et al.; Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996; 67: 1123-1137.

8. Mendez MV et al.; An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. Am J Surg. 1998; 176: 153-157.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

7. Wegen der bereits bekannten Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad von Parodontitis und dem daraus entstehenden Risiko für koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle erstellte Beck seine Hypothese, dass diese Zusammenhänge auf einer zugrunde liegenden Reaktion des Immunsystems beruht hätten, die das Risiko steigern würden, Parodontitis und Atherosklerose zu entwickeln. Zudem vermutete er, dass eine ausgebildete Parodontitis eine biologische Belastung durch Endotoxine (Lipopolysaccharide) und Entzündungszytokine (besonders IL-2β, PGE2 und TNF-α) mit sich bringe, welche arteriosklerotische und thromboembolische Ereignisse auslösen oder verschlimmern könne. Aus diesen Gründen untersuchte er mit Hilfe der NAS und DLS die Zusammenhänge zwischen Parodontitis und KHK und Schlaganfällen

8. Koronare Herzerkrankungen und periphere Gefäßerkrankungen haben die gleiche Pathophysiologie. Den somit möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen versuchte Mendez in dieser Studie nachzuweisen.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

7. Studiendauer: 18 Jahre (NAS & DLS).
Teilnehmeranzahl: 1.094 (Männer); Alter: ø 42,7 Jahre.
Basisinformationen: Krankengeschichte, körperliche Untersuchung, biochemische Labortests, Cholesterin, Blutdruck, Zigaretten- und Alkoholkonsum, BMI, Blutdruck, klinische und radiologische orale Untersuchungen (alveolärer Knochenverlust und Taschenmessung).

Weitere Untersuchungen: oraler Zustand alle 3 Jahre.
Endpunkte: KHK-Fälle (nichttödliche Myokardinfarkte, Angina pectoris und KHK-Todesfälle).
Auswertung: Odd-Verhältnis und logistisches Regressionsmodell (95 % CI).

8. Studiendauer: 25 Jahre (NAS & DLS).
Teilnehmeranzahl: 1.110 (Männer); Alter: 21-80 Jahre (Ø 43 J.)
Basisinformationen: Krankengeschichte, körperliche Untersuchung, biochemische Labortests, Cholesterin, Blutdruck, Zigaretten- und Alkoholkonsum, BMI, Blutdruck, klinische und radiologische orale Untersuchungen (alveolärer Knochenverlust und Taschenmessung).
Weitere Untersuchungen: oraler Zustand alle 3 Jahre.
Endpunkte: periphere Gefäßerkrankungen (extrakraniale zerebrovaskuläre Krankheiten, Atherosklerose und arterielle Embolisation und Thrombose)
Auswertung: multiples logistisches Regressionsmodell (95 % CI)

Ergebnisse:
7. Während der Studie entwickelten 207 Männer koronare Entzündungen, an denen 59 Personen starben und 40 einen Schlaganfall erlitten.
Die Studienteilnehmer mit erkrankten Herzkranzgefäßen waren insgesamt etwas älter und hatten einen höheren BMI als der Bevölkerungsdurchschnitt; sie wiesen einen leicht erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck sowie erhöhte Cholesterinwerte auf.
Bei der Berechnung von Teilkorrelationen unter dem Gesichtspunkt des Alters zeigten sich statistisch signifikante Beziehungen zwischen dem worst clinical probing depth (WCDP) und dem BMI, dem Rauchen und der Bildung. In Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wies das OR statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Vergleich von hohem und niedrigem alveolärem Knochenverlust und Rauchgewohnheiten, diastolischem Blutdruck und Bildungsgrad nach.
Weitere an relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren angepasste Berechnungen ergaben ein um 50 % gesteigertes Risiko auf koronare Herzerkrankungen bei „zu Beginn erhöhtem alveolärem Knochenverlust“ sowie ein 3,1-fach erhöhtes Risiko bei WCPD >3 mm aller Zähne im Vergleich zu den gesunden. Zusätzlich zeigte ein WCPD >3 mm bei mehr als der Hälfte der Zähne ein doppelt so hohes Risiko wie bei denjenigen Personen an, die an weniger als der Hälfte ihrer Zähne WCPD >3 mm aufwiesen.

Die letzte Berechnung bezog sich auf die Beziehung zwischen hohem und niedrigem alveolärem Knochenverlust und der Anfälligkeit auf KHK auf allgemein tödliche KHK und Schlaganfall. Dabei stellte sich heraus, dass Personen mit einem hohen Knochenverlust ein 1,5-fach höheres Risiko auf ein KHK-Ereignis, ein 1,9-faches auf ein tödliches KHK-Ereignis und ein 2,8-faches für einen Schlaganfall hatten.
Zudem setzte Beck den durchschnittlichen Knochenverlust als veränderliche Variable in das OR ein. Als Ergebnis zeigte sich, dass mit jedem zwanzigprozentigen Knochenverlust das Risiko auf ein KHK-Ereignis um 40 % stieg.

8. 80 der 1.110 Studienteilnehmer entwickelten eine periphere Gefäßerkrankung (PGE). Die Anfälligkeit für PGE betrug bei Patienten, die anfänglich an Parodontitis litten, 13,3 % und für Personen ohne parodontale Beschwerden 5,4 %. Ein Vergleich der Basisinformationen zu diesen beiden Gruppen zeigte, dass nur in Bezug auf das aktuelle Rauchen und auf die familiäre Herzinfarktgeschichte deutliche Unterschiede festzustellen waren. Geringfügig erhöht waren auch die Werte für Cholesterin, fortgeschrittenes Alter, hohen BMI und häufigen Alkoholkonsum.
Unter Einbeziehung des Alters ergab sich für die Teilnehmer mit Parodontitis ein 2,6-fach größeres Risiko, PGE zu entwickeln. Dieses Ergebnis blieb auch bei Hinzufügung weiterer Risikofaktoren annähernd konstant (2,2-fach erhöhtes Risiko). Auch die bereits angesprochene Möglichkeit, dass Schlaganfälle das Ergebnis „verfälschen“ könnten, wurde durch gesonderte Betrachtung ausgeschlossen. Abschließend wurde getestet, wie stark andere vaskuläre Faktoren Einfluss nehmen. Dabei wurden von den nicht erkrankten Teilnehmern alle anderen vaskulären Konditionen entfernt. Doch auch dadurch wurde das Ergebnis nicht gravierend verändert.

<u>Vergleich und Diskussion:</u>
Gemeinsamkeiten:
Beide Publikationen sind mit Hilfe der Normative Aging Study (NAS) und der Dental Longitudinal Study (DLS) erstellt worden. Das bedeutet, dass auch bei dieser Gruppe der Vergleich sich stärker auf die unterschiedlichen Details der Studien bezogen hat als auf den generellen Aufbau.
Beide Studien verlaufen über einen relativ langen Zeitraum von 18 bzw. 25 Jahren und können somit qualitativ gute Ergebnisse erbringen; und obgleich diese Studien leicht unterschiedliche Ansätze verfolgen, sind die Teilnehmerzahlen fast identisch

(1.094 und 1.110). Da in beiden Studien jedoch nur Männer untersucht worden sind, lassen sich somit die Ergebnisse nicht verallgemeinern.
Ein weiteres methodisches Charakteristikum dieser Studien ist jedoch positiv zu betrachten: Die dentalen Untersuchungen werden in einem Drei-Jahres-Intervall wiederholt, um Veränderungen besser zu kontrollieren.

Unterschiede:
Beck untersucht die Zusammenhänge zwischen Parodontitis und den entwickelten koronaren und tödlichen Herzerkrankungen sowie Schlaganfällen. Mendez hingegen bezieht seine Untersuchungen auf die Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen des Parodonts und der peripheren Gefäße.

Fazit:
Diese Studien sind durch einen guten Aufbau sowie einen langen Untersuchungszeitraum gekennzeichnet, so dass den Ergebnissen ein hoher Stellenwert zukommt. Somit ist der signifikante Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK / PGE, den beide Studien aufweisen, als wertvoll festzuhalten. Beck konnte nachweisen, dass der Knochenverlust bei Parodontitis zu einem dreifach höheren Risiko für KHK führt und dass stärkerer Knochenverlust das Risiko auf ein KHK-Ereigniss um 40 % steigert. Bei Mendez steigert Parodontitis das Risiko für PGE um das 2,2-fache.

Ergebnis der Kohortenstudien:
Mit Ausnahme der Studie von Wu und Howell zeigen alle Kohortenstudien eine erhöhte Assoziation zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Gefäßerkrankungen auf. Bei Hujoel stellt sich ein signifikanter Zusammenhang nur bei Männrn <50 Jahren dar, während bei Joshipura sich die Zahnanzahl als ein Risikofaktor für KHK darstellt. Hung, Beck und Mendez stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten fest. Hung analysiert ein RR von 1.5 für Personen mit Parodontitis, bei Beck ist das Risiko um 50 % gesteigert, bei Mendez um das 2,2-fache. Somit lässt sich anhand dieser Studien schlussfolgern, dass zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Veränderungen ein Zusammenhang besteht.

3.1.2 Fall-Kontroll-Studien

3.1.2.1 Studien, mit mehr männlichen Teilnehmern

9. Mattila KJ et al.; Age, dental infections and coronary heart disease. J Dent Res 2000; 79: 756-760.

10. Syrjänen J et al.; Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. J Intern Med 1989; 225: 179-184.

11. Grau AJ et al.; Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 496-501.

12. Briggs AE et al.; Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. J Periodontol 2006; 77: 95-102.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

9. Mattila untersuchte detailliert den dentalen Zustand von KHK-Patienten, um die Ergebnisse mit einer abgestimmten Kontrollgruppe zu vergleichen.

10. Syrjänen untersuchte die bisher beobachteten Zusammenhänge zwischen vorausgegangenen bakteriellen Entzündungen und Gehirninfarkten (Schlaganfall), indem systematisch der Zahnstatus der Patienten und der Kontrollgruppe inspiziert und in Vergleich gesetzt wurde.

11. Chronische Infektionen erhöhen möglicherweise das Schlaganfallrisiko. Daraus leitete Grau die Hypothese ab, dass parodontale Erkrankungen (Gingivitis und Parodontitis) das Risiko auf zerebrale Ischämien erhöhen würden.

12. Briggs wollte mit seiner Studie den Zusammenhang zwischen Parodontitis und CHD bei mittelalten Männern analysieren.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

9. Teilnehmerzahl: 138 (85 Patienten); 22 % Frauen.

Einschlusskriterien: klinisch / angiographisch gesicherte Diagnose auf KHK mit und ohne AMI (akutem Myokard Infarkt); „matched“ Kontrollen (Geschlecht, Alter, sozioökonomischer Status, Wohnort).

Untersuchungen: Befragung nach Krankengeschichte und sozialen Faktoren (Einteilung in sozioökonomisch Klassen I-IV); ärztliche Untersuchung; Blutuntersuchungen (Gesamtcholesterin, HDL, Triglyzeride); zahnärztliche Untersuchung (Taschentiefe, BOP, radiologischer Furkationsbefall, dentale Indices (klinisch Parodontaler Gesamtscore (CPSS), klinischer und radiologischer Gesamtscore (CRSS), Panorama-Tomographie-Score (PTS), radiographisch periapikaler und parodontaler Score (RPPS)).

Auswertung: Biomedical Data Processing Programs; Berechnung von Anteilen und Proportionen mit Hilfe des Chi^2-Test oder Fisher`s-Exact-Test, von den veränderlichen Variabeln mit dem t-Test oder Mann-Whitney-Test, logistisches Regressionmodell zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen den Indices.

10. Teilnehmeranzahl: 80 (40 Fälle); 37.5 % Frauen.

Einschlusskriterien: dentale Untersuchung innerhalb eines Monats nach einem Schlaganfall; „matched“ Kontrollen (Alter, Geschlecht, Wohnort).

Untersuchungen: aortocervikale Angiography bei 23 Fällen; Befragung und ärztliche Untersuchung (fiebrige Infektionen, Blutdruck, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, Alkohol- und Zigarettenkonsum); zahnärztliche Untersuchung (BOP, totaler Zahnindex (TDI), orthopantomographischer Index (OPTGI)).

Auswertung: McNemar`s Test, Wilcoxon Analysen, Chi^2-Test mit Yates´ Korrektur oder mit Fisher´s-Test.

11. Teilnehmeranzahl: 671 (303 Fälle); 33.9 % Frauen
Einschlusskriterien: Zahnärztliche Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach akutem ischämischen Schlaganfall oder vorübergehendem ischämischen Anfall;
„matched“ Kontrollen (Alter, Geschlecht).
Untersuchung: Befragung (Krankengeschichte, Alkohol- und Zigarettenkonsum, Ernährung, Bildung, Medikamenteneinnahme, Zahnpflegegewohnheiten, Blutdruck); klinische und radiologische zahnärztliche Untersuchungen (CAL, Gingiva-Index nach Löe und Silness, Plaque-Index nach Silness und Löe, klinischer Status, DMFT-Index).
Auswertung: konditionelles logistisches Regressionsmodell, univariate Analysen; odds ratio und 95 % CI.

12. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.
Teilnehmeranzahl und -alter: 171 (92 CHD Fälle); Alter: > 40 Jahre; Geschlecht: männlich.
Einschlussskriterien: koronare Herzerkrankung (KHK); Alter und Wohnort „matched“; Männer ohne Herzerkrankungen.
Ausschlusskriterien: Diabetes mellitus, Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 3 Monate, bereits durchgeführte Parodontitisbehandlung, rheumatische Herzerkrankungen.
Untersuchungen: Angiography; Gesundheitsfragebogen (demographischer und sozioökonomischer Status, Bildungsstand, Arbeitsstatus, Zigarretten-, Alkoholkonsum; körperliche Aktivität) Blutuntersuchungen; zahnärztliche Untersuchung (POB, PD, Plaque Index); röntgenologischer Befund.
Auswertung: statistische Analysen (t-Test, Mann-Whitney-Test, Chi^2-Test, OR).

Ergebnisse:
9. Im Vergleich waren alle dentalen Indices bei der KHK-Gruppe nicht signifikant erhöht. Auch die Unterteilung nach dem Geschlecht sowie der Ausschluss Zahnloser ergaben ähnliche Ergebnisse. Abgesehen von den HDL- und Triglyzeridwerten waren in allen anderen Punkten hinsichtlich der koronaren Risikofaktoren keine Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. HDL war bei den Fällen signifikant niedriger als bei den Kontrollen, außerdem waren die Triglyzeride erhöht. Die Berechnung des OR für die dentalen Indices ergab keine weiteren Zusammenhänge zu KHK.
Darüber hinaus ließ sich nicht feststellen, dass die KHK-Teilnehmer seltener einen Zahnarzt aufgesucht hätten. Die Zahnarztbesucherrate lag während der dreimonatigen Untersuchungszeit in beiden Gruppen bei 28 %.

Als einzige Ausnahme war der Panoramic Tomography Score (PTS) zu erwähnen, der in der Kontrollgruppe in einer signifikanten Korrelation zum Alter stand. Dieser Zusammenhang war bei den KHK-Fällen jedoch nicht zu beobachten.

10. Das Ergebnis des BOP war in der Patientengruppe um 6 % höher als in der Kontrollgruppe (24 % zu 18 %). Zusätzlich war die Mundhygiene, gemessen an subgingivalem Zahnstein oder mit Hilfe des TDI oder OPTGI, bei männlichen Patienten schlechter als bei den Kontrollpersonen, während bei Frauen keine signifikanten Unterschiede sichtbar wurden (Stellen mit subgingivalem Zahnstein: 30 % in der Fallgruppe und 22 % in der Kontrollgruppe; TDI > 5: bei 8 Fällen und nur einer Kontrollperson).
Unter den „klassischen Risikofaktoren“ stellten sich fiebrige Infektionen, Hypertonie, Hypertriglyzeridämie, allgemeine Alkoholintoxikation, dauerhafte Rauchgewohnheiten (nur Männer) und stärkere dentale Infektionen unter den Patienten als signifikant höher heraus. Wie mit Hilfe des OPTGI ermittelt, hatten hinsichtlich der dentalen Infektionen zehn der Patienten schwere Infektionen – im Gegensatz zu nur einem in der Kontrollgruppe. Jedoch zeigte sich, dass sich diese Signifikanz nur auf Männer bezog, da bei den Frauen in beiden Gruppen nur eine Person an schweren dentalen Infektionen litt.
Zusätzlich hatten sieben der Patienten und eine der Kontrollgruppe weiterhin bakterielle Entzündungen wie vor dem Schlaganfall (Pneumonie, Endokarditis, Sinusitis, Otitis media und Harnwegsinfektion). Insgesamt hatten somit 16 der Patienten kurz vor und zur Zeit des Schlaganfalls und zwei in der Kontrollgruppe bei der Untersuchung eine bakterielle Infektion, während ein Patient mit Endokarditis gleichzeitig auch schwere dentale Entzündungen aufwies.
Ein erhöhter Totaler Zahnindex (TDI) stand nach Zusammenfassung beider Gruppen im Zusammenhang mit männlichen Rauchern. Erhöhter Alkoholkonsum, Dyslipidämie und sozialer Status standen jedoch in keinem Zusammenhang zu erhöhtem TDI oder OPTGI.
Die aortocervikale Angiographie ergab in acht Fällen atherosklerotische Veränderungen, von denen fünf eine Hypertriglyzeridämie hatten. Zusätzlich waren die Cholesterol- und HDL-Werte bei diesen Patienten höher. Zudem zeigte sich, dass die atherosklerotischen Veränderungen und erhöhten TDI-Werte in Zusammenhang zu bringen waren, denn vier der acht Fälle hatten im Gegensatz zu den 15 restlichen Patienten einen erhöhten TDI. In diesem Zusammenhang wurden allerdings nur 16 atherosklerotische Personen untersucht.

11. Beim Vergleich der Gruppen hinsichtlich der demographischen Variablen und der klassischen Risikofaktoren zeigte sich, dass bei den Patienten der prozentuale Anteil an Hypertonikern (57 %), Diabetikern (23 %), Personen mit früheren Schlaganfällen/vorübergehenden ischemischen Anfällen (28 %), KHK, peripheren Arterienerkrankungen (11 %), Vorhofflimmern (7 %) und kürzerer Schulausbildung (70,6 %) signifikant höher waren. Dasselbe Ergebnis offenbarte sich für die dentalen Werte wie < 1 Zahnarztbesuch/Jahr (31,6 %), Gingiva-Index (1,0 +/- 0,35), Plaque-Index (1,7 +/- 0,6) und CAL 4.30 +/-1,3 mm.
Auch die Berechnung des OR unter Einbeziehung der klassischen Risikofaktoren ergab für CAL > 6 mm 4,3, Bluthochdruck 1,8, Diabetes mellitus 2,3, Rauchen 1,5, Vorhofflimmern 7,1 und für vorherige Schlaganfälle/vorübergehende ischämische Anfälle 9,9 ein signifikant höheres Risiko auf zerebrale Ischämie. Dies traf für Faktoren wie Plaque-Index, fehlende Zähne, vermehrte Karies, Bildung und familiäre Vorbelastung auf Schlaganfälle nicht zu. Weitere Analysen ergaben, dass der Attachmentverlusst von > 6 mm nur für Männer (4,9) und jüngere Personen (< 60 Jahre) (6,1) einen signifikanten Risikofaktor darstellte.
Bezogen auf die Zahnzahl hatten Personen, die an starker Parodontitis (AL > 6 mm) litten und weniger als 10 Zähne verloren hatten, ein höheres Risiko im Gegensatz zu Personen mit 10-27 verlorenen Zähnen. Jedoch hatten Personen mit stärkerer Parodontitis und > 5 verbliebenen Zähnen weiterhin ein erhöhtes Risiko.
Die multivariaten Analysen stellten zwischen stärkerem radiologischen Knochenverlust und dem Schweregrad an Gingivitis einen weiteren signifikanten Zusammenhang zu zerebraler Ischämie dar.

12. Die zahnärztliche Untersuchung zeigte, dass die CHD-Patienten im Durchschnitt drei Zähne weniger, signifikant mehr Plaque, höhere BOP und tiefere Taschen als die Kontrollen aufwiesen.
Bei den klassischen Risikofaktoren für KHK waren die Daten der Teilnehmer, die zuvor geraucht hatten, signifikant höher. Starke Raucher (> 20 Zigaretten/Tag) waren durch ein höhreres Risiko gekennzeichnet, koronare Herzerkrankungen zu erleiden.
Die CRP-Messung ergab für die KHK-Patienten leicht erhöhte Werte. Von allen Männern mit KHK wiesen diejenigen mit schlechterem parodontalen Zustand signifikant höhere Werte auf.

Die Berechnung des OR für schlechten parodontalen Status, aber ohne Anpassung an die klassischen Risikofaktoren, ergab einen signifikanten Zusammenhang (3,1); nach Anpassung des Faktors Rauchen waren die Werte deutlich niedriger (2,7).

Vergleich und Diskussion:

Gemeinsamkeiten:

Die vier Untersuchungen sind Fall-Kontroll-Studien. Sie sind mit Hilfe von Patienten, die infolge atherosklerotischer Veränderung einen Schlaganfall, KHK oder AMI erlitten haben, und passenden Kontrollpersonen durchgeführt worden. Ähnlich wie bei den Querschnittstudien ist das generelle Problem dieser Studien darin zu suchen, dass die dentale Untersuchung erst nach dem akuten Vorfall erfolgt. So lässt sich nicht mehr nachvollziehen, wie und ob Parodontitis einen Einfluss auf die atherosklerotischen Veränderungen hat. Zusätzlich ist eine Beeinflussung der dentalen Ergebnisse durch die Medikamentengabe möglich. So werden die BOP- oder Gingiva-Werte bei ASS-Patienten fast immer höher sein. Außerdem ist davon auszugehen, dass die Plaquewerte bei diesen Patienten auch erhöht sind, da deren Mundhygiene besonders in der ersten Zeit nach dem Vorfall vermutlich vernachlässigt sein wird.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass den Studien jeweils ein relativ kleines Patientenkollektiv zugrundeliegt. Während Briggs mit 192 Personen, Mattila mit 138 und Syränen nur mit 80 arbeitet, ist das von Grau einbezogene Kollektiv von 671 Teilnehmern wesentlich größer. Bei diesen Studien sind im Durchschnitt nur ein Drittel der Teilnehmer Frauen, bei Briggs besteht das Kollektiv sogar nur aus Männern.

