

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefer-heilkunde der
Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U. Lotzmann
Abteilung für Parodontologie
Leiterin: Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Untersuchung möglicher
Zusammenhänge zwischen koronarer
Herzerkrankung und parodontaler
Erkrankung.
Auswertung verschiedener Subgruppen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Ingrid Völkner, geb. Richter aus Marburg
Marburg/Lahn 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg am 26.04.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Hr. Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Hr. PD Dr. M. Stelzel

Korreferent: Hr. Prof. Dr. J. R. Schäfer

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Gliederung

1	Einleitung	3
1.1	Arteriosklerose.....	4
1.2	Die koronare Herzerkrankung.....	5
1.2.1	Epidemiologie.....	7
1.2.2	Ätiologie der koronaren arteriosklerotischen Herzkrankheit	9
1.2.3	Pathogenese der Manifestation einer Arteriosklerose	10
1.2.4	Risikofaktoren.....	13
1.2.5	KHK und andere Risikofaktoren.....	21
1.3	Parodontitis	25
1.3.1	Epidemiologie.....	27
1.3.2	Ätiologie	27
1.3.3	Pathogenese der parodontalen Erkrankungen.....	30
1.3.4	Risikofaktoren.....	36
1.4	Parodontitis als Risikofaktor	43
1.5	Ziele der vorliegenden Arbeit	44
2	Material und Methoden.....	44
2.1	Studiendesign.....	45
2.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	45
2.2.1	Einschlußkriterien	45
2.2.2	Die Diagnosesicherung mit der Koronarangiografie.....	46
2.2.3	Patientenrekrutierung	46
2.2.4	Aufklärungsgespräch.....	46
2.2.5	Anamnese	46
2.2.6	Parodontaler Befund.....	47
2.2.7	Erhobene Parameter	47
2.3	Statistische Auswertung.....	55
3	Ergebnisse.....	56
3.1	Allgemeine Ergebnisse	56
3.2	Spezielle Ergebnisse	57
3.2.1	Alter.....	57
3.2.2	Übergewicht (BMI).....	59
3.2.3	Nikotinkonsum	60
3.2.4	Diabetes mellitus	60
3.2.5	Arterielle Hypertonie	61
3.2.6	Hyperlipidämie.....	63

3.2.7	Lipoprotein(a)	64
3.2.8	Geschlecht	66
3.2.9	Plaque und Mundhygiene	66
3.2.10	Attachmentlevel	68
3.2.11	Blutung nach Sondieren (BoP) >20%	69
3.2.12	Sondierungstiefe (ST).....	70
3.2.13	Gingivale Rezession	70
3.2.14	Indikatoren parodontaler Erkrankung.....	71
3.2.15	Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse.....	73
4	Diskussion	74
4.1	Diskussion der Methode	74
4.2	Diskussion des Studiendesign	75
4.3	Diskussion der Ergebnisse	77
4.4	Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren	82
5	Konklusion	92
6	Zusammenfassung.....	92
7	Literaturverzeichnis	95
8	Tabellenverzeichnis.....	115
9	Abkürzungsverzeichnung.....	116
10	Abbildungsverzeichnis	119
11	Dem Patienten ausgehändigte Materialien.....	119
11.1	Aufklärungsbogen/Einverständniserklärung	119
11.2	Fragebogen.....	122
11.3	PAR-Bogen	127
11.4	Verzeichnis der akademischen Lehrer	128
11.5	Danksagung	128

1 Einleitung

An der Spitze der Todesursachenstatistik in Deutschland stehen ebenso wie in allen übrigen Industriestaaten seit Jahren degenerative kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese haben nicht nur gravierende Einschränkungen für den betroffenen Patienten zur Folge sondern auch gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Auswirkungen. Die jährlich entstehenden direkten Kosten für Krankheiten des Kreislaufsystems, welche sich aus Ausgaben für ambulante und stationäre Versorgung, öffentliche und private Gesundheitsvorsorge, Pflege, Gesundheitsgüter und Verwaltung, Ausbildung und Forschung zusammensetzen, beliefen sich im Jahr 2002 auf 35,4 Milliarden Euro. Hier ist der Ressourcenverlust für die Gesellschaft durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod der betroffenen Personen noch nicht einbezogen (STATIST. BUNDESAMT 2004).

Die Parodontitis ist ebenfalls eine Erkrankung mit sehr hoher Prävalenz, ab dem 35. Lebensjahr erreicht diese fast 100% (LANGE 1984). Es ist seit langem bekannt, dass einige Bakterien der oralen Flora als Erreger der infektiösen Endokarditis in Betracht zu ziehen sind (FRANK ET AL. 1996). Dabei handelt es sich vor allem um Streptokokken (*S. viridans*), aber auch parodontopathogene Keime wie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aac*) (VAN WINKELHOFF & SLOTS 1999).

Zwischen der Arteriosklerose, der pathologischen Basis der koronaren Herzerkrankung, und der Parodontitis besteht möglicherweise ein Zusammenhang. Ihre Ätiologien sind komplex, und sie haben viele gemeinsame Risikofaktoren. Da bei Parodontitis- und Gingivitispatienten Bakteriämien bereits beim Zähneputzen beobachtet wurden, scheint eine Beeinflussung des Gefäßsystems und damit der Koronargefäße durch parodontopathogene Mikroorganismen grundsätzlich möglich zu sein. *Porphyromonas gingivalis* konnte sowohl in arteriosklerotischen Plaques als auch in Aortagewebe nachgewiesen werden (STELZEL ET AL. 2002). Inwieweit Bakteriämien, verursacht durch Zähneputzen oder Zahnbehandlungen, und durch Gingivitis oder Parodontitis marginalis hervorgerufene Immunreaktionen die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung unterstützen, ist noch nicht geklärt.

1.1 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose stellt einen morphologischen Systemkomplex von Veränderungen der Gefäßintima dar, bestehend aus einer örtlichen Ansammlung von Fett, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen sowie fibrösem Gewebe und Kalzium. Er ist mit einer Verdickung und Verhärtung der Arterienwand (HORNBOSTEL ET AL. 1992, STOBBE & BAUMANN 1996) verbunden. Die Arteriosklerose ist eine herdförmig beginnende, progressiv verlaufende Erkrankung der arteriellen Gefäßwände, der heute eine entzündliche Genese zugesprochen wird (ROSS 1986, ROSS 1993).

Eine klare Trennung der natürlichen Alterung der Arterien mit ebenfalls fortschreitendem Elastizitätsverlust der Gefäßwand von der Arteriosklerose ist schwierig (HORNBOSTEL ET AL. 1992). Beim Altern kommt es zu einer kontinuierlichen systematischen Zunahme der Intimadicke. Sie entsteht durch eine diffuse Ansammlung von glatten Muskelzellen und Bindegewebe. Zusätzlich nimmt die Akkumulation von Lipiden zu. Diese altersbezogene Intimaverdickung muß von der fokal diskret aufgeworfenen, fibrösen Plaque der Arteriosklerose unterschieden werden (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Als initiales Ereignis der Entstehung einer Arteriosklerose wird eine Verletzung des Endothels bzw. dessen Dysfunktion angenommen. Dabei kommt letzterer eine wichtige Rolle zu. Sie kann durch ein erhöhtes oder modifiziertes low-density Lipoprotein (LDL), freie Radikale durch Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, genetische Disposition, Homozysteinämie, Krankheitserreger wie Chlamydia pneumoniae oder Herpesviren ausgelöst werden (BERGFELD 2000). Durch Freisetzung von Chemotaktischen- und Adhäsionsmolekülen infolge der veränderten Endothelfunktion kommt es zu einer Erhöhung der Adhäsivität gegenüber Leukozyten und Thrombozyten sowie einer Steigerung der Permeabilität. Sie durchwandern das Endothel und sezernieren verstärkt Zytokine. Vor allem die Wachstumsfaktoren unter den Zytokinen, wie "platelet-derived growth factor" (PDGF), "fibroblast growth factor 2" (FGF 2) und "transforming growth factor β " (TGF β) führen zu einer Proliferation der glatten Muskelzellen. Daraufhin produzieren die Muskelzellen ebenfalls Zytokine und andere Entzündungsmediatoren, die sowohl eine weitere Freisetzung chemotaktischer Substanzen aus den Endothelzellen stimulieren, als auch zu einer forcierten Neubildung der bindegewebigen Matrix des Gefäßes führen. In

der Gefäßwand akkumulieren Makrophagen zunehmend Lipide, insbesondere LDL, welche aufgrund der erhöhten Permeabilität des Endothels eindringen konnten. Dadurch wandeln sich die Makrophagen zu sogenannten Schaumzellen um. Infolge des intrazellulären Abbaus des LDLs im Makrophagen entstehen Cholesterinkristalle, die schließlich die Zellwand der Phagen zerstören. Die dadurch zugrundegegangenen Makrophagen bilden den nekrotischen Kern einer arteriosklerotischen Läsion. Durch die Freisetzung von chemotaktischen Substanzen aus den Endothelzellen kommt es zu einer Adhäsion von Thrombozyten auf dem Gefäßendothel. Von ihnen sezernierte Entzündungsmediatoren führen zu einer Thrombozytenaggregation und über die Hemmung der Fibrinolyse zu einer Fibrinablagerung auf dem Endothel. Beide, sowohl die Fibrin- und Zellakkumulation als auch die Verdickung der Gefäßwand, haben eine Verengung des Gefäßlumens und damit einen verminderten Blutfluss zur Folge. Dadurch können Organbereiche, die von einem solchen Gefäß versorgt werden, ischämisch werden. Bei einer Ruptur der arteriosklerotischen Veränderung bildet sich häufig ein Thrombus, welcher fortgeschwemmt und an einer engeren Stelle einen vollständigen Gefäßverschluss verursachen kann (BERGFELD 2000, ROSS 1993, HORNBOSTEL ET AL. 1992).