Unterschiede:

Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Untersuchungsmethoden. So arbeitet Syrjänen mit dem TDI, der sich aus Karies, Parodontitis, periapikalen Läsionen und Perikoronitis zusammensetzt. Dieser Index soll nicht nur den parodontalen Befund, sondern den gesamten oralen Zustand widerspiegeln. Zwar ist bei einem schlechten oralen Zustand auch der parodontale Befund meist schlechter, jedoch kann diese Schlussfolgerung nicht ohne weitere Nachweise aufgestellt werden. Vielmehr kann auch trotz gesunden Zahnfleischs bei viel Karies der TDI erhöht sein. Dadurch wird das Ergebnis verzerrt, so dass der TDI nicht als Maßstab für den parodontalen Zustand angesehen werden kann. Hierzu können eher die Werte des subgingivalen Zahnsteins, der Taschenanzahl mit Pus und des OPTGI-Werte herangezogen werden.

Mattila bedient sich der Indices CPSS, CRSS, PTSS und RPPS, die allerdings auch aus zusammengesetzten Angaben bestehen. Folglich können auch mit diesen Werten keine klaren Zusammenhänge aufgezeigt werden. Im Übrigen ist er der einzige Autor, der diese Indices anwendet, so dass ein Vergleich mit anderen Studien erschwert wird. Grau und Briggs hingegen untersuchten die Zusammenhänge mit Hilfe bekannter Indices wie DMFT, Plaque, BOP und CAL.

Ein weiterer differenzierender Aspekt dieser Studien ist das Alter der Teilnehmer. So sind die Teilnehmer von Mattila Ø 56 Jahre, von Grau Ø 59 Jahre und von Briggs Ø 57 Jahre alt, also um etwa zwei Jahrzehnte älter als die von Syrjänen mit Ø 38 Jahren. Bei der Betrachtung der Teilnehmergruppen fallen weitere Unterschiede auf. In der Studie von Mattila beträgt das Verhältnis von 85 Patienten zu 46 Teilnehmern der Kontrollgruppenen 1 : 1,5. Dadurch ist jedoch ein ausgeglichener Vergleich nicht möglich. Grau hingegen hat 468 Kontrollpersonen einbezogen, während nur 303 Patienten vorhanden sind. Dabei sind ein Drittel der Kontrollpersonen neurologische Krankenhauspatienten, die möglicherweise auch eine schlechtere Mundhygiene aufweisen. Dieser Aspekt spielt eine untergeordnete Rolle, da die restlichen 300 Kontrollpersonen in Anzahl und Auswahl für die Studie ausreichen. Die Kontrollen bei Syrjänen sind nur hinsichtlich des Alters und des Geschlechts „gematched“, der sozioökonomische Status hingegen ist nicht mit einbezogen. Die Unterschiede, die hinsichtlich des sozioökonomischen Status auftreten, sind zwar nicht signifikant, können jedoch infolge fehlender Angaben zu Verzerrungen führen. Als letztes sind die Einschlusskriterien von Briggs zu erwähnen, dessen Fall-Kontroll-Verteilung ausgewogen ist (92 Fälle/ 79 Kontrollen; nur Männer). Jedoch wurde auch in dieser Studie nur das Alter „gematched“, andere Risikofaktoren wurden nicht in Betracht gezogen.

Beim Vergleich der klassischen Risikofaktoren zwischen den Gruppen stellt sich bei Briggs Rauchen als signifikanter Risikofaktor für Gefäßerkrankungen heraus. Zudem zeigt sich, dass ein schlechter parodontaler Zustand einen signifikanten Zusammenhang zu erhöhten CRP-Werten aufweist. Bekanntermaßen ist Rauchen ein starker Risikofaktor für Parodontitis. Somit wird der Einfluss von Parodontitis auf KHK vermutlich durch das Rauchen beeinflusst. Es stellt sich also die Frage, wie stark der Einfluss von Parodontitis auf KHK bei Nichtrauchern sei.

Fazit:

Die Studie von Grau stellt mit ihren Untersuchungsmethoden und mit der größeren Studienpopulation die aussagekräftigste Studie dar, was das positive Ergebnis für einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und zerebraler Ischämie besonders hervorheben lässt. Auch Syriänen und Briggs konnten in ihren Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK / zerebraler Ischämie darstellen. Mattila hingegen konnte keinen signifikanten Nachweis eines Zusammenhangs erbringen, jedoch war die Mundhygiene in seinem Fallkollektiv schlechter.

3.1.2.2 Studien mit nur weiblichen Teilnehmern

In dieser Fall-Kontroll-Studie werden nur Frauen untersucht:

13. Buhlin K et al.; Oral health in women with coronary heart disease. J Periodontol 2005; 76: 744-750.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

13. Buhlin wollte mit seiner Studie den oralen Gesundheitsstatus unter mittelalten Frauen mit und ohne KHK vergleichen.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

13. Teilnehmeranzahl: 193 (143 Patienten); Alter: 43-79 Jahre.
Einschlusskriterien: akuter Myokardinfarkt (AMI), perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTKA) oder koronare Bypass-Operation; Kontrollpersonen: zufällig ausgewählte Frauen ohne KHK-Vorgeschichte.
Untersuchungen: Fragebogen (Mundhygiene, oraler Zustand, allgemeine Gesundheit, sozioökonomischer Status), klinische und röntgenologische orale Untersuchung (Probing depth/ PD, Hygiene-Index/ HI, BOP).
Auswertung: t-Test, Mann-Whitney-Test, Fischer`s-Exact-Test, Kovarianzenanalyse (ANCOVA), logistisches Regressionsmodell (OR, CI 95 %).

Ergebnisse:

13. Der Vergleich der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Gruppen zeigte signifikant höhere BMI-Werte für Frauen mit KHK. Die dentale Untersuchung

ergab, dass die Zahnzahl bei den Patienten signifikant niedriger war (18,9 zu 23,4); hingegen waren die Anzahl an Personen mit Zahnersatz oder Zahnlosigkeit sowie die Anzahl an Taschen mit >4 mm, die totale Taschentiefe und die Anzahl an vertikalen Knochendefekten signifikant höher. Die Werte für BOP, für den HI und die durchschnittliche Taschentiefe zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf.
Die Berechnung des Regressionsmodells für einen Zusammenhang zwischen der oralen Gesundheit und KHK ergab ein signifikantes OR zwischen dem Faktor „bestehender Zahnersatz“ und den Faktoren „Alter“, „Rauchen“ und „Diabetes“. Zeichen von Parodontitis, ausgedrückt in den Messpunkten Taschentiefe >4 mm, totale Taschentiefe und Zahnzahl, zeigten signifikante Zusammenhäng zu KHK und Rauchen.

Diskussion:

13. Diese Fall-Kontroll-Studie hat den Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis nur an Frauen untersucht. Viele der eingeschlossenen Studien haben vermehrt Männer untersucht, so dass deren Ergebnisse teilweise auch nur geschlechtsspezifisch gelten. Mit der Studie von Buhlin können die geschlechtsbezogenen Unterschiede nun verglichen und die Ergebnisse verallgemeinert werden.
Kritisch zu betrachten ist die Auswahl der Studienpopulation, da die Kontrollgruppe deutlich kleiner als die Patientengruppe gewesen (50/143) und nicht „gematched“ worden ist. Daher ist ein methodisch gesicherter Vergleich dieser Gruppen nicht möglich.
Die klinische orale Untersuchung ist nur bei 143 Teilnehmern durchgeführt worden. Fehlende Ergebnisse von fast 2 % der Teilnehmer minimieren die Aussagekraft der Studie deutlich, da auch keine Angaben gemacht werden, wie viele aus jeder Gruppe die Untersuchung verweigert haben.
Bei den Ergebnissen zeigt sich, dass Frauen mit KHK signifikant weniger Zähne und tiefere Taschen haben. Diese Frauen rauchen jedoch auch deutlich mehr und haben einen höheren BMI sowie ein höheres Alter als die Vergleichspersonen. Somit zeigt diese Studie, dass nebeneinander bestehende Risikofaktoren sich möglicherweise in ihrer Wirkung addieren. Dies kann auch für den Risikofaktor Parodontitis gelten.
Auffällig sind die Werte für BOP und den HI, die keine Unterschiede in den Gruppen aufzeigen. Normalerweise ist davon auszugehen, dass Patienten, die kurz zuvor aus klinischer Behandlung entlassen worden sind und unter kardialer Medikation stehen (z. B. ASS), einen höheren BOP aufweisen. Daher lassen die Ergebnisse vermuten, dass eine akute Gingivitis keinen Einfluss auf KHK hat.

Fazit:

Die Untersuchungen der Studie von Buhlin zeigen, dass Frauen mit KHK signifikant weniger Zähne und tiefere Taschen haben. Zusätzlich rauchen diese Frauen mehr und haben einen höheren BMI sowie ein höheres Alter als die Vergleichspersonen.

3.1.2.3 Fall-Kontroll-Studie mit einem Querschnittstudienaufbau

14. Meurmann JH et al.; Oral health and health behavior in patients refered for open-heart surgery. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95: 300-307.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

14. Die Studienhypothese ging davon aus, dass KHK-Patienten möglicherweise ihre Mundhygiene vernachlässigt hätten. Bei einem direkten Vergleich mit Hilfe einer Fall-Kontroll-Studie würden mögliche Unterschiede sichtbar werden.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

14. Teilnehmeranzahl: 506 (256 Patienten); 36 % Frauen.
Einschlusskriterien: stabile Angina pectoris mit Symptomen der NYHA II-IV; ohne Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten 4 Wochen; „matched“ Kontrollen (Alter, Geschlecht, Wohnort) ohne KHK.
Untersuchungen: koronare Angiographie bei Patienten; Fragebogen zur Mundhygiene; klinische und röntgenologische orale Untersuchung (Taschentiefe (tief = $\geq$ 6 mm), dentale Infektionen, horizontaler Knochenverlust, Furkationsbefall und „Total Dental Index“ - TDI); medizinische und Laboruntersuchungen (CRP, Fibrinogenkonzentration, Anzahl an weißen Blutzellen).
Auswertung: Chi^2-Test, Mantel-Haenszel linear-trend Test, Kategorisierung in Gruppen (1. KHK mit Zähnen, 2. KHK ohne Zähne, 3. ohne KHK mit Zähnen, 4. ohne KHK ohne Zähne), logistisches Regressionsmodell.

Ergebnisse:

14. Die Betrachtung der demographischen Faktoren zeigte, dass die Anzahl an Hypertonikern und Diabetikern unter den Patienten signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Über die Rauchgewohnheiten konnte aufgrund mangelnder Informationen keine Aussage getroffen werden.

Von den KHK-Patienten nahmen 88 % täglich ß-Blocker, 84 % Aspirin und 83 % Nitrate zu sich. Cholesterinsenkende Mittel wurden von 27 %, Diuretika von 18 % und ACE-Hemmer von 17 % eingenommen, Antikoagulantien in 7 % der Fälle. In der Kontrollgruppe wurden keine dieser Mittel eingenommen.

Die Blutuntersuchung ergab, dass außer den weißen Blutzellen alle anderen Werte signifikant höher waren.

Die Auswertung zum oralen Zustand und zur Mundhygiene zeigte, dass die KHK-Patienten einen signifikant schlechteren oralen Zustand hatten als diejenigen „ohne KHK“. Die KHK-Patienten hatten meist weniger Zähne (Männer mit KHK 10/ ohne KHK 18, Frauen 7/16 Zähne) und mehr Karies: 16,4 % der „ohne-KHK“ hatten mehr als 8 kariöse Läsionen im Gegensatz zu 41,8 % der KHK-Teilnehmer.

Die Messung der Taschentiefe zeigte zwischen den Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (durchschnittlich 5,0/5,3), allerdings hatten innerhalb der KHK-Gruppe Männer etwas tiefere Taschen als Frauen (5,1/4,9).

Obwohl die KHK-Patienten weniger mit Plaque bedeckte Zähne hatten, sind nach Zusammenfassung der Plaque-, Gingivitis- und Parodontitis-Werte (TDI) diese signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Außerdem sind die Faktoren „Gingivale Blutungsindex“ und „Anzahl an Furkationsbefall“ in der Fallgruppe deutlich höher als in der Gruppe der „ohne-KHK“.

Die radiologische Auswertung sowohl der KHK-Gruppe als der „ohne KHK“ stützte den Verdacht, dass Männer mehr dentale Infektionen aufweisen als Frauen. Dies zeigte sich in der KHK-Gruppe in einem signifikanten Unterschied (1,7/0,9). Hingegen bestätigte sich nicht die Vermutung, dass die Teilnehmer der KHK-Gruppe mehr dentale Infektionen hätten.

Der TDI der Zahnlosen war in beiden Gruppen signifikant höher als bei den Bezahnten, zwischen den Gruppen gab es hingegen keine deutlichen Unterschiede. Auch bei der Betrachtung der Mukosawerte zeigten sich zwischen den Gruppen keine deutlichen Unterschiede.

Hinsichtlich der prothetischen Versorgung war festzuhalten, dass in beiden Gruppen ungefähr gleich viele Personen Prothesen trugen; allerdings war die Anzahl an Totalprothesen-Trägern unter den KHK-Patienten deutlich höher.

Das Hygieneverhalten war in beiden Gruppen nicht gut. So putzen nur 46 % der Patienten und 56 % der Kontrollpersonen täglich ihre Zähne. Hierbei fiel das Verhältnis zwischen den Geschlechtern besonders signifikant aus: KHK-Männer: 13 %/ -Frauen: 4 % bzw. Kontrollmänner: 10 %/ -Frauen: 1 %.

Auffallend waren zusätzlich die Daten zu Zahnarztbesuchen innerhalb der letzten 10 Jahre. So waren nur 38 % der KHK-Patienten in dieser Zeit beim Zahnarzt, im Gegensatz zu 54 % der Kontrollgruppe.
Zum Zuckerkonsum gaben 26 % der KHK-Teilnehmer an, nie Süßigkeiten zu konsumieren, während dies nur für 13 % der Kontrollgruppen-Teilnehmer zutraf.

Diskussion:

Obgleich die Studie in einem Journal erschienen ist, das in der unteren Hälfte des Journal Citation Reports aufgelistet ist, wird sie wegen ihres Studienaufbaus und ihrer Untersuchungsmethoden hier eingeschlossen. Da sie jedoch als eine reine Fall-Kontroll-Studie angelegt ist, ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien ausgeschlossen. Aufgebaut als Querschnittstudie, ist sie zu einer Fall-Kontroll-Studie verifiziert worden. Bei solchen Veränderungen des Studienaufbaus sind Fehler und mögliche fehlende Grundinformationen allerdings durchaus möglich.
Hinsichtlich des Studienaufbaues tritt wieder das charakteristische Problem der Fall-Kontroll-Studien auf, dass die Untersuchung erst nach dem Ereignis erfolgt. Daher ist auch bei dieser Studie der Gingivale Blutungsindex und der Plaqueindex kritisch zu betrachten, zumal zum einen > 80 % der Patienten ASS eingenommen haben und zum anderen die Zahnpflege direkt nach einem KHK-Ereignis möglicherweise vernachlässigt wird. Anzumerken ist, dass in der Studie wichtige Angaben z. B. zum Zigarettenkonsum fehlen.
Die Kontrollgruppen sind nicht allein nach zahnmedizinischen und kardiovaskulären Kriterien zusammengestellt worden. Vielmehr sind in Kliniken befindliche Personen berücksichtigt worden, die an vielfältigen Krankheiten leiden. Auch wenn hierbei Sinusitis sowie Infektionen der oberen Luftwege und der Harnwege als Ausschlusskriterien fungiert haben, bleibt zu beachten, dass andere Erkrankungen Einfluss auf die Entzündungsmarker oder andere systemische Funktionen ausüben können.
Hinsichtlich der Untersuchungsmaßstäbe gilt, dass diese Studie den gesamten oralen Zustand betrachtet. Der TDI wird eingesetzt, jedoch nicht als einziger Parameter. So werden auch die einzelnen Unterpunkte wie Plaque-, Gingivitis- und Parodontitis-Werte zur Überprüfung der Studienhypothese herangezogen. Verglichen wird zum einen zwischen den klassischen demografischen Faktoren und zum anderen zwischen den dentalen Daten, dem Zustand der Mukosa und dem Zahnersatz sowie den Zahnpflegegewohnheiten.
Neben den oralen Daten werden Blutproben in Hinblick auf die Erytrozyten-Sedimentationsrate, auf die Anzahl weißer Blutkörperchen, auf Fibrinogen und C-reaktives

Protein untersucht. Die signifikant höheren CRP-Werte bei der KHK-Gruppe mögen sicher im Zusammenhang mit dem KHK-Ereignis stehen, jedoch bietet die Studie damit weitere Informationen über den möglichen Verbindungspunkt CRP zwischen Parodontitis und Atherosklerose.

Hinsichtlich der Ergebnisse sind zwei Aspekte besonders kritisch zu betrachten. So wurde erstens der TDI bei Zahnlosen gemessen, der unabhängig von der Gruppe bei diesen Teilnehmern signifikant höher war im Vergleich zu den restlichen Gruppen. Es stellt sich die Frage, wie bei Zahnlosen dieser Index gemessen wurde und was anhand dieser Daten ausgesagt werden soll? Zweitens wurde bei der Untersuchung der Mundhygiene nicht nach Bezahnten und Zahnlosen unterschieden. Für ein präziseres Ergebniss wäre es besser, wenn die Zahnlosen getrennt betrachtet werden würden, da durch den Einschluss dieser Teilnehmer die prozentuale Verteilung verzehrt wird. Aus diesen Gründen sollten die Ergebnisse als nicht klinisch relevant angesehen werden.

Fazit:

Mit dieser Fall-Kontroll-Studie ist es nicht möglich, Zusammenhänge abzusichern, da die Untersuchungen zu verschiedenen Ergebnissen kommen. Zum einen hat die Fallgruppe einen schlechteren oralen Zustand, und die Männer der Fallgruppe haben mehr dentale Infektionen, zum anderen sind jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Taschentiefe feststellbar. Zur Mundhygiene kann festgestellt werden, dass die Kontrollpersonen ihre Zähne besser pflegen (Putzverhalten, Kontrollbesuche beim Zahnarzt und Zuckerkonsum).

3.1.3 Querschnittstudien

3.1.3.1 Studien, die 45- bis 75-Jährige untersuchen

15. Paunio K et al.; Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. European Heart Journal 1993; 14 (Suppl K): 54-56.

16. Elter JR et al.; Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. J Periodontol 2004; 75: 782-790.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

15. Paunio zielt darauf ab, zwischen chronischen oralen Infektionen, die in der Anzahl fehlender Zähne ausgedrückt werden, und der Diagnose „ischämische Herzerkrankungen“ die Zusammenhänge zu untersuchen.

16. Elter untersucht die Korrelation des parodontalen Status, des Zahnverlustes und der Zahnlosigkeit und ihre gemeinsame Verbindung zum Auftreten und zur Häufigkeit von koronaren Herzerkrankungen.

Beobachtungs- und Auswertungsmethoden:

15. Teilnehmeranzahl: 1384 Männer (Alter: 45-64 Jahre).
Einschlusskriterien: Finnen, die in der Industrie oder Landwirtschaft arbeiten.
Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Untersuchungen: Fragebogen & Interview (Krankengeschichte, Thoraxaufnahmen, EKG, Blutdruck und Lungenfunktion; körperliche Untersuchung bei Teilnehmern mit anamnestische Herzgefäß- oder Lungenerkrankungen), zahnärztliche Untersuchungen (Anzahl der fehlenden Zähne, Füllungen).
Auswertung: General Linear Models.

16. Teilnehmeranzahl: 8363 (Alter: 52-75 Jahre); 55 % Frauen.
Einschlusskriterien: Teilnahme an der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities, *Heiss G; 1989*).
Ausschlusskriterien: keine Angaben.

Untersuchungen:
Klinische Untersuchungen: Anthropometrie zu BMI, Blutdruck, EKG, klinische Chemie, Blutwerte (HDL, LDL, Triglyzeride und Glukose), Medikamente, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Bildungsstatus und Gesundheitsfragebogen;
Zahnärztliche Untersuchung von gingiva-zervikalem Fluid (GZF), oraler Plaque und Serum, Befragung, Messung der Taschentiefe, Berechnung des Attachmentverlustes, Zahnverlust, Messung des Auftretens von Myokardinfarkten und Revaskularisierungsprozessen in den letzten 9 Jahren (seit der parodontalen Untersuchung).
Auswertung: t-Test für veränderliche Variablen; Cochran-Mantel-Haenszel, Chi^2-Test, OR und 95 % confidence intervals für feste Variablen.

Ergebnisse:
15. Durch Einordnung der Teilnehmer in vier, nach der Anzahl fehlender Zähne strukturierte Gruppen zeigte sich, dass sich die Wahrscheinlichkeit, an ischeämischer Herzerkrankung zu leiden, bei 0-16 fehlenden Zähnen auf 10 % und bei 17-32 auf 20 % erhöhte.
Entsprechend mehrfacher linearer Analysen wurde die Veränderung der ischämischen Herzerkrankungen unabhängig vom Alter, von der klinischen Diagnose, vom Bluthochdruck, vom geographischen Bereich, dem Bildungsstand und von den Rauchgewohnheiten erklärt. Dabei wurde die Wichtigkeit von Cholesterin als Risikofaktor herabgesetzt.
Der in das Modell einbezogene Faktor „Anzahl an fehlenden Zähnen“ erwies sich als unabhängiger Faktor, während Rauchen seine Signifikanz verliert.