Der Systemcharakter der Arteriosklerose bedingt eine hohe Koinzidenz des Befalles mehrerer Stromgebiete, wie die koronaren, zerebralen, viszeralen und peripheren Arterien. Allerdings sind differente Gefäße während verschiedener Lebensalter in unterschiedlichem Ausmaß betroffen (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Die wichtigste Manifestation der Arteriosklerose ist die koronare Herzkrankheit.

1.2 Die koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt eine stenosierende Veränderung des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer Arteriosklerose dar. Sie führt zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal (SCHETTLER & GRETEN 1998). Ischämische Herzkrankheit und Koronarinsuffizienz werden synonym benutzt. Klinisch kann die KHK sich auf verschiedene Art manifestieren. Die asymptomatischen Verlaufsformen sind die sogenannte stumme Myokardischämie, plötzlicher

Herztod, Herzinsuffizienz oder ein positiver Belastungstest. Als die typischen Verlaufsformen der KHK gelten stabiler und instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Reizleitungsstörungen (CLASSEN ET AL. 1994). Die früheste Beschreibung der Beschwerden einer schweren Angina pectoris ist im Ebers Papyrus 2600 Jahre vor Christus in Ägypten (BLEIFELD ET AL. 1990) zu finden. Im antiken Griechenland beschreibt HIPPOCRATES in seinen Aphorismen die Symptomatik der Angina pectoris und geht auch auf deren Entstehung ein (MAYO 1922). 1743 entdeckten MORGAGNI und andere die Koronar- und Myokardschäden (TOELLNER 1986). JENNER und PARRY (FRIEDBERG 1972) beschrieben im ausgehenden 18. Jahrhundert die Beziehung zwischen Schmerz und den Koronarerkrankungen. 1788 wird der Begriff "Angina pectoris" durch HEBERDEN mit einer Beschreibung des klinischen Bildes dieser Erkrankung zum ersten Mal erwähnt. FOTHERGILL (1776), PARRY (1799) und JENNER (1801) (Friedberg 1972) entdeckten den Zusammenhang zwischen Angina pectoris und den Stenosen und Verkalkungen der Koronararterien. BURNS stellt 1809 die Vermutung auf, dass die Schmerzen bei der Angina pectoris durch eine Ischämie des Myokards hervorgerufen werden (WILLIUS 1946). Im folgenden trugen die Arbeiten von SCARPA (1804) und LOBSTEIN (1833) viel zur makroskopischen sowie mikroskopischen Anatomie der Koronararteriosklerose bei (TOELLNER 1986). VIRCHOW untersuchte 1853 Blutgerinnsel, welche die Herzkranzgefäße obstruierten (TOELLNER 1986). Zu dieser Zeit begannen Forscher Gründe und Faktoren, welche die Arteriosklerose auslösen, zu suchen. 1843 bzw. 1846 entdeckten VOGEL (TOELLNER 1986) und ROKITANSKY Cholesterin in der atheromatösen Plaques (FRIEDBERG 1972). Daraufhin wurden viele Arbeiten veröffentlicht, die bekunden, dass der Fettstoffwechsel und daher auch die Ernährungsgewohnheiten bei dieser Erkrankung eine große Rolle spielt.

1929 entwickelte FORSSMANN im Selbstversuch die Methode der Herzkatheterisierung. Diese Idee griff COURNAND 1941 wieder auf und baute die Rechtsherzkatheterisierung zu einer klinisch anwendbaren Methode aus. ZIMMERMAN ET AL. führten 1950 die retrograde arterielle Linksherzkatheterisierung ein. Von 1959 bis 1962 entwickelte SONES UND SHIREY die Koronarangiographie durch einen Zugang über die Brachialarterie. 1967 erfolgte die erste Katheterisierung perkutan über die Femoralarterie durch

JUDKINS. Durch die Koronarangiographie war es nun möglich, Koronarschäden in vivo zu beurteilen. Seit Mitte der 1980er Jahre stehen Stents, Rotablation, Atherektomie und Laser zur Verfügung. Das Krankheitsbild der koronaren Arteriosklerose wird seitdem bis heute ständig weiter analysiert.

Eine umfassende Zusammenstellung der Risikofaktoren wurde erstmals während der Framingham-Studie entwickelt, um Gruppen mit erhöhtem KHK-Inzidenz zu charakterisieren (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