Diskussion dieser Studie:
Die von Paunio angewendete Untersuchungsmethode stellt keinen guten Maßstab dar. Zahnverlust ist nur eine Zustandsbeschreibung und gibt keine Informationen über den parodontalen Zustand wieder und ist als Messkriterium weniger geeignet. Es ist zwar Tatsache, dass Personen mit stärkerer Parodontitis mit der Zeit schneller und mehr Zähne verlieren als nicht an Parodontitis Leidende; doch können auch andere Faktoren zum Zahnverlust beitragen. Beispielsweise bleibt offen, ob zum Zeitpunkt eines Herzereignisses besonders viele Zähne gezogen worden sind. Somit lassen sich infolge des Studiendesigns keine Schlussfolgerungen formulieren und keine weiteren Zusammenhänge zwischen chronischen oralen Infektionen und „ischämischen Herzerkrankungen“ erkennen.

16. Anhand der Attachmentmessung und des Zahnbefundes wurden die Teilnehmer in fünf Gruppen (LoAL: niedriger Attachmentverlust; HiAL: hoher Attachmentverlust; LoTL: niedriger Zahnverlust; HiTL: hoher Zahnverlust) eingeteilt:

1. LoAL-LoTL = <10 % Messstellen mit einem Attachmentverlust ≥3 mm und mit ≥17 Zähnen;
2. LoAL-HiTL = <10 % Messstellen mit einem Attachmentverlust ≥3 mm und mit ≤16 Zähnen;
3. HiAL-LoTL = ≥10 % Messstellen mit einem Attachmentverlust ≥3 mm und mit ≥17 Zähnen;
4. HiAL-HiTL = ≥10 % Messstellen mit einem Attachmentverlust ≥3 mm und mit ≤16 Zähnen;
5. Zahnlos.

Die jeweilige Gruppengröße stellt sich prozentual folgendermaßen dar:

1. LoAL-LoTL	24,5 %;
2. LoAL-HiTL	4,1 %;
3. HiAL-LoTL	39,3 %;
4. HiAL-HiTL	12,7 %;
5. Zahnlos	19,4 %.

Die bivariate Relationsberechnung ergab, dass bis auf die beiden Gruppen mit geringem Attachmentverlust und geringem Zahnverlust (LoAL-LoTL) drei Gruppen in einem signifikanten Verhältnis zu KHK standen. Dies wurde bei den Gruppen der Zahnlosen und der HiAL-HiTL besonders deutlich.3.

Signifikant erhöhte Werte zeigte das OR für Männer im Vergleich mit Frauen, für schlechtere Bildung im Vergleich mit fortgeschrittener Bildung, für ehemalige und aktuelle Raucher im Vergleich mit Nichtrauchern, für Patienten mit Diabetes-Typ-II, Bluthochdruck, für diejenigen mit <50 000 $ Jahreseinkommen und für Personen ohne Zahnarzt. Außerdem wies höheres Alter einen signifikant positiven Zusammenhang zu KHK auf.

Im Gegensatz zu den HDL-Werten, die im negativen Zusammenhang zu Atherosklerose standen, ergab die Berechnung der Blutwerte eine signifikante Zusammengehörigkeit für erhöhte Triglyzeridwerte. Hierbei zeigte LDL ebenso wie der BMI, keine Assoziation.

Auch die einfache Berechnung der Anfälligkeitsrate ergab für die Attachment-Zahnverlust-Gruppen im Zusammenhang zu KHK für Zahnlose das höchste und für HiAL-HiTL das zweithöchste OR (3,9 und 2,6). LoAL-HiTL und HiAL-LoTL wiesen die gleichen erhöhten Anfälligkeitswerte auf (1,6). Berechnungen zu dem Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, Bildung, Einkommen sowie Bezahlungsart für medizinische Versorgung erbrachten für Zahnlose und HiAL-HiTL ein signifikant erhöhtes OR (2,4 und 1,8). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Berechnung für die Variablen Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, regelmäßiger Zahnarztbesuch, BMI, Triglyzeride, LDL und HDL (OR 1,8 und 1,5).

Vergleich und Diskussion:

Gemeinsamkeiten:

Beide Querschnittstudien wollen den Zusammenhang zwischen Zahnverlust und ischämischen Herzerkrankungen bzw. KHK darstellen.

Unterschiede:

Der wichtigste Unterschied bezieht sich auf die Untersuchungsmethoden. Paunio hat als einzigen Messwert die Zahnanzahl, welche keine direkten Angaben über den parodontalen Zustand wieder gibt. Elter hingegen misst zudem den klinischen Attachmentverlust (CAL) der Restbezahnung, nimmt Proben des zervikalen Fluids und der Plaque und gewinnt somit ein Bild über den oralen Zustand. Außerdem verwendet Elter für seine Studie Ergebnisse einer Langzeitstudie. Doch erweist sich als problematisch, dass diese dentale Untersuchung bereits neun Jahre vor Studienabschluss erfolgt ist. Da keine weitere Datensicherung erfolgt, bleibt folglich offen, ob diese Ergebnisse noch zutreffen. Im Übrigen erweist sich Elters Studie mit 8.363 Teilnehmern gegenüber Paunios Untersuchung von 1.384 Männern nicht nur erheblich umfangreicher, sondern hinsichtlich ihres Männeranteils von 45 % und ihres somit heterogenen Ansatzes als die wissenschaftlich interessantere Arbeit.

Fazit:

Beide Studien stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zahnverlust sowie parodontalen Erkrankungen und einem erhöhten Risiko für KHK dar. Bei Elter liegt dieser Zusammenhang nur vor, wenn beide Faktoren gleichzeitig auftreten

3.1.3.2 Studie, die die Relationen zwischen dem oralen Gesundheitszustand und systemischen Erkrankungen bei älteren Personen untersucht

17. Loesche WJ et al.; Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly u.s. veterans. JADA 1998 Mar; 129 (3): 301-311.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

17. Loesche untersuchte US Veteranen, um unter älteren Menschen die Beziehung zwischen oraler Gesundheit und systemischen Erkrankungen zu erfassen.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

17. Teilnehmeranzahl: 320 (206 in Langzeitpflege und 114 in ambulanter Pflege);
Ø 68,5 Jahre; 99 % männlich.
Einschlusskriterien: > 60 Jahre.
Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Untersuchungen: zahnärztliche Untersuchung (Messung der Taschentiefe, Attachmentverlust, gingivale Rezession, Plaque-Index und Papillarer Blutungsindex); Messung bakterieller Werte im Speichel und in oraler Plaque; Befragung und Auswertung der Krankenhausakten (Blutdruck, Blutzucker, BMI, Medikamenteneinnahme, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Cholesterinwerte); Auftretens von KHK (medizinisch gesicherte Diagnose).
Auswertung: BANA-Test (Bakterielle Messungen); statistische Analysen (Chi^2-Test und verschiedene Logistikmodelle, Wilcoxon Analysen und Kruskal-Wallis-Test einzusetzen).

Ergebnisse:

17. Für die Untersuchungen standen Teilnehmer mit und ohne KHK-Diagnose zur Verfügung. Diese beiden Gruppen wiesen hinsichtlich des Alters, der Hautfarbe, der BMI-, der Blutdruck und der Cholesterinwerte keine Unterschiede auf. Von den Teilnehmern mit KHK-Diagnose waren 53 % zahnlos, 46 % hatten Zähne. Unter den zahnlosen Probanden war die Anzahl der Raucher höher als bei den Zahnträgern. Die Teilnehmer ohne KHK tranken mehr Alkohol, diejenigen mit KHK und Zähnen nahmen mehr Medikamente ein.
Die Untersuchung des Zahnstatus ergab, dass die Anzahl der Zähne signifikant mit KHK korreliert. Beispielsweise trugen KHK-Erkrankte signifikant häufiger eine Totalprothese

als Gesunde. Auch Beschwerden über Xerostomie sind bei Patienten mit KHK signifikant höher, insbesondere bei denjenigen mit Zähnen.

Unter den oralen Bakterien wurden die medizinisch wichtigsten im Mund vorkommenden Arten bestimmt. Der von Teilnehmern der KHK-Gruppe entnommene Speichel enthielt eine deutlich höhere Menge an Hefen als derjenige der Kontrollgruppenmitglieder (2,9 zu 2,5 log10/Milliliter), während dementsprechend die Anzahl an Str. sanguis signifikant niedriger ausfiel. Kariogene Bakterien wie Str. mutans und die Lactobicilli waren nicht different verteilt; hingegen trat der nur in geringen Mengen vorkommende Str. sobrinus bei Teilnehmern ohne KHK, und zwar sowohl mit als auch und ohne Zähnen, vermehrt auf.

Die parodontal pathogenen Bakterien (P. gingivalis, P. intermedia, F. nucleatum und Capnocytophaga) zeigten bei der Speicheluntersuchung keine unterschiedliche Verteilung.

Die Auswertung der statistischen Modelle ergab ein 2,6-fach höheres Risiko für Personen mit einer geringeren Zahnanzahl (1-14) an KHK zu erkranken; dazu stand ein erhöhter Str. sanguis-Spiegel in umgekehrter Assoziation. Als weitere Einflüsse stellten sich erhöhter Medikamentenkonsum und Beschwerden über Xerostomie dar. Die Berechnung für den angegebenen täglichen Alkoholkonsum wies ein negatives Verhältnis auf (OR <1).

Die Einbeziehung bekannter Risikofaktoren zeigte keine Veränderungen. Nach erneuter Aufteilung in „Langzeitpflege“ und „ambulanter Pflege“ stellte sich heraus, dass die KHK-Prävalenz bei den „Langzeitpflege“-Teilnehmern 62 % betrug, bei der anderen Gruppe 42 %.

Weitere detaillierte Analysen konnten die bisherigen Ergebnisse nicht vollständig wiederspiegeln. So waren bei der „ambulanten Pflege“-Gruppe Medikamenten- und Alkoholkonsum positiv und die Restbezahnung von 1-14 Zähnen, Xerostomie und Str. sanguis negativ mit KHK assoziiert. Demgegenüber wiesen bei der anderen Gruppe die Restbezahnung von 1-14 Zähnen, Xerostomie, ein höher Medikamentenkonsum und ein erhöhter BANA-Test-Wert auf eine positive Wirkung hin, während Str. sanguis eine signifikant negative Wirkung zeigte. Auch ein erhöhter Grad an Gingivitis erwies sich als positive Assoziation; dabei hatte eine ohne Blutung auftretende Gingivitis ein OR von 2,4, eine mit Blutung auftretende ein OR von 4,6.

Die Auswertung des Modells, in dem alle Variablen eingesetzt wurden, zeigte auf, dass die Klage über Xerostomie eine 2,9-fache Erhöhung auf ein KHK-Ereignis mit sich führte. Außerdem kam Loesche zu der Erkenntnis, dass Teilnehmer, die das Rauchen aufgegeben hatten, ein 11,9-faches höheres Risiko trugen als solche, die nie geraucht hatten.

Diskussion:

Bei dieser Studie fällt auf, dass sie keine Angaben zu Speicheluntersuchungen bei Zahnlosen enthält. Daher ist anzunehmen, dass bei diesen Personen die bakterielle Verteilung anders ausfallen würde. Denn infolge fehlender Zähne vermindern sich ebenso die kariesverursachenden Bakterien wie die parodontalen Pathogene. Somit sind die gefundenen negativen Zusammenhänge zwischen parodontalen Bakterien und Atherosklerose in Frage zu stellen. Außerdem tritt bei dieser Studie erneut das Problem auf, dass die bekannten Risikofaktoren für Atherosklerose in keinem signifikanten Zusammenhang zu KHK stehen. Hat diese Tatsache Einfluss auf die anderen Ergebnisse?

Fazit:

Die Untersuchungen zeigen, dass eine niedrige Zahnanzahl (1-14 Zähne) mit einem signifikant höheren Risiko in Verbindung steht an KHK zu erkranken. Hingegen lässt sich unter den Patienten keine abweichende Verteilung an oralen Bakterien nachweisen. Patienten aus „Langzeitpflege“ haben ein 20-prozentig höheres Risiko, KHK zubekommen.

3.2 Experimentelle Studien zu dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und atherosklerotischen Veränderungen

3.2.1 Einfluss von parodontal-pathogenen Bakterien auf die Schaumzellbildung

18. Qi M et al.; Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. Microbiol Pathogenesis 2003; 35: 259-267.

19. Miyakawa H et al.; Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoprotein: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodont Res 2004; 39: 1-9.

20. Kuramitsu HK et al.; Interactions of Porphyromonas gingivalis with host cells: implications for cardiovascular disease. J Periodontol 2003; 74: 85-89.

Ansatzpunkt/Hintergründe:

18. Qi untersuchte die direkte Verbindung zwischen P. gingivalis und Atherosklerose. Besonderes Augenmerk legt er dabei auf die Wirkung von P. gingivalis und dessen äußeren Membranvesikeln, auf die Schaumzellbildung bei Mäuse-Makrophagen.

19. Auf der Grundlage einer experimentell nachgewiesenen Stimulation von Makrophagen zu Schaumzellen durch P. gingivalis unter dem Einfluss von LDL wollte Miyakawa mit dieser Studie das direkte Zusammenspiel zwischen LDL und P. gingivalis erforschen.

20. Der Mechanismus des Zusammenspiels von Parodontitis und Atherosklerose sollte durch zwei verschieden Ansätze erklärt werden:

a. über den allgemeinen Entzündungsweg

oder

b. durch eine besondere Wirkung der parodontalen Bakterien auf die Wirtszellen.

Kuramitsu untersuchte in einem In-vitro-Modellsystem den Einfluss von P. gingivalis auf die Entstehung von Atherosklerose. Besonderes Augenmerk legte er dabei auf die möglicherweise durch Bakterien induzierte Schaumzellbildung.

Ergebnisse:

18. Qis zunächst durchgeführte Untersuchungen haben bestätigt, dass P. gingivalis in der Anwesenheit von LDL Mäuse-Makrophagen zur Schaumzellbildung anregt. Die Schaumzellbildungsrate war unter dem Einfluss eines Bakteriums pro Zelle sehr gering, jedoch zeigte der direkte, ohne Bakterieneinfluss vorgenommene Vergleichsversuch eine geringfügigere Schaumzellformation. Dieses Ergebnis wurde unter dem Einfluss von 200 Bakterien pro Zelle auf eine Induktionsrate von 70 bis 80 % deutlich gesteigert.

Daraufhin wurde die Wirkung der äußeren Membranvesikel auf Mäusemakrophagen untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass bei Vesikeln der ganzen Zelle die Schaumzellbildung in cholesterinesterreichen Zellen dosisabhängig ist und zwischen 25 und 75 % beträgt.

Auf der Grundlage von Schaumzellformationen, die sich unter der Einwirkung von hitze-inaktivierten Bakterien oder hitze-behandelten Vesikeln gebildet hatten, stellte Qi die Vermutung auf, dass LPS (Lipopolysaccharide) eine wichtige Rolle bei diesem Prozess gespielt hätten. Daher untersuchte er im dritten Abschnitt seiner Studie die Wirkung von LPS, der Membranproteine und der Zytoplasmaproteine des P. gingivalis auf die Schaumzellbildung. Es ist ihm gelungen nachzuweisen, dass das schon bei 0,1 µg wirkende LPS tatsächlich die stärkste Wirkung auf die Schaumzellbildung entfaltet, gefolgt von den Membranproteinen und den Zytoplasmaproteinen. Zudem hat sich der Einfluss der von E. coli und Salmonellen erzeugten LPS im Vergleich mit P. gingivalis als stärker erwiesen.

Viertens untersuchte Qi, ob die Schaumzellbildung durch eine erhöhte LDL-Aufnahme erfolge. Er kam zu dem Ergebnis, dass P. gingivalis dosisabhängig eine spezifische Bindung und Assoziation zwischen LDL und den Makrophagen fördere.

Da allgemein nur modifiziertes LDL für die Schaumzellbildung aufgenommen wird, hat Qi als nächstes untersucht, ob P. gingivalis LDL modifizieren könne. Dabei hat sich gezeigt, dass unter der Einwirkung ganzer Bakterienzellen LDL dosisabhängig modifizierbar ist und dass eine durch Makrophagen induzierte LDL-Oxidation entsteht, die nicht der Hauptfaktor für die Formation unter In-vitro-Konditionen ist.

Abschließend wurde der Einfluss anderer oraler Bakterien wie T. denticola, B. forsythus, Str. mutans und Str. gordonii auf die Schaumzellbildung untersucht und deren positive Wirkung nachgewiesen, bei der T. denticola sich als wirkschwächstes Bakterium erwies.

19. Miyakawa untersuchte zunächst den Einfluss von P. gingivalis und dessen äußeren Membranvesikeln (OMV) auf die LDL-Aggregation. Das Ergebnis zeigte eine

dosisabhängige LDL-Aggregation bei einer Konzentration von 10^8 Zellen/ml. Diese LDL-Aggregation trat auch unter dem Einfluss von äußeren Membranvesikeln (OMV`s) bei einer Konzentration von 10µg/ml hervor, jedoch mit einer deutlich langsameren Aggregationsrate. Im Gegensatz zu P. gingivalis zeigten die parodontal-pathogenen Bakterien wie T. denticola und B. forsythus keine Wirkung auf die Aggregationsrate.
Anschließend widmete sich Miyakawa dem Abbau von LDL unter dem Einfluss von P. gingivalis und dessen äußeren Membranvesikeln. Aufgrund der ermittelten Zusammenhänge zwischen der kgb-Protease, der wichtigsten Cysteinprotease des P. gingivalis und der LDL-Aggregation ließ sich vermuten, dass Apo B-100 eine wichtige Rolle bei der Aggregation spiele. So zeigte sich unter SDS-Page und Western blot ein Zerfall des Apo B-100 ab einer Bakterienkonzentration von 10^6 Zellen/ml.
Weitere Versuche ergaben eine nicht durch Oxidierung verursachte Verminderung der relativen Beweglichkeit der mit P. gingivalis behandelten LDLs. Gleichzeitig konnte eine Beweglichkeitssteigerung unter der Einwirkung von TLCK und Leupeptin, zwei Inhibitoren der P. Gingivalis Cystein-Proteaseaktivität, beobachtet werden.
Daraufhin ging Miyakawa der Frage nach, ob die Stimulation der Schaumzellbildung bei Mäusen durch die von P. gingivalis vermittelte LDL-Aggregation hervorgerufen werde. Es hat sich bestätigt, dass aggregiertes LDL im Gegensatz zu unaggregiertem eine stimulierende Wirkung auf die Schaumzellbildung hat.

20. Kuramitsu beobachtete in seiner Studie ebenfalls den Einfluss von P. gingivalis auf die Schaumzellbildung und wies nach, dass P. gingivalis die Schaumzellbildung unter der Anwesenheit von LDL induziere, während andere Bakterien wie E. coli und S. typhimurium auf diesen Prozess jedoch einen noch stärkeren Einfluss ausüben könnten. Als Ursache für diese Antwort der Makrophagen auf Bakterien bei Anwesenheit von LDL hat Kuramitsu die Generierung von reaktiven oxygenierten Spezien (ROS), also stark reaktiven Molekülen vermutet, die bekanntlich LDL oxidieren können.
Als weiteren Aspekt hat er das Verhalten von MCP-1 untersucht, das im Rahmen der Atherosklerose die aktivierten Monozyten in die Gefäßwand rekrutiert. Dabei hat er demonstrieren können, dass die Inkubation von P. gingivalis in menschlichen Endothelzellen der V. umbilicalis die Sekretion von MCP-1 induziert.
Die Fimbrien der Kette 381, die für den Einfluss von E. coli ein wichtiger Auslöser sind, spielen bei der Induktion durch P. gingivalis keine wichtige Rolle. Somit induziert der fimbrienlose Proteasenmutant der Kette 381, DPG3, in relativ hohem Maße die MCP-1 Sekretion.

Diskussion:

Die Studien von Qi, Miyakawa und Kuramitsu haben untersucht, ob parodontale Bakterien wie P. gingivalis die Schaumzellbildung anregen. Anhand der Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass die Induktion der Schaumzellbildung durch dieses Pathogen gesteigert wird.

Als positiv ist der Aspekt zu werten, dass die Studien 15 und 16 in ihrer Diskussion den generellen Einfluss von pathogenen Bakterien auf die Schaumzellbildung betrachten und ihr Augenmerk nicht nur auf P. gingivalis legen. Alle drei experimentellen Untersuchungen zeigen, dass die Schaumzellbildung bei Anwesenheit von LDL eine generelle Antwort der Makrophagen auf die Anwesenheit von Bakterien und deren Oberflächenmatrix ist.

Fazit:

In allen drei Studien konnte unter der Anwesenheit von LDL ein positiver Einfluss von P. gingivalis auf die Schaumzellbildung von Mäuse-Makrophagen nachgewiesen werden. Qi konnte zusätzlich nachweisen, dass weitere orale Bakterien (T. denticola, B. forsythus, Str. mutans und Str. gordonii) einen ähnlichen, jedoch nicht so starken Einfluss haben. Die Untersuchung der oralen Bakterien T. denticola und B. forsythus auf die Schaumzellbildung fiel bei Miyakawa hingegen negativ aus.

Kuramitsu und Qi verglichen die Induktionsrate der Schaumzellbildung von P. gingivalis mit der von E. coli und S. typhimurium bzw. Salmonellen. Dabei zeigte sich, dass P. gingivalis im Vergleich immer die niedrigste Schaumzellbildungsrate aufwies.

3.2.2 Einfluss verschiedener parodontal-pathogener Bakterien auf Gefäßendothelzellen

21. Deshpande RG et al.; Invasion of aortic and heart endothelial cells by porphyromonas gingivalis. Infect Immun 1998 Nov; 66 (11): 5337-43.

22. Dorn BR et al.; Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect Immun 1999; 67 (11): 5792-5798.

Ansatzpunkt / Hintergründe:

21. Das Ziel dieser In-vitro-Studie war die Beantwortung der Frage, ob P. gingivalis in Epithelzellen der Gefäße eindringen und somit einen Einfluss auf die Adhäsionsmoleküle ausüben könne, um die Thrombusbildung zu erleichtern.

22. Verletzungen der koronaren Arterienzellen durch orale Bakterien können möglicherweise die Entzündungsantwort Atherosklerose verursachen und / oder verschlimmern. Dorn testete daher Eikanella corrodens, Porphyromonas gingivalis (381 & W50), Prevotella intermedia (17 & 25611) und Escherichia coli auf ihre Eigenschaft, in Endothelzellen oder glatte Muskelzellen eindringen zu können.

Ergebnisse:

21. Deshpande hat nachgewiesen, dass P. gingivalis A7436 an Endothelzellen im Herzen eines Rinderfötus (FBHEC), einer Rinderaorta (BAEC) und der menschlichen V. umbilicalis (HUVEC) haften und in sie eindringen kann. Die Invasionseffizienz beträgt dabei für BAEC 0,1, für HUVEC 0,2 und für FBHEC 0,3 %.

Die elektronenmikroskopische Betrachtung der von P. gingivalis A7436 infiltrierten FBHEC und BAEC zeigte eine mikrovillen-ähnliche Ausdehnung um die angehefteten Bakterien, gefolgt von der Phagozytose der Pathogene mit Hilfe von Vakuolen.

Das Invasionsverhalten von P. gingivalis A7436 ist an den Endozhelzellen der Rinderaorta durch Zytochalasin D, Nokodazol, Staurosporine, Proteaseinhibitoren und Natriumsalz gehemmt worden. Anhand dieses Verhaltens hat Deshpande die Schlussfolgerung aufgestellt, dass zytoskelettale Veränderungen, Proteinphosphorilierung, ein energiereicher Stoffwechsel und Proteasen von P. gingivalis für das Eindringen notwendig seien.

Im Gegensatz dazu hätten Rifampicin, Nalidixinsäure und Chloramphenicol nur einen geringen Einfluss auf dieses Verhalten ausgeübt. Daher hat Deshpande angenommen, dass die bakterielle DNA und RNA sowie die Proteinbiosynthese genauso wenig notwendig seien wie die Proteinbiosynthese der Endothelzellen für die Invasion. P. gingivalis A381 zeige mit einer Effizienz von 0,11 und 0,1 ein ähnlich invasives und adhäsives Verhalten bei BAEC.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen habe der korrespondierende fimA-Mutant DPG3, dem die meisten Fimbrien fehlen, dieses Verhalten nicht aufgezeigt. Aufgrund dieser Feststellung folgert Deshpande, dass für die Invasion und die Anheftung Fimbrien notwendig seien.

22. Das Invasionsverhalten an menschlichen koronaren Endothel- und glatten Muskelzellen zeigt, dass nur bestimmte Stämme in die Zellen eindringen können. Die verschiedenen Untergruppen derselben Spezie weisen ein unterschiedliches Verhalten auf. Beispielsweise kann P. gingivalis 381 um eine bis zwei Größenordnungen mehr als P. gingivalis W50 eindringen. Ähnliches Verhalten zeigen die P. intermedia – Stämme 17 und 25611, Gruppe 17 kann im Gegensatz zur 25611 in Zellen eindringen. Demgegenüber hat E. corrodens 23834 nur ein geringes Eindringungspotenzial.

Mit Hilfe von erhöhten Temperaturen und metabolischen Inhibitoren wollte Dorn die Mechanismen aufdecken, die für die Invasion notwendig seien. Mit Ausnahme von E. corrodens 23834 zeigen alle Bakterien bei reduzierter Temperatur (4°C statt 37°C) ein deutlich verminderte zahlen an CFU (koloniebildende Einheit). Infolge dieses Verhaltens des E. corrodens 23834 hat Dorn geschlussfolgert, dass es sich nicht um einen aktiven Vorgang handele. Da unter dem Einfluss von Zytochalasin D bei allen Bakterien das Invasionsverhalten signifikant reduziert ist, hat er gefolgert, dass die Actin-Polymerisation des Zytoskeletts in einer metabolischaktiven Zelle für das Eindringen der Bakterien notwendig sei.

Auch die Betrachtung mit dem Elektronenmikroskop beweise das Invasionsverhalten der Bakterien. Zudem hat Dorn die Beobachtung gemacht, dass sich die ausserhalb der Endothelzellen befindenden Bakterien, insbesondere P. gingivalis, an spezifischen Punkten der Zellmembran ansammeln, während der Rest der Membran frei bleibt. Zur Erklärung dieses Verhaltens könnten nach seiner Einschätzung verschiedene Aspekte in Betracht gezogen werden: Ein Grund für die Anlagerung der Bakterien könne sein, dass diese Bakterien nur als Gesamtheit einzudringen vermögen. Andererseits sei zu vermuten, dass zur Invasion bestimmte Rezeptoren notwendig seien, die jedoch nur an vereinzelten Stellen der Zellmembran vorkommen. Hingegen lasse sich mit Hilfe des Elektronenmikroskops nachweisen, dass die Bakterien auch noch in den Zellen der Koronararterien Stoffwechselaktivität aufweisen und sich teilen.

Als eine weitere Besonderheit könne die Ansammlung von rauem endoplasmatischen Retikulum um die aufgenommenen P. gingivalis-Bakterien betrachtet werden. Diese Bakterien seien von Vakuolen umgeben, die wiederum inmitten von Ribosomen mit zytoplasmatischer Grundsubstanz gefüllt seien. Es sei möglich, dass sich die Bakterien eine intrazelluläre Nische schüfen, indem sie den zellulären autophagischen Mechanismus ausnutzten. Mit Hilfe des SEM lasse sich jedoch das Zusammenspiel vom Monolayer der Epithelzellen und dem P. gingivalis 381 nachweisen.

Diskussion:

Die Studien von Deshpande und Dorn haben das Invasionsverhalten von parodontalen Pathogenen auf Endothelzellen untersucht. Ein gravierender Unterschied ist, dass Dorn seine Untersuchung nur an menschlichen Endothelzellen absolviert, während Deshpande die meisten seiner Versuche mit Rinder-Endothelzellen unternimmt. Während Dorns Ergebnisse für Menschen gelten, können Deshpandes Resultate nicht Allgemeingültigkeit beanspruchen, sondern nur zur Hypothesenbildung beitragen.

Fazit:

Die beiden Studien von Deshpande und Dorn erbringen den Nachweis eines positiven Invasionsverhaltens von parodontalen Bakterien in Endothelzellen, Dorns Untersuchung zudem explizit für das Eindringen in menschliche Endothelzellen. Dieses Verhalten ist für P. gingivalis 381, P. intermedia 17 und E. coli nachgewiesen worden. Für P. gingivalis W50 und P. intermedia 25611 hingegen fällt das Eindringungspotenzial deutlich geringer aus, während für E. corrodens kein Einfluss auf die Endothelzellen nachweisbar ist.

3.3 Klinische Studien zu dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem C-reaktiven Protein

3.3.1 Vergleich der CRP-Werte bei parodontal gesunden und stark erkrankten Personen

23. Slade GD et al.; Relationship between periodontal disease and c-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Intern Med. 2003; 163: 1172-1179.

Ansatzpunkt / Hintergrund:

23. Slade wollte mit seiner Studie den Zusammenhang zwischen Parodontitis, CRP-Werten und den bekannten CRP-erhöhenden Risikofaktoren untersuchen.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

23. Studiendesign: Querschnittstudie
Teilnehmeranzahl: 5552 (ARIC-Studienteilnnehmer); Alter: 52-74 Jahre; 54 % Frauen.
Zulassungskriterien: ARIC-Studienteilnehmer.
Ausschlusskriterien: Zahnlosigkeit, Personen, bei denen eine parodontale Untersuchung kontraindiziert ist, Personen ohne schriftliche Zustimmung für die orale Untersuchung.
Untersuchungen: Interview (Alter, BMI, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Krankengeschichte, Bildungsstand, Häufigkeit von Zahnarztbesuchen); zahnärztliche Untersuchung (Taschentiefe); Blutabnahme, CRP spezifischer ELISA.
Statistische Auswertung: Einteilung in 3 Gruppen anhand des prozentualen Anteils an Taschen mit > 4 mm (< 10 %, 10-30 %, > 30 %); multiples Regressionsmodell.

Ergebnisse:

23. Von den 5.552 Teilnehmern dieser Studie hatten 3/4 keine oder nur wenige parodontale Taschen von ≥ 4 mm, jedoch 4,6 % starke Parodontitis (mind. 30 % der Tasche ≥ 4 mm). Die Prävalenz für erhöhtes Serum CRP (≥ 10mg/l) beträgt 16.6 %.
Personen mit starker Parodontitis wiesen durchschnittlich eine CRP-Konzentration von 7,6 mg/l auf, diejenigen mit ≤ 10 % an betroffenen parodontalen Taschen 5,8mg/l, und die Gruppe von 10-30 % an Taschen mit ≥4 mm 5,4 mg/l. Zudem zeigte sich, dass in der

Gruppe extrem parodontal Erkrankter 22 % eine CRP-Konzentration von ≥ 10mg/l aufwiesen – hingegen nur 16,3 % in der Gruppe mit 0-30 % stark befallener Taschen.
Somit sind die CRP-Werte der parodontal stark erkrankten Gruppe um fast 1/3 größer ausgefallen als die der Gruppe von 0-30 %. Dieses Ergebnis hat sich auch bei Betrachtung der meisten Untergruppen nicht verändert. Nur bei Personen mit einem BMI von ≥ 30, Diabetikern und Personen, die seit einem Jahr an Athrose leiden, zeigten die CRP-Werte eine umgekehrte Assoziation. Für Personen, bei denen der letzte Zahnarztbesuch 6-12 Monate vor Beginn der Studie stattgefunden hatte, waren die CRP-Werte in beiden parodontalen Gruppen gleich.
Diese erste Berechnung hat ergeben, dass starke Parodontitis in einem signifikanten Zusammenhang zum durchschnittlichen CRP zusammen mit dem BMI, Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Zigarettenkonsum und der Einnahme von nichtsteriodalen entzündungshemmenden Mitteln steht.
Hinsichtlich des BMI-Wertes bei parodontal Erkrankten hat sich gezeigt, dass bei einem BMI von 25 und starker parodontaler Taschenbildung es zu einer Erhöhung des CRP-Wertes um 2,7 mg/l kommen kann. Bei einem BMI von 20 konnte in dieser Gruppe ein verdoppelter Wert festgestellt werden. Hingegen waren bei einem BMI von 35 die CRP-Werte in beiden Gruppen ähnlich.
Die Berechnung des Regressionsmodells für erhöhte CRP-Werte im Zusammenhang mit starker Parodontitis, in Abhängigkeit vom BMI, ergab für einen BMI von 20 ein OR von 2,5, während es bei 35 auf 1,1 sank.
Wegen einer Probandin mit einem BMI von 14 und CRP von 32,5 mg/l mussten die Ergebnisse der stark parodontal erkrankten Gruppe korrigiert werden. Nach Berücksichtigung dieser Korrektur zeigten sich die allgemein gefundenen Zusammenhänge als weiterhin signifikant. Nur die letzte Berechnung des OR ergab einen etwas niedrigeren Wert für einen BMI von 20 (2,3).

Diskussion:

Slades Untersuchungen sind mit Hilfe eines auf Daten der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities; *Heiss G; 1989*) basierenden Querschnitt-Studiendesigns erfolgt. Die Bearbeitung solch übergreifender Studien hat zum einen den Vorteil, dass meist mit einer großen Studienpopulation gearbeitet werden kann und somit mit qualitativen Ergebnissen zu rechnen ist. Slade hat insgesamt 5.552 Teilnehmer untersucht; dabei ist die Gruppe der „parodontal stärker Erkrankten“ mit nur 254 ganz deutlich kleiner gewesen als die 5.298 Personen umfassende Gruppe mit schwacher Parodontitis und gesundem Parodont.

Zum anderen birgt die Bearbeitung von bereits durchgeführten Studien den Nachteil, dass nur mit den vorliegenden Ergebnissen gearbeitet werden kann und keine Einflussnahme auf Zulassungskriterien und Untersuchungsmethoden möglich ist. Zudem kann er zwar mit Hilfe des Regressionsmodells den möglichen Einfluss der verschiedenen Faktoren untereinander bestimmen, aber keinen direkten Zusammenhang nachweisen.
Als weiteres Ergebnis zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem BMI und den CRP-Werten. Eine Grafik, die das Verhältnis zwischen BMI und Parodontitis beschreibt, zeigt auf, dass bei einem BMI von 20 der CRP-Spiegel in der parodontalerkrankten Gruppe doppelt so hoch ist wie bei den parodontal Gesünderen. Mit ansteigendem BMI nimmt diese Differenz ab, und bei einem BMI von 35 ist der CRP-Spiegel der beiden Gruppen nahezu identisch.

Fazit:
Parodontitis steht in direktem Zusammenhang zu einer gesteigerten Entzündungsantwort. Bei Parodontitispatienten mit einem BMI < 35 konnte ein signifikant höherer CRP-Spiegel im Vergleich zu den Parodontalgesunden aufgezeigt werden. Bei den Teilnehmern mit einem BMI > 35 war der CRP-Spiegel unabhängig vom parodontalen Status.

3.3.2 Zusammenhang von CRP und Haptoglobin bei Parodontitispatienten

24. Ebersole JL et al.; Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 1997; 107: 347-352.

Ansatzpunkt / Hintergrund:
24. Bakterielle Infektionen stellen häufig den Reiz für eine systemische Akute-Phase-Reaktion dar. Allerdings stellt sich dabei die Frage, ob Parodontitisbakterien eine Reaktionstimulierung ermöglicht haben. Ebersole hat dazu die Charakteristika der Akut-Phase-Proteine CRP und Haptoglobin (Hp) sowohl bei Patienten mit Parodontitis und mit Gingivitis als auch bei parodontal Gesunden untersucht.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

24. Studiendesign: Phase I: Querschnittstudie;
Phase II und III: Longitudinale Studie (III doppelblind).

Teilnehmeranzahl: Phase I: 75 (40 adulte Parodontitis (AP), 35 gesunde Kontrollpersonen);
Phase II: 38 AP (aus Phase I);
Phase III: 34 AP (aus Phase II); Alter: 35-63 Jahre.

Studiendauer: Phase I: eine Untersuchung;
Phase II: 6 Monate;
Phase III: 24 Monate.

Untersuchungen: Phase I: Venenpunktur;
Phase II: alle 2 Monate orale klinische Untersuchungen (dichotomer Plaqueindex, Gingivaler Index, BOP, Taschentiefe und Attachmentmessung), Blutabnahme;
Phase III: 4 Gruppen; 1. Gruppe Placebo, 2. 5 mg/b.i.d,
3. 15 mg/b.i.d. und 4. 50mg/b.i.d. Flurbiprofen.

Auswertung: ELISA; statistische Analysen (Mann-Whitney-Test, Wilcoxon Analysen, Kruskal-Wallis Analysen, Friedman two-way ANOVA.

Ergebnisse:

24. Phase I: Die Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wiesen einen CRP-Spiegel von 2,17 +/- 0,41 mg/l und einen Hp-Spiegel von 1,12 +/- 0,78 g/l auf. Die Mitglieder der AP-Gruppe waren hingegen durch deutlich erhöhte CRP- und Hp-Werte (ungefähr 9 +/-1mg/l und 7 +/- 0,75g/l) gekennzeichnet.

Phase II: Durch die Aufteilung der Parodontitis-Gruppe in unterschiedlich große Gruppen mit jeweils „aktiven“ Taschen (AL ≥2 mm zwischen zwei Untersuchungen) ließ sich der Zusammenhang zwischen „aktiven“ Taschen und CRP genau bestimmen. Bei Gruppe 4 mit 0-2 Taschen lagen die CRP-Werte im normalen Bereich. Bei den Gruppen 3 und 2 mit 3-8 bzw. 10-20 Taschen waren die zu vergleichenden Werte deutlich erhöht. Dabei zeigte sich bei der mit 24-49 Taschen am stärksten von Paradontitis betroffenen Gruppe 1 eine fast 17-fache Erhöhung der Werte. Hingegen befanden sich die Hp-Werte der Gruppen 1 und 2 im normalen Bereich, während diejenigen der Gruppen 3 und 4 signifikant höher ausfielen.

Phase III: Zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen dem Akut-Phase-Reaktant CRP und der Behandlung wurde den Patienten Flurbiprofen (NSAID) verabreicht. In der

Placebogruppe ergab sich keine Veränderung der CRP-Werte. In der Gruppe mit 50mg Flurbiprofen sanken die Werte innerhalb von 2 Jahren auf ≈ 40 bis 50 %, während bei Verabreichung von 5 und 15mg keine gleichmäßige Veränderung nachgewiesen wurde. In der Placebogruppe zeigten die Hp-Werte hingegen einen deutlichen Rückgang. Die Gabe von 50mg Fluriprofen führte zu einer langsamen Senkung, die erst vom 15. Monat an signifikant war.
Die Ergebnisse zeigen, dass die CRP-Werte bei den Patienten deutlich höher sind als bei den gesunden Teilnehmern der Kontrollgruppe. Akute Entzündungsprozesse im Parodont spiegeln sich durch die CRP wieder.

Diskussion:
Auffällig bei dieser Studie ist, dass keine Angaben über weitere Entzündungen oder Erkrankungen der Teilnehmer gemacht worden sind. Das bedeutet, dass die erhöhten CRP-Werte der Phase I durch andere Krankheiten verursacht sein können. Dasselbe gilt für Phase II und III, da besonders in Phase III die verabreichten Medikamente Einfluss auf andere Verursacher haben könnten. Allerdings kann in Phase II vermutet werden, dass Parodontitis eine direkte Wirkung auf die CRP-Werte habe. Da CRP auf viele entzündliche Faktoren reagiert, wären Angaben zu vorhandenen Erkrankungen besonders wichtig gewesen. Da sie jedoch zu weiteren Entzüngsvorgängen fehlen, kann Ebersole keinen definitiven Zusammenhang zwischen CRP und Haptoglobin mit Parodontitis nachweisen.

Fazit:
Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei Parodontitispatienten die Entzündungsfaktoren CRP und Haptoglobin signifikant höher sind. Die erhöhten Werte traten besonders bei Patienten mit vielen „aktiven“ Parodontalentaschen auf.

3.3.3 Parodontaler Zustand bei AMI-Patienten und deren CRP-Werte

25. Deliargyris EN et al.; Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: Prevalence and contribution to elevated C-reaktive protein levels. Am Heart J 2004; 147: 1005-1009.

Ansatzpunkt / Hintergrund:

25. Obgleich ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Parodontitis besteht, ist der Mechanismus bisher ungeklärt. Aus diesem Grund hat Deliargyris zum einen erforscht, ob tiefere Taschen Patienten mit einem AMI kennzeichneten, und zum anderen, ob die Anwesenheit von tieferen Taschen bei den AMI-Patienten zu erhöhten CRP-Werten führe.

Aufgrund der Feststellung, dass die Interleukin-6-Werte, der primäre Stimulator für die CRP-Produktion, bei akuten Koronarsyndromen, besonders aber bei nachgewiesener Myokardnekrose erhöht sind, hat Deliargyris zusätzlich diese Parameter gemessen. Damit wollte er ausschließen, dass erhöhte CRP-Werte nur eine Folge von stärkeren Infarkten seien.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

25. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.

Teilnehmeranzahl und -alter: 80 (40 AMI Fälle); Alter: 45-75 Jahre.

Einschlussskriterien: akuter Myokardinfarkt (AMI); Geschlecht und „matched" Kontrollpersonen ohne Herzerkrankungen.

Ausschlusskriterien: andere Infektionen, Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten drei Monate und dauerhafte Kortikoid-Therapie.

Untersuchungen: zahnärztliche Untersuchung (Taschentiefe); Blutuntersuchungen (CRP innerhalb 24-72 Std. nach dem Auftreten von AMI); Messung der Kreatinkinase; Auswertung: statistische Analysen (t-Test, log Transformation, lineares und multivariables Regressionmodell).

Ergebnisse:

25. Die Auswertungen des ersten Teils der Studie haben ergeben, dass die Kontrollpersonen im Durchschnitt etwas älter sind als die Teilnehmer der Fallgruppe (64 zu 60 Jahre alt). Dennoch haben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, auf das Gesamtcholesterin und die LDL-Werte gezeigt. In der Fallgruppe rauchten 10 % mehr Personen als in der Kontrollgruppe (77 % zu 67 %).

Die Unterteilung der AMI-Fälle anhand des Parodontitisstatus spiegelte wider, dass unter den parodontal Gesunden signifikant weniger noch nie geraucht hatten (33,3 % zu 5,3 %) und weniger an Diabetes mellitus litten (4,8 % zu 31,6 %).