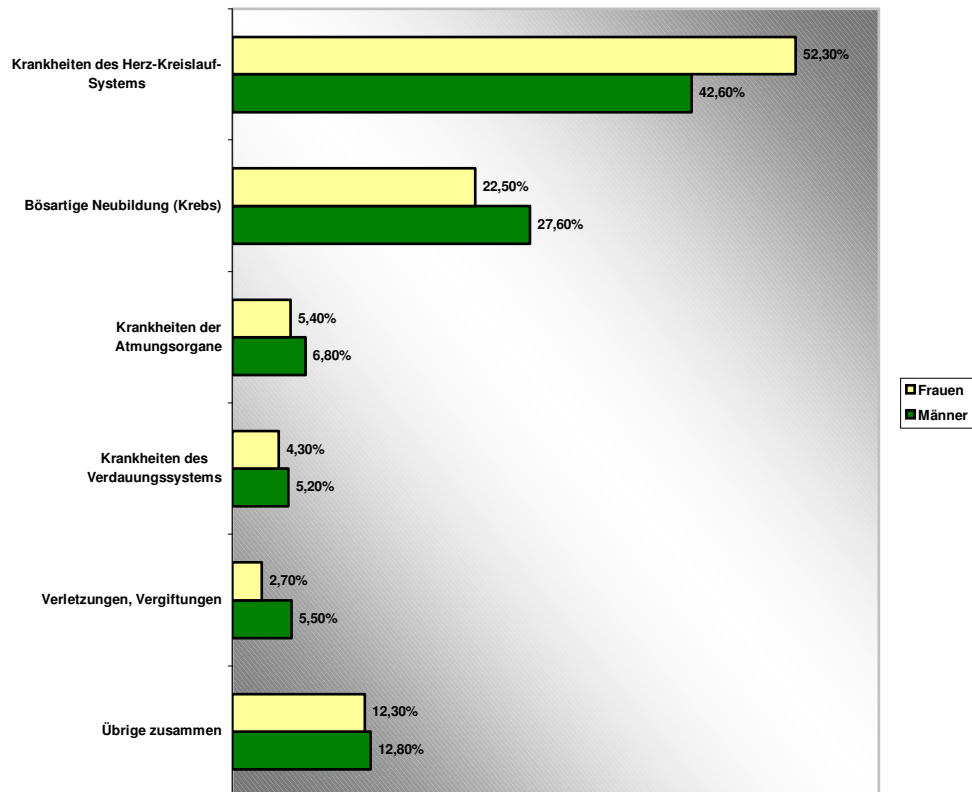


Abb. 1: Darstellung eines stark stenosierten Herzkranzgefäßes
(Quelle: o.V. 2001, www.uni-ulm.de)

1.2.1 Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahrzehnte zeigen deutlich, dass kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt darstellt (GROSS ET AL. 1996). Allein in der Bundesrepublik sind zwischen 1 und 1,5 Millionen Menschen an Koronarinsuffizienz erkrankt (SIMON & KLISCH 2001). Laut der Sterblichkeitsstatistik des Jahres 2005 ist sie die am häufigsten tödlich endende Erkrankung (Tab. 1).

Die Prävalenz wird für Männer mittleren Alters von der WHO mit 20%, die Inzidenz mit 1% pro Jahr angegeben (STOBBE & BAUMANN 1996). Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung unterliegt starken regionalen Schwankungen (GROSS ET AL. 1996).



Tab. 1: Todesursachen Statistik für 2005

Daten aus der Framingham-Studie zu Folge ist die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit bei fast 50% der Männer ein Myokardinfarkt, dagegen bei fast 48% der Frauen die Angina pectoris (FUSTER ET AL. 1996).

Die Mortalität an der koronaren Herzkrankheit hat seit Mitte der 60er Jahre in den Vereinigten Staaten abgenommen, zur Zeit sinkt sie um 3-4% pro Jahr (FUSTER ET AL. 1996, GROSS ET AL. 1996). Auch in der Bundesrepublik Deutschland sinken die Zahlen nach Angaben des STATISTISCHEN BUNDESAMTES (2006): Die Zahl der Todesfälle verringerte sich zwischen 1998 und 2005 infolge akutem Myokardinfarkt von 75.924 auf 61.056 und die durch die Folgen einer ischämischen Herzkrankheit von 178.715 auf 148.641. Dies verdeutlicht, dass die Möglichkeiten einer Differentialtherapie der koronaren Herzkrankheit ständig verbessert wurden. Daher sollte sowohl die konsequente Behandlung (Sekundärprävention) als auch die Ausschaltung vor allem der beeinflussbaren Risikofaktoren (Primärprävention) weiter forciert werden, um noch weniger Todesfälle zu erreichen.

1.2.2 Ätiologie der koronaren arteriosklerotischen Herzkrankheit

Die einer koronaren Herzkrankheit zugrunde liegende Ursache ist in der Hauptsache auf eine Arteriosklerose der Koronararterien und die sich als Folge davon entwickelnde Einschränkung der Blutversorgung des Myokards zu suchen. Zwar führen auch einige Stoffwechselkrankheiten bereits im Kindesalter zur Arteriosklerose, meist beansprucht ihre Entwicklung jedoch mehrere Jahrzehnte (CHAMBERLAIN & GALTON 1990).