Die Untersuchung des parodontalen Zustandes ergab, dass dieser in der Fallgruppe schlechter war als in der Kontrollgruppe. So litten 48% der AMI-Patienten an Parodontitis, wohingegen es in der Kontrollgruppe nur 17% waren.
Die CRP-Werte der AMI-Patienten waren signifikant höher (40,2 zu 7,9 mg/l). Zudem zeigte sich, dass in der Fallgruppe die CRP-Werte, abhängig vom Entzündungsgrad des Parodonts, deutlich höher waren (50,7 zu 30,7 mg/l). Hingegen waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe nicht so gravierend (10,9 zu 7,4 mg/l).
Die Messung des IL-6 ergab, dass bei den AMI ohne Parodontitis höhere Werte auftraten (3,1 +/- 0,5 IU/l zu 2,5 +/- 0,9 IU/l). Aus diesem Grund hat Deliargyris vermutet, dass die höheren CRP-Werte bei den AMI-Fällen mit Parodontitis nicht durch stärkere Infarkte verursacht worden seien.
Mit Hilfe des linearen Regressionsmodells stellte sich die Anwesenheit von Parodontitis bei AMI-Fällen in einem signifikanten Zusammenhang zu höheren CRP-Werten dar (r2=0,23). Die Berechnung des multivariaten Regressionsmodells unter den 40 AMI-Patienten zeigte, dass trotz der Hinzunahme von anderen signifikanten Faktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus und Infarktgröße die parodontale Erkrankung als einziger Faktor signifikant zu den erhöhten CRP-Werten stand.

Diskussion:

Die Studie stimmen im Aufbau überein: Es sind jeweils Fall-Kontroll-Studien, deren Gruppen in wenigen Punkten „gematched“ sind. Die Gruppen weisen eine vergleichbare Geschlechterverteilung und Altersstruktur auf. Klassische Risikofaktoren wie Bildung, BMI sind somit beim „Matching“ nicht mit eingeschlossen worden, so dass ein direkter Vergleich der Gruppen nicht besonders aussagekräftig ist.
Die Berechnung der univariaten Analysen bei Deliargyris erfolgt ohne Anpassung an alle Riskofaktoren, so dass nicht eindeutig festzustellen ist, welcher Faktor einen Einfluss habe und wie groß er sei. Dennoch wird Rauchen in die Berechnungen mit eingeschlossen. Es ist also anzunehmen, dass Parodontitis einen signifikanten Einfluss auf die Gefäßerkrankung ausübt.

Fazit:

Deliargyris kann nachweisen, dass AMI-Patienten signifikant mehr an Parodontitis leiden. Desweiteren zeigt er einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem parodontalen Status und dem CRP-Spiegel. So hatten Parodontitispatienten signifikant höhere CRP-Werte.

3.3.4 Kann eine Parodontitistherapie die CRP-Werte verringern?

26. Mattila K et al.; Effect of treating periodontitis on C-reaktive protein levels: a pilot study. BMC Infectious Diseases 2002; 2: 30.

27. D'Aiuto F et al.; Periodontal disease and C-reactive protein - associated cardiovascular risk. J Periodont 2004; 39: 236-241.

Ansatzpunkt / Hintergrund:

26. CRP wird als unabhängiger Verursacher von KHK angesehen. Bislang ist vermutet worden, dass erhöhte CRP-Werte kleinere Infektionen wie Parodontitis oder Infektion mit Chl. Pneumoniae oder CMV widerspiegeln. Daher hat Mattila untersucht, ob durch Behandlung von Parodontitis die Werte der Entzündungsmarker CRP und Fibrinogen gesenkt werden könnten.

27. Die These, dass Parodontitis eine gewisse systemische Entzündungsantwort hervorruft und somit die Entstehung von atherosklerotischen Ereignissen steigert, hat D`Aiuto überprüft. Daher hat er untersucht, ob eine erfolgreiche Parodontitistherapie das Risiko auf CRP-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen senken könne.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

26. Studiendesign: Kohortenstudie.
Teilnehmeranzahl: 30 (21 männlich); Alter: 32-69 Jahre (ø 50 Jahre).
Studiendauer: 6 Wochen.
Einschlussskriterien: adulte Parodontitis, mit klinischem und / oder röntgenologischem Knochenverlust, mind. 15 Zähne.
Ausschlusskriterien: KHK-Vergangenheit oder -Symptome, andere bekannte systemische Erkrankungen.
Therapie: Parodontitisbehandlung (in 9 Fällen mit Antibiotikaeinnahme).
Untersuchungen: Fragebogen (Soziale Schichten, Zigarettenkonsum, Krankengeschichte), Blutabnahme vor und 6 Wochen nach der Parodontitisbehandlung
(+ Antibiotikabehandlung bei 9 Teilnehmern).
Auswertung: CRP-Wert mit Hilfe ELISA; Plasma-Fibrinogen mit der Clauss Methode; Paired t-test, Fisher-Exact-Test oder Mann-Whitney-Test.

27. Studiendesign: Langzeitstudie.

Teilnehmeranzahl: 94 (54 % weiblich) ; Alter: 46 +/- 9 Jahre.

Studiendauer: 6 Monate.

Einschlussskriterien: systemisch gesund mit starker Parodontitis.

Ausschlusskriterien: Antibiotikaeinnahme 3 Monate vor Studienbeginn, Schwangere.

Therapie: nicht chirurgische Parodontitisbehandlung (Mundhygieneeinweisung, Extraktionen, Scaling).

Untersuchungen: orale Untersuchung (Taschentiefe, CAL, Rezession, Mikrobiologische Untersuchungen auf P. gingivalis, T. forsythus, A. actinonmycetemcomitans mit PCR) und Blutuntersuchungen (IL-6, CRP mit ELISA); zu Beginn, 2 und 6 Monate nach Parodontitisbehandlung.

Auswertung: statistische Analysen (logarithmische Transformation, Shapiro-Wilk-Test, t-Test oder Wilcoxon Analysen, Chi^2-Test, McNemar gepaarte bivariate Analysen, nicht-parametrische Analysen, bivariate und multivariate logistische Regressionsanalysen, OR (95 % CI).

Ergebnisse:

26. Erhebliche parodontale Probleme wiesen 28 der 35 Teilnehmer auf, von denen 24 niemals geraucht hatten. Bei den Personen mit ausgeprägter Parodontitis waren die CRP-Werte der ersten Messung nicht höher als bei den gesünderen. Bei 24 Personen waren die CRP-Werte < 2 mg/l, bei sechs weiteren ≥ 2 mg/l. Nach der Parodontitisbehandlung nahmen die CRP-Werte bei allen Teilnehmern um durchschnittlich 0,34 mg/l ab ($p = 0,05$). Hervorzuheben ist, dass die CRP-Werte bei den Teilnehmern mit stärkerer Parodontitis um 0,3 mg/l, bei denen mit schwächerer Entzündung um 0,5 mg/l gesunken sind.

Hinsichtlich der Fibrinogenwerte trat durch die Therapie keine signifikante Veränderung ein. Dennoch nahm Mattila an, dass durch eine Parodontitisbehandlung die Fibrinogenwerte bei Personen mit schwächerer Parodontitis eher sinken könnten (durchschnittliche Senkungsrate: 0,8 g/l) als bei denjenigen mit stärkerer Entzündung des Parodontes (0,05 g/l).

Die nach der Parodontitisbehandlung eingetretene Senkung der CRP-Werte zeigte eindeutig, dass die Entzündungen zurückgegangen waren und die Behandlung somit effektiv war. Zu fragen bleibt, wie stark der bisherige Einfluss gewesen sei und wie weit die verminderten CRP-Werte das Fortschreiten der Atherosklerose haben verhindern können.

Diskussion dieser Studie:
Zwischen Parodontitis und höheren CRP-Werten lassen sich hinsichtlich eines Zusammenhangs von Entzündungsgrad und CRP-Werten keine Assoziationen feststellen, denn die Werte bei schwächerer Parodontitis haben denen bei stärkerer Entzündung weitgehend entsprochen. Dies haben auch die Fibrinogenwerte gezeigt. Allerdings kommt die Untersuchung zu keinem eindeutigen Ergebnis, da alle Teilnehmer unter einer Entzündung des Parodontes gelitten haben, und diese Erkrankung jeweils unterschiedlich abläuft. Daher können auch bei einer schwächeren Prodontitis höhere CRP-Werte auftreten.

27. Alle Teilnehmer litten an einer stärker generalisierten Parodontitis mit einem durchschnittlichen Attachmentverlust von 4,9 +/- 1,1 mm und einer Taschentiefe von 4,4 +/- 0,6 mm. Die mikrobiologische Auswertung ergab, dass 77 % der Personen positiv für P. gingivalis, 78 % für T. forsythus und 45 % A. actinomycetemcomitans waren. Die Werte für IL-6 und CRP standen im signifikanten Zusammenhang zu dem Ausmaß der Parodontitis.
Gemäß den American Heart Association- (AHA) / Center for Disease Control and Prevention- (CDC) Richtlinien wurden anhand der CRP-Werte die Teilnehmer gruppiert. Demnach wiesen 12 Personen ein niedriges, 47 ein mittleres und 35 ein hohes Risiko auf KHK auf.
Die Berechnung des OR ergab, dass im Gegensatz zu Geschlecht und Zigarettenkonsum eine stärkere Parodontitis sowie Alter und BMI signifikante Faktoren für ein höheres KHK-Risiko seien.
Nach sechs Monaten zeigte sich bei allen Messungen sowie bei der bakteriellen Verteilung fast aller Teilnehmer eine deutliche Verbesserung des parodontalen Zustandes. So ging z. B. die durchschnittliche Taschenanzahl mit > 4 mm von 77 % +/- 23 auf 57 % +/- 24 zurück. Das galt ebenso für die Entzündungsmarker CRP und Il-6, die um 31 % bzw. 12 % niedriger lagen als die Anfangswerte, wie für die zu beobachtenden Veränderungen in dem nach AHA/CDC Richtlinien gruppierten Risiko-Status. Aus der ursprünglichen Gruppe mit hohem Risiko waren der Gruppe mit niedrigem zwei, der mit mittlerem Risiko 13 zuzuordnen, aus der wiederum 25 in die mit dem niedrigsten Risiko einzugliedern waren. Lediglich vier Teilnehmer verschlechterten ihren Status: Sie waren von der Gruppe mit mittlerem in die mit höherem Risiko umzugruppieren.

Vergleich und Diskussion:

Gemeinsamkeiten:

Beide Untersuchungen beobachten, ob eine Parodontitistherapie die CRP-Werte verbessern bzw. das Risiko, atherosklerotische Veränderungen zu erleiden, mindern könne. Zu diesem Zweck werden die Patienten zunächst konservativ behandelt und dann nach sechs Wochen bzw. Monaten erneut untersucht.

Obgleich Mattila 30, D'Aiuto hingegen 94 Personen und somit eine mehr als dreifach höhere Anzahl untersucht hat, basieren beide Studien nicht auf großen Populationen. Da diese Teilnehmer weder an KHK noch anderen systemischen oder akuten Erkrankungen leiden, können mögliche weitere Einflüsse auf die CRP-Werte ausgeschlossen werden.

Unterschiede:

Die Untersuchungen differieren allerdings erheblich in ihren Durchführungen und statistischen Analysen. Während sich Mattila bei den Untersuchungen auf die Diagnose schwächere oder stärkere Parodontitis beschränkt hat, sind von D'Aiuto diverse klinische Untersuchungen zum parodontalen Zustand vorgenommen worden. Angesichts seiner wenig differenzierten Kriterien kann Mattila allerdings erheblich leichter als D'Aiuto feststellen, wie seine Therapie angeschlagen hat. Dennoch legen beide Studien für ihre jeweiligen Therapien positive Resultate zur CRP-Reduktion und zur atherosklerotischen Prävention vor.

Fazit:

Anhand der Studienergebnisse lässt sich feststellen, dass eine Parodontitisbehandlung die Entzündungsparameter reduziert.

3.3.5 Risikofaktoren CRP, Il-6, TNF, -1-Antitrypsin bei Parodontitispatienten

28. Buhlin K et al.; Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. Eur Heart J 2003 Dec; 24 (23): 2099-2107.

Ansatzpunkt / Hintergrund:

28. Diese Studie diente dem Vergleich der Plasmakonzentrationen der bekannten Risikofaktoren (CRP, Il-6, TNF, 1-Antitrypsin) bei Personen mit und ohne Parodontitis.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

28. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.

Teilnehmeranzahl: 97 (50 Patienten); 47 Männer; Alter: 37-68 Jahre.

Einschlusskriterien: Patienten mit mind. 7 Stellen mit < 6 mm CAL; Kontrollpersonen ohne Parodontitis (keine Tasche > 5 mm).

Ausschlussriterien: mit KHK-Vergangenheit.

Untersuchungen: Interview (Krankengeschichte, Zigarettenkonsum, Bildungsstand und Arbeitsstatus); klinische und radiologische zahnärztliche Untersuchung (Taschentiefe, Hygiene-Index, BOP); Blutuntersuchungen (HDL, Cholesterin, Haptoglobin, Elastase-A1AT, CRP, 1-Antitrypsin, IL-6, TNF Rezeptor-1, Antikörper gegen heat-shock-protein 60, Myobakterium Hsp 65 und Anti-oxLDL).

Auswertung: Student-t-Test, Mann-Whitney U-Test, logistisches Regressionsmodell, Wald`s Methode, OR.

Ergebnisse:

28. Der Vergleich zeigte, dass sich in beiden Gruppen die Teilnehmer nicht in Bezug auf Alter, Zigarettenkonsum und Blutdruck unterschieden. Geringe Differenzen zwischen beiden Gruppen wiesen die haematologischen Parameter auf, da die Monozytenzahl bei den Patienten etwas höher lag, sich aber noch im Normbereich befand. Größere Abweichungen stellten sich jedoch beim Vergleich des BMI (p=0,03) und der oralen Indices dar: Sie waren bei den Parodontitis-Patienten höher, zudem wiesen die Patienten weniger Zähne auf (24 / 28).

Bei der Betrachtung des Lipoproteinprofils zeigten sich hinsichtlich der Cholesterinwerte keine Unterschiede, während hingegen die HDL-Werte bei den Patienten signifikant niedriger lagen (p=0,007). Auch beim Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern sowie von kranken und gesunden Frauen wiesen die HDL-Werte deutliche Unterschiede aus. Generell war bei der Patientengruppe das Lipidprofil ungünstig verändert (p=0,033), insbesondere bei kranken Frauen (p=0,021).

Die Untersuchung der Entzündungsmediatoren ergab, dass bei den Patienten die CRP-Werte allgemein deutlich höher waren. Dieses Ergebnis zeigten sowohl die Untergruppen Raucher als auch Nichtraucher sowie Männer, während die CRP-Werte der Frauen nicht signifikant erhöht waren.

Weitere Untersuchungen ergaben einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen HDL und BOP sowie bei der Taschenanzahl. Während IL-6-Werte bei den Patienten höher waren, wichen die TNF-R1-, Haptoglobin-, 1-Antitrypsin- und Elastase-

Werte nicht voneinander ab. Auch die gemessenen IgA- und IgG anti-Hsp65-Antikörper sowie IgG anti-Hsp60 und anti-oxLDL waren für beide Gruppen gleich. Hingegen lagen die IgA anti-Hsp60-Antikörperwerte bei den Patienten in allen Subgruppen deutlich niedriger.

Diskussion:

Die Studie untersucht Veränderungen der Blutwerte und Entzündungsmediatoren, die durch Parodontitis verursacht werden können. Die Teilnehmer haben keine kardiovaskuläre Vorgeschichte, so dass bereits erfolgte stärkere Veränderungen oder Einwirkungen ausgeschlossen werden können. Da die Kontrollpersonen keinen Attachmentverlust aufweisen, können sie als gesund eingestuft werden. Infolge der Homogenität der Beteiligten verfügt diese Studie somit über ein deutlich besseres personales Kriterium als vergleichbare Untersuchungen.

Allerdings entspricht die Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe nicht der Fallgruppe. In die Fallgruppe wurden nur 21 Frauen eingeschlossen, wohingegen es in der Kontrollgruppe 36 waren. Doch lassen sich beim Vergleich der Subgruppen von Frauen und Männern keine gravierenden Unterschiede in den Ergebnissen finden. Daher ist anzunehmen, dass die inadäquate Gruppenzusammensetzung die Ergebnisse nicht verzerrt.

Zwar verfügen die Patienten über einen deutlich niedrigeren HDL-Wert als die Gesunden, weisen jedoch einen höheren BMI-Wert auf. Somit ist nicht sicher, inwieweit die Parodontitis für die niedrigeren HDL-Werte verantwortlich ist, obgleich die gefundenen Zusammenhänge zwischen HDL- und BOP-Werten sowie die Taschenanzahl diese Vermutung zulassen. Zu den Entzündungsmediatoren IL-6 und CRP hat sich gezeigt, dass diese Werte bei den Patienten erhöht sind. Für diese Werte dürfte die Entzündung des Parodonts verantwortlich sein, zumal andere Entzündungen auszuschließen sind. Die übrigen Werte zeigen mit Ausnahme derjenigen für IgA anti-human Hsp60 Antikörper keine Veränderungen auf.

Fazit:

Diese Studie hat einen gut strukturierten Aufbau, der den Einfluss von Parodontitis auf die Blutwerte präzise darstellt. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass HDL-, CRP- und IL-6-Werte durch Parodontitis progressiv beeinflusst werden.

3.4 Übergreifende Studien, die verschiedene Aspekte gleichzeitig betrachten

3.4.1 Zusammenhang zwischen parodontalen Pathogenen und der Schlaganfallhäufigkeit

29. Pussinen PJ et al.; Antibodies to periodontal Pathogens and stroke risk. Stroke. 2004; 2020-2023

Hintergründe:

29. Die Assoziation zwischen zerebovaskulären Ereignissen und Parodontitis wurde zwar bereits in Studien aufgezeigt, doch fehlte bislang ein entsprechender Nachweis.

Ansatzpunkt / Hintergründe:

29. Teilnehmeranzahl: zwei Gruppen mit KHK- oder Schlaganfall-Vergangenheit: 185 (121 Kontrollpersonen); zwei Gruppen ohne Vergangenheit: 315 (206 Kontrollpersonen); 45,8 % Männer; Alter: 45-64 Jahre.
Zulassungskriterien: Auftreten eines Schlaganfalles während des Mobile Clinic Health Survey (Finland) (*Knekt P et al.; 2001*); jeweils zwei „matched" Kontrollen (nach Alter, Geschlecht, Stadtbezirk und Schlaganfall oder KHK-Krankengeschichte).
Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Untersuchungen: von Probanden ausgefüllte Fragebögen (soziodemographischer Hintergrund, Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Zigarettenkonsum), ärztliche Untersuchungen (BMI, Blutdruck, körperliche Untersuchung), Blutuntersuchung (Cholesterin, IgG- und IgA- Antikörper von A. actinomycetemcomitans und P. gingivalis)Auswertung: ELISA, t-Test oder Chi^2-Test, OR und 95 % CI, logistisches Modell.

Ergebnisse:

29. Bei den Teilnehmern waren Hypertoniker und Diabetiker eher unter den Personen mit einer Schlaganfall- und KHK-Vorgeschichte anzutreffen, die im Übrigen auch häufiger rauchten als die Personen der Kontrollgruppe.
Zwischen den Gruppen mit und ohne diese Vorgeschichten unterschieden sich die Antikörper-Werte ebenso wenig signifikant wie zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Mit diesen im Vergleich lagen jedoch die A. actinomycetemcomitans IgG-

und IgA-Werte bei Patienten, die im Verlauf der Untersuchung zum ersten Mal einen Schlaganfall oder ein KHK-Ereignis erlitten, etwas höher (IgG 35,2 % zu 27,2 %, IgA 41,3 % zu 29,3 %), während die IgA- und IgG-Werte für P. gingivalis bei Patienten mit Vorgeschichte einmal höher und einmal niedriger ausfielen (IgA 79,7 % zu 70,2 %, IgG 68,8 % zu 75,2 %).

Im Vergleich mit seronegativen Teilnehmern wies das OR für IgA-Seropositive bei A. actinomycetemcomitans einen Wert von 1,6 auf, der nach Anpassung der klassischen Risikofaktoren fast identisch blieb (1,7). Hierbei ergaben sowohl das einfache als auch das multivariate OR für P. gingivalis IgA-Seropositive im Vergleich mit den Seronegativen die Wahrscheinlichkeit auf einen zweiten Schlaganfall von 1,7 bzw. 2,6.

Diskussion:

Pussinens Studie hat den direkten Einfluss der parodontalen Pathogene auf den Stoffwechsel erforscht, indem bei Schlaganfall-Patienten untersucht worden ist, ob sich die Anzahl der Antikörper auf A. actinomycetemcomitans und P. gingivalis erhöht hätte.

Kritisch ist anzumerken, dass Pussinen in dieser Studie jedoch keine dentalen Untersuchungen durchgeführt hat. Daher können weder Aussagen über den parodontalen Zustand der Teilnehmer getroffen werden, noch ist ein Vergleich zwischen der bakteriellen Verteilung beider Spezies in der oralen Plaque und den zugehörigen Antikörpern möglich.

Fazit:

Pussinen konnte einen höheren Anteil an A. actinomycetemcomitans in der Schlaganfallgruppe „ohne KHK-Vergangenheit“ nachweisen. Mittels Immunglobulinuntersuchungen erbrachte er einen serologischen Nachweis, dass eine durch parodontale Pathogene verursachte Infektion in Assoziation zu einem Schlaganfall steht.

3.4.2 Verteilung parodontaler Bakterien im Plasma und in atheromatöser Plaque

30. Cairo F et al.; Periodontal pathogens in atheromatous plaques, A controlled and clinical laboratory trail. J Periodont Res 2004; 39: 442-446.

31. Chiu B et al.; Multiple infections in carotide atherosclerotique plaques. American Heart Journal 1999; 138: 534-536.

32. Taylor-Robinson D et al.; Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 755-757.

33. Haraszthy VI et al.; Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 2000; 71: 1554-1560.

34. Padilla C et al.; Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. J Periodont Res 2006; 41 (4): 350-353.

Ansatzpunkt / Hintergründe:

30. Um den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Erkrankungen der Herzgefäße basierter darzustellen, setzte sich Cairo das Ziel, die Anwesenheit von parodontal bakterieller DNA (T. forsythus, F. nucleatum, P. intermedia, P. gingivalis, A. actinomacetemcomitans) in atheromatöser Plaque der Karotiden nachzuweisen.

31. Chiu wollte mit seiner Studie die Anwesenheit multipler Entzündungsmediatoren bei Personen nachweisen, bei denen eine Endarterektomie der Karotis durchgeführt worden war, und pathoanatomische Veränderungen bei korrespondierenden Plaqueproben der Karotis untersuchen.

32. Nachdem in atherosklerotischer Plaque die sich über den Blutweg ausbreitenden Mikroorganismen C. pneumoniae, HSV-1 und HCMV nachgewiesen worden waren, versuchte Taylor-Robinson, dort parodontale oder andere Bakterien aufzufinden. Daher wurden von seinem Team die Gefäßveränderungen auf A. actinomycetemcomitans, B. forsythus, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, Str. oralis/mitis und T. denticola sowie auf die nicht oral-pathogenen Bakterien E. coli und B. fragilis hin untersucht.

33. Parodontitis verursachende Bakterien können möglicherweise in den Blutkreislauf gelangen und bei der Entstehung von Atherosklerose eine Rolle spielen. Daher untersuchte Haraszthy mit Hilfe molekularbiologischer Techniken arterielle Plaque auf die speziespezifischen Nukleinsäuren von C. pneumoniae und Cytomegalovirus (HCMV) sowie auf die parodontalen Bakterien A. actinomycetemcomitans, B. forsythus, P. gingivalis und P. intermedia hin.

34. Um den Zusammenhang zwischen Parodontitis und CVD nachzuweisen, versuchte Padilla, die in den parodontalen Taschen vorkommenden Bakterien zu isolieren, zu identifizieren und anschließend mit den Bakterien in der atheromatösen Plaque zu vergleichen.

Untersuchungs- und Auswertungsmethoden:

30. Teilnehmeranzahl: 40 (19 mit Zähnen und 21 zahnlose Kontrollpersonen).
Einschlusskriterien: Karotidenendarterektomie; zahnlos seit mind. 2 Jahren.
Ausschlusskriterien und Anzahl: negativ auf DNA-Amplifikation (Verwendung von menschlichen Betaglobin spezifischen Primern).
Untersuchungen: Interview (Nikotinkonsum, Bluthochdruck, Diabetes und kardiovaskulare Erkrankungen); zahnärztliche Untersuchung (PD, CAL, Plaque-Index, BOP und Plaqueproben – nur an Patienten) und röntgenologische Untersuchung; Karotidenendarterektomie nach drei Wochen, mit Entnahme von atheromatöser Plaque.
Auswertung: Laboruntersuchungen: PCR, Betaglobintest (Untersuchung auf DNA von A. actinomycetemcomitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, T. forsythensis).

31. Teilnehmeranzahl: 33 Atheroektomierte der Karotis, 15 gesunde Kontrollpersonen.
Untersuchungen: Entnahme von Plaqueproben, Histologie, Immunhistochemische Nachweismethode, TUNEL-Methode.

32. Untersuchungen: 36 Arterienstücke und 2 der V. saphena magna mit chronischen Entzündungen.
Untersuchungsmethoden: Gelelektrophorese und Polymerasekettenreaktion (PCR) mit Hilfe von Primer ß-Actin Paaren und Universalprimer, wobei die bakteriellen Primerpaare auf 16S rRNA Genen basierten (mit Ausnahme von Str. oralis/mitis).

33. Teilnehmeranzahl: 50 Endarterektomierte; Alter: 56-82 Jahre (ø 69 Jahre).
Untersuchungen: Entnahme von Plaqueproben; eubakterienspezifische PCR und anschließende Hybridisation mit spezifischen oligonukleotid Primern (mit Hilfe von PCR-Assays).

34. Teilnehmeranzahl: 12; Alter: 56-73 Jahre.
Einschlusskriterien: chronische Parodontitis und klinisch diagnostizierte Obliteration der Arterien der unteren Extremitäten oder Arterienstenose der A. carotis.

Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Untersuchungen: atheromatöse Plaqueentnahme eine Woche nach der parodontalen Untersuchung (PD, Plaqueindex, CAL, BOP, Röntgen); bakterielle Untersuchungen.
Auswertung: Laboruntersuchungen: PCR (Untersuchung auf DNA von A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, P. intermedia, T. forsythensis).

Ergebnisse:

30. Die Testpersonen waren 65-77 Jahre alt und hatten durchschnittlich 13 Zähne verloren, sie wiesen einen Attachmentverlust von 4.7 mm und eine Taschentiefe von 2.9 mm auf. Die Werte für den „full mouth plaque score“ und den „full mouth bleeding score“ betrugen im Mittel 76 % +/- 26,8 und 58,9 % +/- 27,2. Die Kontrollgruppe hatte ein Durchschnittsalter von 73,3 +/- 6,1 Jahren.
79 % der Fälle enthielten in ihrer subgingivalen Plaque T. forsythus, 63 % F. nucleatum, 53 % P. intermedia, 37 % P. gingivalis und 5 % A. actinomycetemcomitans.
Anamnestisch waren alle Patienten für parodontale Erkrankungen allgemein positiv, denn die in ihren Berichten erwähnten Lockerungen vor einem Zahnverlust resultierten aus dem Abbau des Parodonts und waren somit meist Folge einer langanhaltenden Parodontitis. Alle Patienten zeigten anhand der arteriellen Plaqueformation, dass sie sich bereits in einem fortgeschrittenen Atherosklerosestadium befanden. Die PCR der Testpersonen ergab, dass keine der Karotis-Plaqueproben DNA von parodontalen Bakterien enthielt. Pathogene des Parodonts wanderten weder in die Gefäße, noch waren sie an der Bildung von atherosklerotischer Plaque beteiligt. Eine direkte Einflussnahme war somit nicht nachweisbar.

31. Die histologischen Untersuchungen zeigten, dass der Plaqueabriss der faserartigen Schutzkappen und die Übertragung des luminalen Thrombus mit dem zentralen nekrotischen Lipidkern sich in der Nähe von makrophagenreichen Randleisten stattfanden. Die Thromben, die innerhalb eines Lipidkerns lagen, wiesen keinen Plaqueabriss auf.
Ein positives Ergebnis für alle Bakterien ergab die immunhistochemische Untersuchung mit den monoklonalen Antikörpern gegen C. pneumoniae, Cytomegalovirus und HSV-1 und den polyklonalen Antikörpern gegen P. gingivalis und Str. sangius. So betrug die Verteilung in den atherosklerotischen Plaqueproben C. pneumoniae 63.6 %, Cytomegalovirus 42 %, HSV-1 9 %, P. gingivalis 42 % und Str. sanguis 12 %. Gleichzeitig zeigte sich, dass die Plaqueproben 1-4 Bakterienarten enthielten (30 % enthielten 1 Bakterienart, 24 % 2 Arten, 21 % 3 Arten und nur in 6 % konnten 4 Arten nachgewiesen

werden). Insgesamt konnte in 19 % der Proben kein bakterielles Material der untersuchten Pathogene nachgewiesen werden.
Die Immunolokalisation der Mikroorganismen fand vor allem in den Plaquerandbereichen und in den lymphohistiozytären Infiltraten statt und ging mit Geschwürbildung und einer Thrombusformation einher. Im Gegensatz dazu zeigten die Kontrollproben keine dementsprechenden Veränderungen auf.

32. Die Ergebnisse zeigten, dass keine der 38 Proben positiv für B. forsythus, F. nucleatum, P. gingivalis, Str. oralis/mitis, T. denticola, E.coli or B. fragilis ausfiel. Hingegen reagierten auf C. pneumoniae elf von 31 Getesteten positiv, und von den 32 Personen, die auf Mundhöhlenbakterien untersucht worden waren, zehn lediglich auf A. actinomycetemcomitans (7 Personen) und P. intermedia (3 Personen).

33. Mit Hilfe der Endarterektomie ließ sich demonstrieren, dass alle 50 Teilnehmer an stärkerer Atherosklerose litten. Bei 80 % der Plaqueproben konnten Bakterien nachgewiesen werden.
Zudem waren 72 % positiv für bakterielle 16S rDNA. Unter diesen wurde bei 30 Proben mindestens eine Bakterienart gefunden, von denen 22 Proben mindestens eine der untersuchten parodontalen Bakterienspezies enthielten. Von den insgesamt 50 Proben waren 18 % (9 Proben) nicht nur positiv für C. pneumoniae, sondern enthielten auch bakterielle 16S rDNA. Darüber hinaus ließ sich bei 38 % aller Endarterektomierten HCMV aufweisen, von denen 4 % nur diese Viren und keine weiteren Bakterien enthielten.
Von den parodontalen Bakterien konnte B. forsythus in 15 Proben und somit am häufigsten aufgefunden werden, gefolgt von P. gingivalis in 13, A. actinomycemtcomitans in 9 und P. intermedia in 7 Proben. Von den 22 bakterienenthaltenden Plaqueproben traten in 13 Proben mehr als eine Spezies auf, wobei in drei Proben alle vier parodontalen Pathogene nachweisbar waren.

34. Bei parodontalen Taschenproben konnten in neun Fällen parodontal-pathogene Bakterien nachgewiesen werden. Dabei trat P. gingivalis am häufigsten auf. Von den 12 atheromatösen Plaqueproben zeigte sich bei nur zwei Proben die Anwesenheit von parodontalen Bakterien, und zwar jeweils von A. actinomycemtcomitans.

Diskussion und Vergleich:

Gemeinsamkeiten:

Diese fünf Studien gleichen sich im Untersuchungziel, welches parodontale Bakterien und deren DNA in atherosklerotischer Plaque zu bestimmen versucht. Daher untersuchen Cairo, Chiu, Taylor-Robinson, Haraszthy und Padilla Plaqueproben und Gefäßstücke auf die Anwesenheit parodontaler Bakterien: Cairo auf A. actinomycemtcomitans, P. gingivalis, B. forsythus, P. intermedia und F. nucleatum, Taylor-Robinson auf A. actinomycemtcomitans, P. gingivalis, B. forsythus, P. intermedia, Str. oralis, T. denticola, E. coli und B. fragilis, Haraszthy auf A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, B. forsythus und P. intermedia, Padilla auf A. actinomycemtcomitans, P. gingivalis, T. forsythus und P. intermedia und Chiu nur auf P. gingivalis. In den Studien von Chiu und Haraszthy zeigen mehr als 72 % der Proben ein positives Ergebnis für parodontale Bakterien (Chiu 81 %, Haraszthy 72 %). Während Taylor-Robinson mit 31,2 % und Padilla mit 16,7 % deutlich geringere Ergebnisse erzielen, kann Cairo in den Plaqueproben keine bakterielle DNA nachweisen.

Unterschiede:

Die Studien untersuchen unterschiedliche Bakterienarten, dabei erfassen die Studien von Cairo, Taylor-Robinson, Haraszthy und Padilla ein breiteres Spektrum an parodontalpathogenen Bakterien.

Darüber hinaus untersuchen Chiu die Verteilung von C. pneumoniae, HCMV und HSV, Haraszthy diejenige von C. pneumoniae und HCMV und Taylor-Robinson die von C. pneumoniae.

Die Ergebnisse der Studien von Haraszthy, Taylor-Robinson und Cairo differieren sehr. Haraszthy ermittelt, dass in 72 % der Proben parodontale Bakterien auftreten und B. forsythus dabei die Spitzenposition einnimmt. Taylor-Robinson hingegen kann nur bei 31,2 % und Padilla in 16,7 % der Proben Bakterien nachweisen, während Cairo keinen bakteriellen Befund aufzeigt.

In den Studien mit positivem Nachweis ist die bakterielle Verteilung sehr unterschiedlich. Bei Taylor-Robinson und Padilla erfolgte nur der Nachweis von A. actinomycetemcomitans und P. intermedia, bei Haraszthy sind alle untersuchten Bakterien auffindbar. Chius Ergebnisse können in diesem Punkt nicht vergleichend herangezogen werden, da in 42 % der Proben nur P. gingivalis nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Bakterienverteilung stellt sich die Frage, wie es zu so unterschiedlichen Ergebnissen bei übereinstimmendem Aufbau der Studien von Cairo, Chiu, Taylor-Robinson, Haraszthy und Padilla kommen kann. Unter diesem Aspekt ist auf die Untersuchungsmethoden einzugehen. So forscht Haraszthy mit Hilfe einer eubakterienspezifischen PCR und mit anschließender Hybridisierung der spezifischen Oligonukleotid-Primern. Diese Methode hat den Nachteil, dass sie nur spezies-spezifische Basenpaare nachweist, jedoch nicht intakte Bakterienzellen.

Zur Studie von Taylor-Robinson ist anzumerken, dass die Untersuchungen nicht gleichmäßig erfolgen, da nicht alle Proben auf alle Bakterien hin untersucht werden.

Cairos Fall-Kontroll-Studie unterscheidet sich im Aufbau von den anderen Studien. Cairo will neben der Anwesenheit von Bakterien auch deren Verteilung bei Gesunden untersuchen und sie mit Fällen vergleichen. Als Kontrollgruppe setzt er zahnlose Probanden ein. Da ihr Zahnverlusst mit hoher Wahrscheinlichkeit unter dem Einfluss parodontaler Pathogene stattgefunden hat, können sie somit nicht als gesund gelten. Doch ist dieser Fehler zu vernachlässigen, zumal Cairo wegen seines negativen Ergebnisses keinen Vergleich zwischen den beiden Gruppen zieht.

Padilla nimmt neben der atheromatösen Plaqueuntersuchung eine bakterielle Messung in den parodontalen Taschen vor, um das Auftreten der Bakterien zu vergleichen. Das Ergebnis zeigt, dass die Verteilung der parodontalen Bakterien in der Mundhöhle nicht der in atheromatöser Plaque entspricht, ohne allerdings diese Bakterien nachzuweisen.

Fazit:

Mit Ausnahme der Studie von Cairo konnten die hier dargestellten Studien nachweisen, dass parodontale Bakterien in der Lage sind, in den Blutstrom einzutreten und auch in atherosklerotischer Plaque aufzufinden sind. Dabei hatte A. actinomycetemcomitans das häufigste Vorkommen.

3.4.3 Veränderungen des Gefäßendothels in Kombination mit dem CRP-Spiegel bei Parodontitispatienten

35. Amar S et al.; Periodontal disease is associated with brachial endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 1245-1249.

36. Seinost G et al.; Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Am Heart J 2005; 149: 1050-1054.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

35. Das Gefäßendothel spielt bei der Gefäßhämostase eine zentrale Rolle. Eine Reizung dieser Zellen durch Entzündungszytokine kann die Bildung eines proatherogenen Phenotyps hervorrufen. Diese Entwicklung geht mit einer Steigerung der Proinflammationsfaktoren und einer Minderung der antithrombotischen, wachstumsinhibitorischen und vasodilatatorischen Eigenschaften einher; außerdem sinkt die biologische Aktivität der Stickoxide. Darüber hinaus steigern parodontale Bakterien die Anzahl der zirkulierenden Zytokine, so dass sie möglicherweise den atherosklerotischen Prozess in Gang setzen. Vor diesem Hintergrund hat Amar untersucht, ob stärkere parodontale Erkrankungen mit endothelialen Dysfunktionen und somit auch mit Atherosklerose in Verbindung stehen könnten.

36. Ausgangspunkt von Seinosts Studie war die endotheliale Dysfunktion als Schlüsselstelle bei Artherogenes, um die endotheliale Funktion bei Parodontitispatienten und den Einfluss einer Parodontitisbehandlung zu erforschen.

Beobachtungs- und Auswertungsmethoden:

35. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.
Teilnehmeranzahl: 55 (26 Patienten, 29 Kontrollpersonen, „matched“ nach Alter und Geschlecht).
Einschlussskriterien: körperlich gesund mit / ohne Parodontitis.
Ausschlusskriterien: mit positiver KHK-Vergangenheit, Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Zigarettenkonsum oder andere systemische Erkrankungen.
Untersuchungen: oraler Zustand (BOP, PD, CAL); Gefäßfunktion (Blutdruck, Gefäßultraschall, endothelvermittelte flussabhängige Dilatation, Nitroglycerin-vermittelte

Dilatation); Blutuntersuchungen (Cholesterin, HDL, Triglyzeride, Glukose, Amylase, CRP).
Auswertung: statistische Analysen (Kolmogrov-Smirnov-Test, logerithmische Transformationen, T-Test, Chi^2-Test oder Fischer`s-Exact-Test, univariate ANOVA).

36. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.
Teilnehmeranzahl: 61 (30 Patienten, 31 Kontrollpersonen, „matched“ nach Alter und Geschlecht).
Einschlussskriterien: körperlich gesund, mit stärkerer Parodontitis.
Ausschlusskriterien: mit positiver KHK-Vergangenheit, Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, oder andere systemische Erkrankungen, Parodntitisbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate.
Untersuchungen: oraler Zustand (BOP, PD, CAL); Gefäßfunktion, 1 Woche und 3 Monate nach der Behandlung (Blutdruck, Gefäßultraschall, endothelvermittelte flussabhängige Dilatation, Nitroglyzerin-vermittelte Dilatation der A. brachialis)); Blutuntersuchungen (Cholesterin, HDL, Triglyzeride, Glukose, Amylase, CRP).
Auswertung: statistische Analysen (logerithmische Transfor-mationen, T-Test, Chi^2-Test oder Fischer`s-Exact-Test).

Ergebnisse:

35. Beide Gruppen wiesen zu den allgemein klinischen Merkmalen keine großen Unterschiede auf. Allerdings war bei der parodontal erkrankten Gruppe ein niedrigerer HDL-Wert ($p=0,04$) und die Tendenz zu höherem Blutdruck festzustellen. Bei der Bestimmung der Parameter der Brachial-Arterie zeigte sich, dass bei der parodontalen Gruppe die Werte für die flussabhängige Dilatation in Prozent und Millimeter signifikant niedriger lagen.
Die Analyse mit Hilfe eines multivariaten Modells ergab, dass für die beeinträchtigte flussabhängige Dilatation nur das männliche Geschlecht und parodontale Erkrankungen als unabhängiger Faktor wirkten – jedoch nicht HDL, Cholesterin, Blutdruck und Alter. Nach Hinzunahme der Basis-Brachial-Durchmesser zeigte sich, dass für die verschlechterte flussabhängige Dilatation ein größerer Basisdurchmesser ($p=0,004$) sowie Parodontitis die unabhängigen Verursacher waren. Das bei 17 Patienten gemessene CRP lag höher als bei den 21 Kontrollpersonen (1,0 mg/l zu 2,3mg/l) und zeigte, dass zwischen der flussabhängigen Dilatation und CRP eine umgekehrte Korrelation zu finden war, die jedoch keine Signifikanz aufwies. Zwischen CRP und der „Nitroglycerin-vermittelten

Dilatation“ herrschte eine umgekehrte Korrelation. Diese Ergebnisse spiegelten die Untersuchungen von 13 weiteren Personen mit schwächerer Parodontitis sowie von Kontrollpersonen wider.

36. Zu den Parametern der klassischen atherogenen Risikofaktoren zeigten sich zwischen beiden Gruppen weder zu Studienbeginn noch bei der drei Monate später erfolgten zweiten Messung signifikante Differenzen. Lediglich der funktionelle Gefäßparameter, die flussabhängige Dilatation, zeigte bei der ersten Untersuchung der Parodontitisgruppe signifikant niedrigerere Daten als bei den Kontrollpersonen. Doch bereits bei der zweiten Messung der Dilatation entsprachen die Werte denen der gesunden Gruppe.
Die Berechnung der Regressionsanalysen anhand der Covariablen Alter, Geschlecht, BMI, Zigarettenkonsum und HDL zeigte bei den Parodontitispatienten eine signifikant schlechtere flussabhängige Dilatation. Hingegen wies die Dicke von Intima und Media (intima and media thickness / IMT) der A. brachialis, der strukturelle Gefäßparameter, keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen zeigten jedoch bei der ersten Untersuchung der Parodontitisgruppe die Messungen der Entzündungsmarker Erythrozytensedimentationsrate (ERS) und CRP signifikant höhere Werte auf; bei drei Monate später durchgeführten zweiten Messungen lagen die CRP-Werte signifikant niedriger, während die ERS-Werte nur leicht gesunken waren.

Diskussion:

Amar und Seinost haben mit ihren Studien nicht nur den Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK erforschen, sondern auch untersuchen wollen, wie die Erkrankung des Zahnhalteapparates die Gefäße beeinflusst. Daher untersuchen sie primär den Zusammenhang zwischen Parodontitis und endothelialer Dysfunktion. Die endothelvermittelte, flussabhängige Dilatation der Arterie brachialis (flow-mediated dilation / FMD) dient dabei als Indikator für die endotheliale Dysfunktion. Als Nebenstudie vergleichen Amar und Seinost die CRP-Werte zwischen den Gruppen.
Für eine solche Ursachenforschung ist die Teilnehmeranzahl nicht so ausschlaggebend wie die Qualität der Untersuchungen und des Vergleichs. Die Studienpopulationen von 55 bzw. 60 Personen sind zwar sehr klein, doch ist die Auswahl der Personen nach besonderen Kriterien erfolgt. Beispielsweise sind Personen, die andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Zigarettenkonsum, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus aufweisen oder anti-inflammatorische bzw. lipidsenkende Mittel einnehmen, aus der Studie

ausgeschlossen. Auf diese Weise ist versucht worden sicherzustellen, dass erhöhte CRP-Werte mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Parodontitis zurückzuführen sind.