Trotz der komplexen Pathogenese ließen sich anhand epidemiologischer Untersuchungen einzelne Parameter identifizieren, deren verstärkte oder verminderte Ausprägung das Arterioskleroserisiko erhöhen (CHAMBERLAIN & GALTON 1990). Einige Autoren (SCHETTLER & GRETEN 1998) nehmen eine Aufteilung in beeinflussbare und unbeeinflussbare Risikofaktoren vor. Diese sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Beeinflussbare Risikofaktoren	Unbeeinflussbare Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie	Männliches Geschlecht
Nikotinabusus (>10 Zigaretten täglich)	Alter
Diabetes mellitus (Nüchternzucker > 126 mg/dl)	Pos. Familienanamnese (Verwandte 1. Grades < 55 Jahren erkrankt)
Übergewicht	
Hypercholesterinämie (Lipoproteine u. Plasmalipide)	
Emotionale Belastung (Stress)	
Körperliche Inaktivität	
Erhöhtes Fibrinogen	

Tab. 2: Risikofaktoren zur Entstehung einer KHK

1.2.3 Pathogenese der Manifestation einer Arteriosklerose

Die Ausbildung einer arteriosklerotischen Läsion beinhaltet alle zellulären Komponenten einer inflammatorisch-fibroproliferativen Antwort auf eine Schädigung des Endothels (FUSTER ET AL. 1996).

Bei der Entstehung der verschiedenen Läsionen spielen die Besonderheiten der Arterienwand eine wichtige Rolle. Die Ausbildung einer arteriosklerotischen Läsion beruht u. a. auf der Funktion des Endotheliums und der Fähigkeit der glatten Muskelzellen in der Media und Intima, auf bestimmte Faktoren zu reagieren. Deshalb ist der Prozeß der Arteriosklerose kein degenerativer, sondern vielmehr ein aktiver Prozeß, welcher die Elemente der chronischen Entzündungsvorgänge und der Reparaturvorgänge in der Arterienwand beinhaltet (FUSTER ET AL. 1996).

Obwohl zahlreiche morphologische, biochemische und epidemiologische Untersuchungen durchgeführt wurden, ist die Pathogenese der Arteriosklerose bis heute nicht eindeutig nachvollziehbar (GROSS ET AL. 1996). Deshalb existiert keine einheitliche pathogenetische Kaskade. In Gang gesetzt wird die Arteriosklerose durch eine Vielzahl auslösender Mechanismen. Die pathogenetischen Prozesse selbst sind komplex und greifen vielfach ineinander (HORNBOSTEL ET AL. 1992).

In der formalen Pathogenese der Arteriosklerose spielen fünf Komponenten eine entscheidende Rolle: das Endothel, die glatten Muskelzellen (SMC) der Arterienwand, die Monozyten/Makrophagen, die Thrombozyten und die Lipoproteine des Plasmas (HORNBOSTEL ET AL. 1992).

Zwei Hypothesen wurden im 20. Jahrhundert zur Erklärung der Pathogenese der Arteriosklerose favorisiert: die Inkrustationshypothese von ROKITANSKY und die Lipidhypothese von VIRCHOW (FUSTER ET AL. 1992A, FUSTER ET AL. 1996). Die zentrale Aussage der ersten Hypothese ist, dass die Intimaverdickung aus Fibrinablagerungen mit nachfolgender Organisation durch Fibroblasten resultiert und eine Lipidakkumulation folgt. Die Lipidhypothese besagt, dass eine Lipidakkumulation in der Arterienwand durch verstärkte Lipidablagerungen aus dem Blut zustande kommt. GOLDSTEIN und BROWN stellten mit ihrer Entdeckung des LDL-Rezeptors in der Zellwand die Lipidhypothese in den 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts auf solide Daten (GOLDSTEIN & BROWN 1977). In der zur Zeit favorisierten "response-to-injury"-Hypothese (siehe Abb.

2) fasst ROSS beide Hypothesen zusammen (FUSTER ET AL. 1992A, FUSTER ET AL. 1996, ROSS 1986, ROSS 1993). So führen wiederholte oder ständige schädliche mechanische, chemische, immunologische oder toxische Reize, u.a. bedingt durch die oben genannten Risikofaktoren, zu einer Schädigung der endothelialen Auskleidung der Blutgefäße und zu einer Funktionsstörung des Endothels. Dabei kommt es zu einem Verlust der Freisetzung endothelialer dilatierender und antiproliferativer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin. An der daraus resultierenden Endothelläsion kommt es zunächst unter Mitwirkung von Adhäsions-Glykoproteinen zum Anhaften von Makrophagen und T-Lymphozyten. Diese wandern in die Intima ein und werden dort durch Akkumulation von Lipiden zu Schaumzellen, die zusammen mit T-Zellen und glatten Muskelzellen die **arteriosklerotische Frühläsion**, die sogenannten „**fatty streaks**“ bilden. Im Folgenden kommt es zu einer weiteren Zelleinwanderung, Proliferation und Veränderung der glatten Muskelzellen. Dabei bildet sich eine fibröse Matrix mit Kollagen und bestimmten Proteoglykanen, die **fibrös-fettige Plaque**, auch **Intermediärläsion** genannt. Beide Veränderungen können im gleichen Individuum und im selben Gefäß gleichzeitig vorkommen (siehe Abb.2).