Fazit:

Amar und Seinost konnten in ihren Studien beweisen, dass bei Parodontitispatienten die flussabhängige Dilatation signifikant schlechter ist. Seinost erbrachte den Nachweis, dass mittels einer erfolgreichen Parodontitistherapie die Dilatation der Gefäße wieder gesteigert wird.

3.4.4 Dentale Untersuchung und Blutuntersuchung auf Il-1 und TNF-α

37. Czerniuk MR et al.; Inflammatory Response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. J Periodontol 2004; 75: 1020-1026.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

37. Bestehende Entzündungsvorgänge können Herzinfarkte durch Verengung der Herzkranzgefäße verursachen; als Entzündungsfaktor könnten parodontale Bakterien fungieren. Ziel dieser Studie war daher, den Einfluss von parodontalen Krankheiten auf Intensität und Dynamik der Entzündungsantwort zu untersuchen.

Beobachtungs- und Auswertungsmethoden:

37. Teilnehmeranzahl: 50 (41 Männer; Alter: ø 51 Jahre).
Einschlusskriterien: Krankenhausaufenthalt aufgrund von Brustschmerzen und mit der Eingangsdiagnose “akutes Koronarsyndrom“; < 60 Jahre; nicht zahnlos.
Ausschlusskriterien: Zahnlosigkeit, über 60 Jahre alt.
Untersuchungen: Befragung bzw. Patientenakten (Zigarettenkonsum, Blutdruck, Krankengeschichte, Cholesterin), zahnärztliche Untersuchungen (Zustand und Anzahl der Zähne, Taschentiefe, CAL, Furkationsbefall, Lockerungsgrad, Plaque Index (PI) und Blutungsindex (BI)), Blutuntersuchungen (IL-1 und TNF-α) (1. im Krankenhaus, 2. nach 10-12 Tagen nach Aufnahme, 3. nach 3 Monaten, 4. nach 6 Monaten).
Unterteilung der Teilnehmer in 4 Gruppen anhand des parodontalen Zustandes.
Auswertung: U-Mann-Whitney, Kolmigorov-Smirnov und Wilcoxon Analysen; multivariate Analysen zur Signifikanzbestimmung.

Ergebnisse:

37. Die Untersuchungen der Studienteilnehmer ergaben signifikant höhere Werte für die Messpunkte PI und BI (PI: Frauen 72 %, Männer 42 %; BI: Frauen 86 %, Männer 78 %). Die durchschnittliche Taschentiefe lag bei den Frauen bei 2,9 mm und bei den Männern bei 2,4 mm. Der CAL maß 3,1 mm bzw. 3,8 mm. 78 % der Teilnehmer rauchten. Die Werte für IL-1 zeigten kein einheitliches Muster: Die Gruppe 3 (mit schlechterem parodontalen Zustand) wies bei der 1. Untersuchung die niedrigsten Werte auf, die Steigungsrate bis zur 3. Untersuchung war in Gruppe 1 (bester parodontaler Zustand) am schwächsten, bei der 4. Untersuchung lagen die IL-1-Werte allgemein deutlich niedriger.
Anhand der TNF-α-Werte ließ sich kein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzinfarkt erkennen. Die Werte der 1. Untersuchung waren bei den Teilnehmern der Gruppen 1 und 3 deutlich höher als bei denen der Gruppen 2 und 4. In den beiden weiteren Untersuchungen fielen die Werte in den Gruppen 1 und 3 und stiegen in den Gruppen 2 und 4. In der letzten Untersuchung wiesen alle Gruppen die niedrigsten TNF-α-Werte mit zugleich wieder unterschiedlichen Senkungsraten auf. Czerniuk stellte fest, dass 6 Monate nach Auftreten eines „akuten Koronarsyndromes“ die IL-1- und TNF-α-Werte niedriger waren als zum akuten Zeitpunkt. Doch ließen sich in den Werten zwischen den Teilnehmern mit schwächerer und denen mit stärkerer Parodontitis keine Unterschiede erkennen.

Diskussion:

Die Ergebnisse sagen nichts darüber aus, ob sich die Entzündungswerte bei Personen mit schwächerer Parodontitis schneller normalisieren könnten als bei denen mit stärkerer Parodontitis, denn der Entzündungsgrad des Parodonts korreliert nicht mit den IL-1- und den TNF-α-Werten. Beim Studienaufbau fällt auf, dass der prozentuale Anteil an Rauchern außerordentlich hoch (78 %) ist, obgleich Rauchen sowohl für Atherosklerose als auch Parodontitis einen Risikofaktor darstellt. Somit aber lässt das Ergebnis vermuten, dass Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen auf gemeinsame Risikofaktoren zurückzuführen sind. Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass die Studienpopulation von 50 Männern und nur 9 Frauen zu gering und zu unausgewogen ist, um verallgemeinernde Aussagen treffen zu können.

Fazit:

Es konnte kein signifikanter Unterschied der IL-1- und TNF-α-Werte zwischen den beiden Gruppen mit und ohne fortgeschrittener Parodontitis gefunden werden.

3.4.5 Atherosklerosemarker bei Parodontitispatienten

In der folgenden Studie wurden bei Parodontitispatienten Atherosklerosemarker gemessen

38. Leivadaros E et al.; A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. J Periodontol 2005; 76: 121-128.

Ansatzpunkte / Hintergründe:

38. Leivadaros wollte bei Parodontitispatienten die Korrelation zwischen der Intima-Media-Dicke und den atherosklerotischen Entzündungsmarker CRP, Fibrinogen und dem Willebrand Faktor (VWF) bestimmen.

Beobachtungs- und Auswertungsmethoden:

38. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie.
Teilnehmeranzahl: 63 (48 Patienten, 14 mit schwerer und 34 mit leichter Parodontitis; 15 Kontrollpersonen, nicht „gematched“).
Einschlussskriterien: Alter > 45 Jahre, Kontrollpersonen mit max. einem fehlenden Zahn pro Quadrant.
Ausschlusskriterien: keine Angaben.
Untersuchungen: BMI, Bluthochdruck, Blut- und Urinuntersuchung (CRP, HDL, LDL, VWF, Fibrinogen, Albumin, Kreatinin); zahnärztliche Untersuchung (Knochenmessung) und röntgenologische Untersuchung; Intima-Media-Dickemessung.
Auswertung: statistische Analysen (univariate ANOVA, 95 % CI, Mantel-Haenszel-Test).

Ergebnisse:

38. Zu den Daten der klassischen Risikofaktoren ließ lediglich aktives Rauchen einen signifikanten Zusammenhang bei den Parodontitispatienten erkennen. Die verschiedenen Untersuchungen der Intima-Media-Dicke zeigten bei den Kontrollpersonen geringere, jedoch für Parodontitis keine signifikanten Werte auf. Im Ausmaß der Atherosklerose konnte zwischen den drei Untersuchungsgruppen kein Unterschied festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Werten für Fibrinogen und dem Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis lagen die Werte der Entzündungsmarker CRP und VWF in der Parodontitisgruppe signifikant höher.

Diskussion:

In dieser Studie zeigt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in den Werten der Gefäßwanddicke und des Entzündungsfaktors Fibrinogen zum Albumin-zu-Kreatinin-Verhältnis, während die CRP- und VWF-Daten hingegen signifikant höher liegen. Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie lediglich eine kleine Population von 63 Personen untersucht wird, deren Gruppen weder gleichwertig ausgewählt noch „gematched“ worden sind. Die Patientengruppe ist mit 49 Teilnehmern dreimal so groß wie die Kontrollgruppe, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse erschwert sein mag. Auch lassen fehlende Angaben zu möglichen weiteren Erkrankungen nicht die Schlussfolgerung zu, dass Parodontitis eine Erhöhung der CRP und VWF-Werte verursache.

Fazit:

Die Messung der Intima-Media-Dicke zeigt nur eine leichte Verdickung in der Fallgruppe. Die Entzündungsmarker CRP und VWF hingegen sind in der Parodontitisgruppe signifikant höher.

4 Diskussion

Entzündungen sind Teil der Atherogenese und somit auch Risikofaktor für die Entstehung von KHK (*Eur. Soc. Cardio; 1993*). Bekanntermaßen verursachen pathogene Bakterien eine Entzündungsreaktion im menschlichen Körper, wodurch die Vermutung entstand, dass bakterielle Entzündungen eine lokale proatherosklerotische Rolle in der Plaqueentwicklung spielen können.
Aus diesem Anlass wird seit einigen Jahren der Einfluss parodontaler Erkrankungen auf ein erhöhtes Arterioskleroserisiko diskutiert, es liegen aber bisher keine eindeutigen Ergebnisse großer Studien vor. Die vorliegende Auswertung der bestehenden Literatur zeigt in vielen Studien ein erhöhtes Risiko für die Atheroskleroseentstehung im Zusammenhang mit Parodontitis. Dieser Zusammenhang wurde in den Studien mittels unterschiedlicher Methoden untersucht, wodurch die Studien in ihren Ergebnissen nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Studiendesign:
Mit bevölkerungsbezogenen Querschnittstudien lassen sich die Krankheitsprävalenzen beschreiben, aber keine Zusammenhänge zwischen veränderbaren Expositionen und Krankheiten darstellen. Fall-Kontroll-Studien sind häufig die einzige praktikable Möglichkeit, Informationen über Zusammenhänge zwischen Expositionen und Erkrankungen zu gewinnen. Die prospektiven Kohortenstudien, in denen bestimmte Gruppen (Kohorten) über einen Zeitverlauf hinweg beobachtet werden, bieten hingegen eine bessere Möglichkeit, Zusammenhänge darzustellen. Doch sind sie wegen ihrer notwendig großen Studienpopulation und der vergleichsweise langen Untersuchungsdauer sehr aufwendig. Zudem besteht infolge dieses Studiendesigns das Problem, dass weitere Einfluss- bzw. Risikofaktoren (Konfounder) nicht ausgeschlossen werden können, so dass eindeutige Aussagen über den ursächlichen Zusammenhang nur bedingt möglich sind.

Bei retrospektiven Studien ergibt sich das Problem, dass sie mit einem vorgegebenen Studienkollektiv arbeiten. Dabei kann es zu Diskrepanzen in der geschlechts-spezifischen Verteilung kommen, wie in den Studien von Beck et al. (1996) und Mendez et al. (1998). Bei Erkrankungen des Parodonts können durchaus geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. Die dargestellten Ergebnisse können somit für ein spezielles Studienkollektiv zwar festgestellt, aber nicht generalisiert werden.

In großen Studien wie der hier vorgestellten NHANES ermöglicht die Reduktion auf Teilaspekte, eine große Kohorte über einen größeren Zeitraum hin zu untersuchen. Allerdings entstehen dabei wieder die Nachteile der Retrospektivität, dass die einmal gewählten Untersuchungsmethoden nicht nachträglich beeinflusst werden können und mit vorgegebenen Werten zu arbeiten ist.
Ebenso erschweren sehr unterschiedlich angewandte parodontale Untersuchungsmethoden die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse. Mattila et al. (2000) führte eine klinische Untersuchung der Patienten durch, bei der mit selbst erstellten, in keiner anderen Studie angewandten Indices gearbeitet wird. Bei Howell et al. (2001), Joshipura et al. (1996) und Hung et al. (2003) erfolgt beispielsweise jeweils die Feststellung des Schweregrads der parodontalen Erkrankung lediglich nach Patientenangaben und ohne eine klinische Validierung, so dass diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden sollten.
In epidemiologischen Studien wird die Auswirkung einer Erkrankung nicht nur von ihrer Prävalenz oder Inzidenz bestimmt, sondern zusätzlich von dem Ausmaß, in dem sich das Krankheitsbild durch Verzögerung der Diagnosestellung bzw. durch Verschleppung des Therapiebeginns verstärkt. Eine definitive, d. h. die Ausprägung der Erkrankung fixierende klinische Untersuchung ist für den Aussagewert einer Studie essentiell. Bei den meisten Untersuchungen mit einer initialen klinischen Befunderhebung erfolgt die Patientenrekrutierung im Rahmen einer Krankenhausaufnahme. Die Feststellung des Ausprägungsgrads der parodontalen Erkrankung kann während des Krankenhausaufenthalts jedoch z.B. durch Einnahme entzündungshemmender Medikamente (ASS) oder durch mangelhafte Mundhygiene beeinflusst sein.

Studienergebnisse:
Neben dem Studienaufbau ist auch die Auswertungsmethode ein gravierender Faktor der Bewertung von statistischen Zusammenhängen. Um die Dignitität eines Zusammenhangs darzustellen, ist der potenzielle Einfluss bekannter Risikofaktoren unbedingt zu berücksichtigen. Die meisten der hier diskutierten Studien sind mit Hilfe multivariater Analysen ausgewertet worden. Trotzdem besteht bei diesen Untersuchungen das Problem, den Einfluss der unterschiedlichen Risikofaktoren und deren Wertigkeit richtig zu gewichten.

Die zu bewerteten Studien müssen einen signifikanten Zusammenhang aufzeigen, um eine deutliche Beziehung zwischen zwei Faktoren darzustellen. Zu fragen bleibt jedoch, ob

bereits empirisch erwiesene Zusammenhänge sich jeweils auch immer statistisch signifikant darstellen lassen.
Wie an den Studien von Elter et al. (2004) und Deliargyris et al. (2004) ersichtlich, kann auch für die klassischen atherosklerotischen Risikofaktoren wie z. B. Rauchen, Hyperlipidämie, Übergewicht oder Hypertonie nicht immer ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Ist damit die Aussagekraft der Studie vermindert oder ist dieses Ergebnis nur Folge einer zufällig ausgewählten Studienpopulation?

Mangelhaftes Gesundheitsbewusstsein, Rauchen, erhöhte Blutfettwerte und Diabetes mellitus sind grundlegende Risikofaktoren für atherosklerotische Erkrankungen. So zeigen die Untersuchungen von Hujoel et al. (2000) und Slade et al. (2003), dass sich bei Patienten mit Parodontitis durch die Existenz der genannten grundlegenden Risikofaktoren die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen signifikant erhöht.
In allen Studien werden diese grundlegenden Risikofaktoren für atherosklerotische Veränderungen miteinbezogen, da mindestens einer dieser Risikofaktoren jedoch auch eine Korrelation zur Parodontitis zeigt, können sich diese Faktoren in ihrer Wertigkeit und Wirkung addieren, so dass die Aussagekraft über einen möglichen direkten Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen erschwert wird.
Hinsichtlich der Dignität von Parodontitis als gravierendem Risikofaktor lässt sich jedoch eine gesicherte Aussage mit Hilfe eines anderen Studientyps, der Interventionsstudie, formulieren, wenn zu deren Beginn weitere Risikofaktoren eliminiert werden – wie hier bei den Studien von Mattila et al. (2002) und D'Aiuto et al. (2004) gezeigt worden ist. In beiden Studien wird eine Reduktion der CRP-Werte beobachtet, D`Aiuto et al. (2004) gelingt dabei ein signifikanter Nachweis. Zudem kommen diese Interventionsstudien zu dem Ergebnis, dass sich nach einer Parodontitisbehandlung das Verhalten von CRP als ein Surregardparameter für Atheriosklerose kennzeichnen lasse, doch können sie eine Minimierung des KHK-Risikos nicht nachweisen.

Vielfach wird diskutiert, ob die parodontalpathogenen Bakterien einen Einfluss auf die Entstehung von Atherosklerose haben und wie der Wirkungsmechanismus sein kann. Dabei gibt es verschiedene mögliche Infektionswege: direkte Invasion und Wirkung, lokale Freisetzung von Endotoxinen, welche die Makrophagen zur Schaumzellbildung anregen und / oder eine indirekte systemische Wirkung, die über eine Steigerung der Zytokine verläuft.

Einen direkten Nachweis von parodontalen Bakterien in atherosklerotischer Plaque konnten die Studien von Cairo et al. (2004), Chiu et al. (1999) und Taylor-Robinson et al. (2002) erbringen. Zu dem konnte das Vorkommen zirkulierender toxischer Antikörper gegen A. actinomycetemcomitans und P. gingivalis mithilfe der Studie von Pussinen et al. (2004) festgestellt werden.

Hinsichtlich der bakteriellen Verteilung zeigt sich jedoch, dass nicht die parodontalen pathogenen Bakterien dominieren; vielmehr treten C. pneumoniae häufiger auf. Unter den nachweisbaren parodontalen Bakterien zeigt sich kein einheitliches Verteilungsmuster; lediglich A. actinomycetemcomitans und P. gingivalis zeigen sich relativ häufig, ohne jedoch Signifikanzniveau bei atherosklerotisch erkrankten Personen zu erreichen.

Generell lässt sich mit diesem Studientypus nicht ermitteln, ob diese Bakterien direkt oder lediglich in Kooperation mit anderen Entzündungsfaktoren wirken. In beiden Fällen bliebe überdies zu klären, ob Anzahl bzw. Einwirkungsdauer der Bakterien einen entscheidenden Einfluss spielten.

Die experimentellen Studien von Qi et al. (2003), Miyakawa et al. (2004), Kuramitsu et al. (2003), Deshpande et al. (1998) und Dorn et al. (1999) untersuchen Teilaspekte. Bei den Untersuchungen handelt es sich um In-vitro-Studien an menschlichen Endothel- und in einigen Fällen an Tierendothelzellkulturen (Mäuse, Rinder). Mithin wird nur ein theoretischer Nachweis geliefert, der eine gleichartige Interaktion im menschlichen Körper nicht zu beweisen vermag.

Diese hier dargestellten Studien analysieren zum einen die Schaumzellbildung unter dem Einfluss parodontal pathogener Bakterien, zum anderen beobachten sie das Invasionsverhalten dieser Bakterien an Endothelzellen der Gefäßwand. Beide Untersuchungsansätze weisen direkte Zusammenhänge auf. Die Anwesenheit von P. gingivalis fördert die Schaumzellbildung (Qi, Miyakawa, Kuramitsu). Dieser Pathomechanismus benötigt die Anwesenheit von LDL-Cholesterin und wird nicht nur spezifisch durch P. gingivalis ausgelöst, sondern lässt sich ebenso unter Einwirkung anderer Bakterien wie z. B. E. coli nachweisen (Deshpande, Dorn). Des Weiteren lässt sich ein positives Invasionsverhalten von P. gingivalis (Kuramitsu, Deshpande) in Endothelzellen nachweisen.

Chronische Entzündungen wirken aufgrund der Makrophagen-vermittelten Expression bestimmter Mediatoren wie Zytokinen und Interleukinen proatherogen. Um einen über Zytokine vermittelten Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose darstellen zu können, sollte zuvor nachgewiesen werden, dass das als Entzündungsmarker geltende

CRP durch eine parodontale Erkrankung gesteigert werden kann. Die hier diskutierten Studien weisen einen signifikanten CRP-Anstieg nach, allerdings werden nur in den Studien von Amar et al. (2003) und Seinost et al. (2005) andere chronisch-entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen. Somit kann in den anderen Studien nicht definiert werden, inwieweit die Parodontitis für den CRP-Anstieg verantwortlich ist.

Schlussfolgerung:

Nach Auswertung der in dieser Arbeit untersuchten 38 Studien bezüglich des Zusammenhanges zwischen Atherosklerose und Parodontitis ist ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen sehr wahrscheinlich. In 28 Studien konnte ein positives Ergebnis für den Zusammenhang oder für einen möglichen Verbindungsweg erbracht werden (s. Tabelle 1 im Anhang). Jedoch konnten die Studien keinen Kausalitätsnachweis erbringen bzw. einen direkten Wirkungsmechanismus aufzeigen. Ein Problem stellt die Darstellung der mikrobiologischen Interaktion zwischen den beiden Krankheiten dar. Zusätzlich müssen die gemeinsamen Risikofaktoren weiterhin in Betracht gezogen werden, da sie mögliche Kofaktoren für den Zusammenhang darstellen.

So werden in Zukunft weitere Studien notwendig sein, um Kausalität nachzuweisen. Große, prospektive Langzeitstudien sind eine Möglichkeit, um signifikante Zusammenhänge darzustellen. Darüber hinaus bieten Interventionsstudien eine gute Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen zu untersuchen. Zusätzlich sollten weitere klinische Untersuchungen des bakteriellen Verhaltens gemacht werden, um so einen Wirkungsmechanismus zu erkennen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sind 38 Studien zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose eingeschlossen worden. Neben der kritischen Darstellung der angewandten Untersuchungsmethoden werden vor allem die Ergebnisse dieser Studien differenziert dargestellt und diskutiert.

Zur vorliegenden Auswertung dieser Studien ist abschließend festzustellen, dass zwischen Parodontitis und Arteriosklerose ein Zusammenhang wahrscheinlich ist. So konnten 28 der untersuchten Studien ein positives Ergebnis hinsichtlich des Zusammenhanges erbringen.

Ein kausaler Zusammenhang lässt sich mit den vorliegenden Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien jedoch nicht eindeutig beweisen, da neben der Parodontitis auch die parodontalen Risikofaktoren eine proatherogene Wirkung ausüben. Möglicherweise ist Rauchen als Risikofaktor direkt für den Zusammenhang beider Erkrankungen verantwortlich. Doch kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Zusammenhang nur durch eine Addition von Risikofaktoren hergestellt wird.

In vitro lassen sich parodontale Bakterien wie C. pneumoniae in atherogenen Plaqueproben nachweisen, und es lässt sich deren Einfluss auf das Gefäßendothel und die Makrophagen darstellen. Ein weiterer wichtiger Anhaltspunkt für einen positiven Zusammenhang wird mit Hilfe zweier Interventionsstudien erbracht. Dabei wird der indirekte Einfluss von Parodontitis auf KHK-assozierte Stoffwechselparameter – nach Ausschluß anderer Risikofaktoren – dadurch nachgewiesen, dass eine Parodontitisbehandlung die Werte für Entzündungsmarker wie CRP reduziert.