Wie bereits erwähnt, führt die Endothelschädigung zu einer Regulationsstörung der koronaren Vasodilatation bzw. –konstriktion. So kontrahieren sich erkrankte Koronararterien bei körperlicher Belastung, anstatt sich wie normale Koronararterien zu dilatieren. Das führt zu einer Zunahme der Einengung. Als Ursache wird eine unzureichende Produktion bzw. vorzeitige Inaktivierung von Endothelium-derived relaxing factor (EDRF), ein Stickstoffmonoxid (NO), und einen erhöhten Plasma-Katecholaminspiegel angenommen (SIMON 2001). EDRF wird vom Endothel nach Stimulation verschiedener Aktivatoren freigesetzt. Dies führt durch Stimulation der löslichen Guanylatzyklase der glatten Muskelzelle mit konsekutiver c-GMP-Erhöhung zur Vasodilatation. Außerdem hemmt EDRF die Plättchenaggregation und -adhäsion und entfaltet zusammen mit Prostazyklin einen synergetischen Effekt (SIMON & KLISCH 2001). Zusätzlich hemmt EDRF die Expression von Adhäsionsmolekülen und dadurch die Adhäsion von Leukozyten. Schließlich unterdrückt NO die Proliferation glatter Muskelzellen (SIMON 2001).

Die Gefäßinnenwand ist nun von unregelmäßiger Oberfläche, was zu einer Thrombozytenanlagerung und –aktivierung mit Freisetzung von Thromboxan A₂ (TXA₂) und Serotonin führt. Wachstumsfaktoren, die aus Thrombozyten, Endothel, Makrophagen und glatten Muskelzellen freigesetzt werden, führen zu der Entstehung einer „**fibromuskulären Plaque**“, der **komplexen Läsion**. Darunter wird eine Ansammlung extrazellulären Cholesterols und anderer Lipide, von Bindegewebsfasern, vor allem Collagen, Glykoproteinen, Glykosaminoglycanen und glatten Muskelzellen, welche aus der Media einsprossen, verstanden. Sie stenosiert das Lumen des Gefäßes. Arteriosklerotische Gefäßabschnitte sind durch Entzündungs- und hyperproliferative Prozesse mit Lipidakkumulation charakterisiert, die dann schließlich makroskopisch als Plaque imponieren. Es wird kontrovers diskutiert, ob dieses Stadium der Arteriosklerose noch reversibel ist. Sicher hingegen ist, dass ihr Wachstum stagnieren kann.

Die fibröse Plaque besteht in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium der Erkrankung u.a. aus Lipoproteinen geringer Dichte (LDL), Thrombozytenaggregationen, Schaumzellen sowie aus glatten Muskelzellen der Media (SCHÄFER 1998). Offenbar haben Monozyten bzw. Makrophagen eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung der KHK. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Einlagerung von Calciumsalzen. In der Plaque entstehen Nekrosen, die zum Aufbrechen von Fissuren führen, an denen Thromben aus Thrombozyten und Fibrin entstehen.

Durch Intimaeinriß und ein Aufbrechen der fibromuskulären Plaque sowie konsekutive Unterblutung der Plaque mit Thrombosierung kann ein partieller (instabiler Angina pectoris) oder ein kompletter Koronarverschluß (Myokardinfarkt) entstehen.

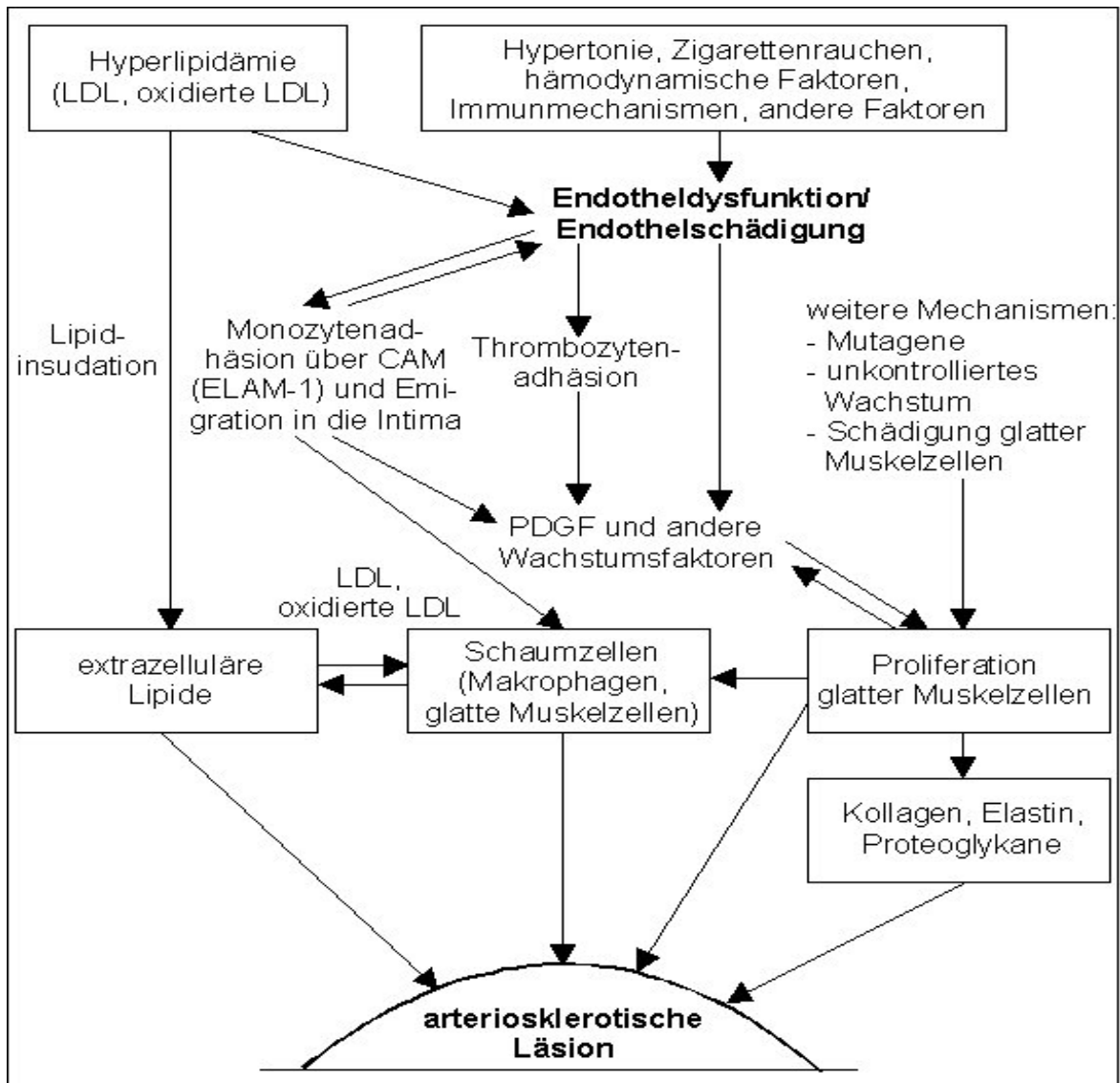


Abb. 2: Pathogenese der Arteriosklerose (response-to-injury-Hypothese) nach Ross et al. (1993)

1.2.4 Risikofaktoren

Laut Definition der WHO sind Risikofaktoren genetisch, endogen oder funktionell bedingte Eigenschaften oder Zustände, die für eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit der Merkmalsträger an KHK verantwortlich sind (WHO 2003).

Während der Framingham-Studie entstand das Konzept der Risikofaktoren. Es wurde entwickelt, um Gruppen mit einer erhöhten KHK-Inzidenz zu charakterisieren. Dabei steigt das Risiko einer solchen Erkrankung beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer dieser Faktoren an. Im Folgenden sollen diese näher betrachtet werden.

1.2.4.1 Fettstoffwechselstörung (Hyperlipidämie)

Die Hyperlipidämie beinhaltet die Hypercholesterinämie und die Hypertriglyzeridämie (ZINK 1990). Das Cholesterin ist maßgeblich an der Bildung von Plaque aus Lipiden beteiligt. Diese lagern sich an den Gefäßwänden an und lösen damit den Prozeß der Arteriosklerose aus.

Die Hypercholesterinämie ist als ein unabhängiger Risikofaktor anzusehen (EAS 1987). Bei einer Hypercholesterinämie ist eine erhöhte Inzidenz an frühzeitiger koronarer Herzkrankheit zu verzeichnen (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995, KANNEL ET AL. 1971). Die Framingham-Studie, die als erste eingehend diese Zusammenhänge untersuchte, konnte keine kritischen Werte eruieren, oberhalb derer eine steile Zunahme der Morbidität einsetzt (HORNBOSTEL ET AL. 1992). Trotzdem gibt es Empfehlungen zur Bewertung und Therapie von erhöhten Cholesterinwerten (ASSMANN 1990, ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995, EAS 1987, 1988).

Beim Vorliegen einer Hypercholesterinämie ist die biologische Halbwertszeit des LDLs im Plasma und in der Gefäßwand ganz erheblich verlängert. Infolge dessen kommt es zu einer verstärkten Retention der LDL mit Begünstigung der oxidativen Modifikation und anschließender Akkumulation in der Gefäßwand.

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist bereits im sehr frühen Stadium der Arteriosklerose die EDRF- vermittelte Relaxation der Gefäße abgeschwächt bzw. ganz aufgehoben (SIMON 2001).