Um den Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Parodontitis abschließend darzustellen, sind jedoch umfangreiche prospektive Kohortenstudien sowie weitere Interventionsstudien notwendig.

6 Literaturverzeichnis

Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE and Vita JA (2003) Periodontal disease is associated with brachial endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23: 1245-1249.

Assmann G (1982) In: Assmann G (Hrsg) Lipidstoffwechsel und Atherosklerose. Stuttgart: Schattauer, 1982.

D'Aiuto F, Ready D and Tonetti MS (2004) Periodontal disease and C-reactive protein - associated cardiovascular risk. J Periodont; 39: 236-241.

Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS and Offenbacher S (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol; 67: 1123-1137.

Beck-Bornholdt H-P and Dubben H-H (2004) Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken. Rowohlt Taschenbuch Verlag, 5. Auflage.

Bell B, Rose C and Damon A (1972) The Normative Aging Study: an interdisciplinary and longitudinal study of health and aging. Aging Hum Dev; 3: 5–17.

Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, Naser S and McCollum CN (1998) The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. Atherosclerosis; 141: 133-139.

Böcker W, Denk H and Heitz PU (2001) In: Böcker W, Denk H and Heitz PU Pathologie. München, Urban & Fischer Verlag, 2.Aufl. 2001

Borish L and Rosenwasser LJ (1996) Update on cytokines. J Allergy Clin Immunol; 97: 719-733; quiz 734.

Borrell LN, Beck JD and Heiss G (2006) Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. Am J Public Health; 96: 332-339.

Briggs AE, McKeown PP, Crawford VLS, Woodside JV, Stout RW, Evans A and Linden GJ (2006) Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. J Periodontol; 77: 95-102.

Brown MS and Goldstein JL (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science; 232 (4746): 34-47.

Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J and Klinge B (2003) Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. Eur Heart J; 24 : 2099-2107.

Buhlin K, Gustafsson A, Ahnve S, Janszky I, Tabrizi F and Klinge B (2005) Oral health in women with coronary heart disease. J Periodontol; 76: 744-750.

Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP and Pozzi G (2004) Periodontal pathogens in atheromatous plaques, A controlled and clinical laboratory trail. J Periodont Res; 39: 442-446.

Calkin AC and Allen TJ (2006) Diabetes mellitus-associated atherosclerosis: mechanisms involved and potential for pharmacological invention. Am J Cardiovasc Drugs; 6: 15-40.

Chiu B (1999) Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Hert J; 138: S534-536.

Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalco J, Zimmermann GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrea KR, Hug BA, Schmidt AM and Stern DM (1998) Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood; 91: 3527-3561.

Cohen J (1968) Multiple regression as a general data-analytic system. Psycho Bull; 70, 426-443

Cohen J (1988) Statistical Power Analyses for the Behavioral Sciences (2nd ed). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G and Levi BZ (1996) Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. J Biol Chem; 271: 736-741

Crowther MA (2005) Pathogenesis of Atherosklerosis. Hematology: 436-441.

Czerniuk MR, Gorska R, Filipiak KJ and Opolski G (2004) Inflammatory Response to acute coronary sayndrome in patients with coexistent periodontal disease. J Periodontol; 75: 1020-1026.

Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR and Mann J (1993) Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J; 69: 377-381.

Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC Jr, Beck JD and Offenbacher S (2004) Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: Prevalence and contribution to elevated C-reaktive protein levels. Am Heart J; 147: 1005-1009.

Deschner J and Sanderink RBA (2006) Zytokine und ihre Bedeutung für die parodontale Destruktion, Diagnostik und Therapie Einleitung. Spitta Verlag GmbH &Co. KG.

Deshpande RG, Khan, MB and Genco CA (1998) Invasion of aortic and heart endothelial cells by porphyromonas gingivalis. Infect Immun; 66: 5337-5343.

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF and Russell CM (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ; 306: 688-691.

Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, Szklo M and Sorlie P (2002) Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. Circulation; Lawn, 1992.

Dorn BR and Dunn WA Jr (1999) Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect Immun; 67: 5792-5798.

Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ and Willmann DE (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and, haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol; 107: 347-352.

Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S and Beck JD (2004) Relationship of periodontal disease and tooth loss to prvalence of coronary heart disease. J Periodontol; 75: 782-790.

Epidemiologiy of Periodontal Diseases - Position Paper (1996) J Periodontol; 67: 935-945.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA and Grodsky GM (2003) Perspectives in Diabetes - Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and ß-Cell Dysfunction? Diabetes 52:1-8

Everitt B and Howell D (2005) Encyclopedia of Statistics in Behavioural Science. 1. Auflage; John Wiley & Sons.

De Flora S, Izzotti A, Walsh D, Degan P, Petrilli GL and Lewtas J (1997) Molecular epidemiology of atherosclerosis. FASEB J; 11: 1021-1031.

Freeman M, Ashkenas J, Rees DJ, Kingsley DM, Copeland NG, Jenkins NA and Krieger M (1990) An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and type II murine macrophage scavenger receptors. Proc Natl Acad Sci U S A; 87: 8810-8814.

Getz GS (2005) Immune function in atherogensis. J Lipid Res 46: 1-10.

Gordis L (2001) Epidemiologie. Verlag im Kilian, Marburg

Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bultmann S, Preusch M and Dorfer CE (2004) Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke; 35: 496-501.

Graves DT, Jiang Y and Valente AJ (1999) Regulated expression of MCP-1 by osteoblastic cells in vitro and in vivo. Histol Histopathol; 14: 1347-1354.

Hansson G and Libby P (1996) The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. New York, NY: Lippincott-Raven: 557-568.

Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M and Genco RJ (2000) Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol; 71: 1554-1560.

Harman D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol; 11: 298-300.

Havel RJ, Kane JP (1995) Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The metabolic basis of inherited disease. New York, 7th ed. McGraw-Hill, pp 2705-2716.

Heiss G (1989) Atherosclerosis Risk in Communities: a follow-up study of early arterial lesions in the general population. In: Glagov S, ed. Pathology of Human Atherosclerotic Plaque. New York, NY: Springer-Verlag: 877-888.

Hoffmann-Axthelm W (1995) Lexikon der Zahnmedizin. 6. Auflage; Quintessenz Verlags GmbH, Berlin.

Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH and Christen WG (2001) Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S.male physicians. J Am Coll Cardiol; 37: 445-450.

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C and DeRouen TA (2000) Periodontal disease and coronary heart disease risk. JAMA; 284: 1406-1410.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, and Vittinghoff E (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA; 280: 605–613.

Hung HC, Willett W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A and Joshipura KJ (2003) Oral health in peripheral arterial disease. Circulation; 107: 1152-1157.

Hutley L and Prins JB (2005) Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci; 330: 280-9.

Jonasson L, Holm J, Skall O, Bondjers G and Hansson GK (1986) Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis; 6: 131–138.

Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A and Willett WC (1996) Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res; 75: 1631-1636.

Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B, Koksal V, Kut MS, Yapici F, Gercekoglu H and Demirtas MM (2006) Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. Int J Infect Dis; 10: 116-23.

Keil U (2005) Das weltweite WHO-MONICA-Projekt: Ergebnisse und Ausblick. Gesundheitswesen; 67; Sonderheft 1: S38-S45.

Klatt P and Esterbauer H (1996) Oxidative hypothesis of atherogenesis. J Cardiovasc Risk; 3: 346-351. Review.

Kleber B-M (1998) Parodontologie: Kompendium für Studierende und Zahnärzte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.

Klug SJ, Bender R, Blettner M and Lange S (2004) Wichtige epidemiologische Studientypen Dtsch Med Wochenschr; 129: T7–T10.

Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliovaara M, Rissanen H, Marniemi J and Aromaa A (2001) Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? Arch Intern Med; 161: 2628-2629.

Koch R; Markgraf J and Kunath H (Hrsg.) (1995) Methodische Ansätze in der Public Health-Forschung. S. Roderer Verlag Regensburg

Kostner GM and März WG (2001) Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG, eds. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Stuttgart, New York: Schattauer.

Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK and Chi DS (1999) Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. J Interferon Cytokine Res; 19: 91-104.

Kuramitsu HK, Kang IC and Qi M (2003) Interactions of Porphyromonas gingivalis with host cells: implications for cardiovascular disease. J Periodontol; 74: 85-89.

Last JM (1988) A dictionary of epidemiology..New York: Oxford Univ. Press, 2. ed.

Lefevre C, Blanchet-Bardon C, Jobard F, Bouadjar B, Stalder JF, Cure S, Hoffmann A, Prud'Homme JF and Fischer J (2001) Novel point mutations, deletions, and polymorphisms in the cathepsin C gene in nine families from Europe and North Africa with Papillon-Lefevre syndrome. J Invest Dermatol; 117: 1657-1661.

Leivadaros E, van der Velden U, Bizzarro, S, ten Heggeler JM, Gerdes V. E, Hoek FJ, Nagy TO, Scholma J, Bakker SJ, Gans RO, ten Cate H and Loos BG (2005) A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. J Periodontol; 76: 121-128.

Libby P (2000) Multiple mechanisms of thrombosis complicating atherosclerotic plaques. Clin Cardiol; 23 Suppl 6: VI-3-7.

Löffler G and Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. Springer, 6. Auflage.

Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL and Grossman N (1998) Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly u.s. veterans. J Am Dent Assoc; 129: 301-311.

Mattila KJ (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ; 298: 779-782.

Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V and Nieminen M (2000) Age, dental infections and coronary heart disease. J Dent Res; 79: 756-760.

Mattila KJ, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V and Asikainen S; Effect of treating periodontitis on C-reaktive protein levels: a pilot study.
BMC Infectious Diseases 2002; 2: 30.

Mendez MV, Scott T, LaMorte W, Vokonas P, Menzoian JO and Garcia R (1998) An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. Am J Surg; 176: 153-157.

Meurman JH, Rantonen P, Pajukoski H and Sulkava R (2003) Oral health and health behavior in patients reffered for open-heart surgery. Oral Surg Oral med Pathol Oral Radiol Endod; 95: 300-307.

Miyakawa H, Honma K, Qi M and Kuramitsu HK (2004) Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodont Res; 39: 1-9.

Miller RC, Pelton JP and Huggins JP (1993) Endothelins: from receptors to medicine. Trends Pharmacol Sci; 14: 54-60.

Moore WEC and Moore LVH (1994) The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000; 5: 66-77.

Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V and Fallon JT (1996) Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation; 94: 3090-3097.

Müller H-P (2001) Parodontologie. Georg Thieme Verlag.

Mutschelknauss RE (2000) Lehrbuch der klinischen Parodontologie. Ouinteessenz Verlag-GmbH

Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr and Gimbrone MA Jr (1994) Shear stress selectively upregulates intercellularadhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J clin invest; 94: 885-891

Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Puchner G and Schömig A (1996) Neutrophil and platelet activation at ballon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. Journal of American College of Cardiology; Vol. 27: 819-824

Nishikawa T, Edelstein D and Brownlee M (2000) The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney Int; 77: S26-30

Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, Hasbun S and Descouvieres C (2006) Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. J Periodont Res; 41: 350-353.

Page RC and Schroeder HE (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest Mar; 34: 235-249.

Parthasarathy S (1994) Modified Lipoproteins in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Austin, Tex: RG Landes Co; 91-119.

Paunio K, Impivaara O, Tiekso J and Maki J (1993) Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. European Heart Journal; 14 (Suppl K), 54-56.

Pocock SJ, Shaper AG, Cook DG, Phillips AN and Walker M (1987) Social class differences in ischaemic heart disease in British men. Lancet; 2 (8552): 197-201.

Pressure JNCoDoHB. (1993) The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med; 153: 154–183.

Pschyrembel (2004) de Gruyter-Verlag; 260. Auflage

Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S and Knekt P (2004) Antibodies to periodontal Pathogens and stroke risk. Stroke; 2020-2023.

Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P and Wood D (1994) Prevention of coronary heart diesease in clinical prctice. Eur Heart J; 15: 1300-1331.

Qi M, Miyakawa H and Kuramitsu H (2003) Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. Microbiol Pathogenesis; 35: 259-267.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE and Cook NR (2002) Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med; 347: 1557-1565.

Riede UN, Werner M and Schäfer HE (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 5. Auflage.

Ross R, Faggiotto A, Bowen-Pope D and Raines E (1984) The role of endothelial injury and platelet and macrophage interactions in atherosclerosis. Circulation; 70 (5 Pt 2): III 77-82.

Ross R (1993) The pathogenesis of atherosklerosis: a perspective of the 1990s. Nature; 362: 801-809.

Sans S, Kesteloot H and Kromhout D (1997) The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J; 18: 1231-1248.

Schwandt P and Richter WO (1996) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämie. Stuttgart, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH

Schwarzacher SP (2002) Das Endothel: Parakrine und endokrine Funktionen. Journal für Kardiologie; 9: 121-124.

Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO and Pilger E (2005) Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Am Heart J; 149: 1050-1054

Simionescu M and Simionescu N (1993) Proatherosclerotic events: pathobiochemical changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. FASEB J; 7: 1359–1366.

Skowasch D and Bauriedel G (2005) Wo und an welchen Gefäßen manifestiert sich die Atherosklerose? DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift; 48

Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E and Offenbacher S (2003) Relationship between periodontal disease and c-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med; 163: 1172-1179.

Smart SJ and Casale TB (1994) TNF-alpha-induced transendothelial neutrophil migration is IL-8 dependent. Am J Physiol; 266 (3 Pt 1): L 238-245

Solberg LA and Richards ML (1983) Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. Atherosclerosis; 3:187-198.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJ, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD and Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 15: 1512–1531.

Stocker R and John F. Keaney JF Jr (2004) Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. Physiol Rev; 84: 1381-1478.

Syrjanen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M and Huttunen JK (1989) Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. J Intern Med; 225: 179-184.

Taylor-Robinson D, Aduse-Opoku J, Sayed P, Slaney JM, Thomas BJ and Curtis MA (2002) Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 21: 755-757.

Tomar SL and Asma S (2000) Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol; 71: 743-51.

U.S. Department of Health and Human services: The health consequences of Tobacco use: A report of the surgeon general. Atlanta 2003.

Valtonen VV (1991) Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. Ann Med; 23: 539-43.

Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B and Mickle DA (2002) Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation; 105: 1890-1896.

Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA and Stewart DJ (2002) A self-filling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation; 106: 913-919.

Van de Vijver LP, Steyger R, van Poppel G, Boer JM, Kruijssen DA, Seidell JC and Princen HM (1996) Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. Atherosclerosis; 122: 245–253.

Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, Li RK, Mickle DA and Verma S (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin typ 1 receptors in vascular smooth muscle. Circulation; 107: 1783-1790.

Wernz FD, Friederich HM and Batra A (2005) Tabakkonsum und koronare Herzkrankheit, Raucherentwöhnung verlängert die Lebenserwartung. Cardiovasc; 5: 19-22.

Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM and Gordon D (1989) Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. Proc Natl Acad Sci USA; 86: 2839–2843.

Wirthlin MR Jr and Ratcliff PA (1969) Arteries, atherosclerosis and periodontics. J Periodontol; 40: 341-50.

Witztum JL and Steinberg D (1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest; 88: 1785-1792.

Wolf HF, Rateitschak E and Rateitschak K (2004) Farbatlanten der Zahnmedizin. Band 1: Parodontologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag

Wong MD, Shapiro MF, Boscardin WJ and Ettner SL (2002) Contribution of Major Diseases to Disparities in Mortality. N Engl J Med; 347: 1585-92.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL and Sempos CT (2000) Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease - The first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. Arch Intern Med; 160: 2749-2755.

Zachariasen RD (1993) The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. Women Health; 20: 21-30.

Zambon JJ, Haraszthy VI, Hariharan G, Lally ET and Demuth DR (1996) The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic A. actinomycetemcomitans strains with localized juvenile periodontitis. J Periodontol; 67: 282-290.

Zamorano J, Suarez A, Garcia Tejada J, Culebras E, Castañón J, Picazo J, Moreno R and Sanchez-Harguindey L (2003) Prevalence of Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic plaque of patients with unstable angina and its relation with serology. Int J Cardiol; 89: 273-9.

Ziegler A, Lange S and Bender R (2004) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression Dtsch Med Wochenschr; 129: T1–T3.

7 Anhang

7.1 Studienergebnisse

Einen Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Parodontitis legen nahe bzw. belegen:

1. DeStefano F; 1993	-
2. Hujoel PP; 2000	-
3. Wu T; 2000	+
4. Howell TH; 2001	-
5. Joshipura KJ; 1996	-
6. Hung H-C; 2003	+
7. Beck J; 1996	+
8. Mendez MV; 1998	+
9. Mattila KJ; 2000	-
10. Syrjänen J; 1989	+
11. Grau AJ; 2004	+
12. Briggs AE; 2006	+
13. Buhlin K; 2005	+
14. Meurmann JH; 2004	-
15. Paunio K; 1993	+
16. Elter JR; 2004	+
17. Loesche WJ; 1998	+ / -
18. Qi M; 2003	+
19. Miyakawa H; 2004	+
20. Kuramitsu HK; 2003	+
21. Deshpande RG; 1998	+
22. Dorn BR; 1999	+
23. Slade GD; 2003	+
24. Ebersole JL; 1997	+
25. Deliargyris EN; 2004	+
26. Mattila KJ; 2002	+
27. D'Aiuto F; 2004	+
28. Buhlin K; 2003	+
29. Pussinen PJ; 2004	+
30. Cairo F; 2004	-
31. Chiu B; 1999	+
32. Taylor-Robinson D; 2002	+
33. Haraszthy VI; 2000	+
34. Padilla C; 2006	+
35. Amar S ; 2003	+
36. Seinost G; 2005	+
37. Czerniuk MR; 2004	+
38. Leivadaros E; 2005	+
Zusammenfassung	= 30 positive und 7 negative Ergebnisse

7.2 Abkürzungsverzeichnis

Über die im Rechtschreib-Duden verzeichneten Abkürzungen hinaus sind hier folgende verwendet:

AAP	American Acadamy of Periodontology
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANP	Atriales Natiuretisches Peptid
AP	Akute Parodontitis
Apo	Apolipoprotein
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BI	Bleeding-Index
BOP	Bleeding on Probing
CAL	Clinical Attachment Loss
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CE	Cholesterinester
CI	Confidence Intervall
CM	Chylomikronen
CP	Chronische Parodontitis
CRP	C-reaktives Protein
DLS	Dental Longitudinal Study
EDRF	Endothel Realising Faktor
EFP	European Federation of Periodontology
ET	Endothelin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRO	Growth-related Oncogene
HCMV	Human Cytomegalovirus
HDL	High Density Lipoprotein
HI	Hygiene-Index
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HSV:	Herpes Simplex Virus
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G

IL	Interleukin
KHK	Koronare-Herz-Krankheiten
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotein-Lipase
MCP	Monocyte Chemotactic Protein
M-CSF	Monocyte Colonystimulating Factors
MMP	Matrix-Metalloproteasen
NAS	Normative Aging Study
NHANES/ NHEFS	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Stickstoffoxid
OR	Odd Ratio
Ox-LDL	Oxidiertes Low Density Lipoprotein
PAD	Peripheral Arterial Disease
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Pocket Depth
PDGF	Platelet-derived-growth-factor
PECAM	Platelet endothelial adhesions molecule
PGE	Prostaglandin E
PHS	Physician`s Health Studie
PMN	Polymorph Neutrophile Granulozyten
ROS	Reaktive Oxygenierte Spezies
PVK	periphere Verschlusskrankheit
RR	Relatives Risiko
SMGF	Smooth muscle growth factor
TDI	Total dental index
TG	Triglyzeride
TGF	Transforming Growth Faktor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TxA2	Thromboxan A2
VCAM	Vaskuläres-Cell-Adhäsionsmolekül
VLDL	Very Low Densitiy Lipoprotein
WHO	World Health Organitiation
ZVK	Zerebrovaskuläre Krankheiten

7.3 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. U. Beisiegel für die interessante Aufgabenstellung, die weit genug gefasst war, mir nicht die Freiheit bei der Ausgestaltung dieser Arbeit zu nehmen. Ohne ihre Anregungen und und immerwährende Diskussionsbereitschaft hätte diese Studie nicht abgeschlossen werden können.

Herrn Prof. Dr. U. Schiffner sage ich herzlichen Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für aufmerksames Durchsehen des Textes und anregende Diskussionen danke ich Dr. Friedrich Dreves. Bedanken möchte ich des weiteren bei Dirk Becht, der mir Soforthilfe bei jeglichen Computerproblemen gegeben hat.

Insbesondere aber will ich meinen Eltern herzlich danken, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben.

7.4 Tabellarischer Lebenslauf

Name: Wiebke Houcken

Geburtsdatum/ -ort: 10. Mai1978 / Marburg a. d. Lahn

Eltern: Dr. Annette Kleinkauf-Houcken
Dr. Karl Heinz Houcken

Schulbildung:

1984-1988:	Schule Rothestrasse
1988-1997:	Gymnasium Altona
1997:	Abschluss: Abitur

Hochschulausbildung:

1998:	Aufnahme des Zahnmedizinstudiums an der Universität Hamburg
1999/2000:	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
2001:	Zahnärztliche Vorprüfung
2004:	Zahnärztliches Staatsexamen
seit 2002:	Beginn der Promotionsarbeit am Institut für Biochemie und Molekularbiologie II der Universität Hamburg

Berufstätigkeit:

03.2005 -06.2007:	Assistenzzahnärztin in der Praxis Dr. E. Falten, Dr. H. Hartleb; Hamburg
seit 07.2007:	Zahnärztin in der Gemeinschaftspraxis Dr. E. Falten, Dr. H. Hartleb, W. Houcken; Hamburg

7.5 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.