Die Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studie stellte fest, daß die Reinfarktquote bei persistierender Hypercholesterinämie sehr hoch ist (HEROLD 1997). Bei einem LDL-Spiegel > 160 mg/dl hatten 50% der Untersuchten einen Reinfarkt in fünf Jahren, bei einem LDL-Spiegel > 190 mg/dl sogar 100 % innerhalb dieses Zeitraums (HEROLD 1997). KHK-Patienten, deren LDL-Cholesterin auf 120 mg/dl gesenkt werden konnte, weisen eine um 30% verringerte Infarkthäufigkeit und eine um 30% verringerte Mortalität auf (HEROLD 1997).

Der High-density-Lipoprotein (HDL)-Spiegel korreliert invers mit der Entwicklung einer frühzeitigen koronaren Herzkrankheit (ASSMANN & SCHULTE 1992, CLASSEN ET AL. 1994, ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995). Deshalb stellte in der Framingham-Studie ein niedriger HDL-Spiegel einen wichtigeren Lipidrisikofaktor als erhöhte Werte für Gesamtcholesterin oder LDL dar

(ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995, KANNEL ET AL. 1971). Wahrscheinlich hat das HDL einen schützenden Effekt auf das vaskuläre Endothel. Die Diagnose und Behandlung einer Fettstoffwechselstörung basiert nach Empfehlungen der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft (EAS) auf der Messung von Cholesterin, Triglyzeriden und HDL-Cholesterin im Serum und der Erfassung möglicher weiterer Risikofaktoren (EAS 1987, EAS 1988, ASSMANN 1990).

Ein niedriges HDL-Cholesterin (<35 mg/dl, Normbereich je nach Methode ca. 35-55 mg/dl) in Kombination mit einem hohen LDL-Cholesterin (>190 mg/dl, Normbereich ca. 0-190 mg/dl) ist als prognostisch ungünstig anzusehen und ist mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko korreliert. Triglyzeride scheinen ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bei Frauen und Männern zu sein, die niedrige HDL-Cholesterin Werte (<40 mg/dl bzw. <35 mg/dl) haben (ASSMANN & SCHULTE 1992, EAS 1987).

Mit einem Anstieg der Konzentration des (Gesamt-) Cholesterins im Blut, steigt auch das Herzinfarktrisiko. STAMLER ET AL. (1986) konnten bei Männern mit einem Cholesterinspiegel >245 mg/dl ein viermal höheres Risiko feststellen als bei Männern mit einem Blutspiegel <180 mg/dl. VLDL- (Very Low Density Lipoproteine) und LDL-Werte lassen sich durch körperlicher Aktivität und eine fettarme Ernährung vermindern. Gleichzeitig erhöht sich das schützende HDL. Eine Erhöhung des HDL-Spiegels um mehr als 5 mg/dl bei Männern oder mehr als 65 mg/dl bei Frauen geht, laut SCHANZENBÄCHER & KOCHSIEK (1994), mit einem eindeutig vermindertem Herzinfarktrisiko einher.

Bei einigen spezifischen Erkrankungen tritt Hypertriglyzeridämie mit einer frühzeitigen Arteriosklerose auf. In einzelnen Bevölkerungsstudien korrelieren Triglyzeridwerte allein mit einer koronaren Herzkrankheit (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Mehrere Studien belegen die Rolle des Lipoproteins(a) als einen weiteren unabhängigen Risikofaktor der Arteriosklerose (RHOADS ET AL. 1986, ROSENGREN ET AL. 1990). Die Höhe des Plasmaspiegels korreliert mit dem Risiko der koronaren Herzkrankheit (RHOADS ET AL. 1986). Der Apolipoproteinanteil des Lp(a) hat eine auffällige Homologie zum Plasminogen, was eine Beeinflussung des fibrinolytischen Systems durch hohe Lp(a)-spiegel über kompetitive Inhibition des Plasminogens nahelegt (CHAMBERLAIN & GALTON 1990). Lp(a) fördert die Blutgerinnung, indem es sich bei

Gefäßverletzungen an Fibrin bindet und mit Thrombozyten und LDL die Wunde verschließt. Aufgrund seiner großen Homologie zu Plasminogen kann es dieses von seiner Bindungsstelle an Fibrin und Endothelzellen verdrängen. Apo(a) kann nicht wie Plasminogen aktiviert werden, so dass es nicht zu einer Fibrinolyse kommen kann. Es ist wahrscheinlich das wichtigste Bindeglied zwischen Fettstoffwechsel und Gerinnungssystem bei Atherosklerose. Die Interaktionen von Lp(a) und Makrophagen führen ebenfalls zur Stimulation der Atherogenese. Es begünstigt die Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwände, beeinflusst die Blutgerinnung und fördert die Neigung zur Thrombosebildung. Durch seine genetische Determination bleibt die Lp(a) Konzentration - mit Ausnahme eines postmenopausalen Anstiegs bei Frauen - lebenslang konstant. Er kann weder durch diätische Maßnahmen noch durch den Einsatz von Lipidsenkern beeinflusst werden (CLASSEN ET AL. 1994).

1.2.4.2 Arterieller Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt einen dauerhaft erhöhten Blutdruck, dessen oberer Normbereich für Erwachsene bei Werten von 140/90 mm Hg liegt, dar. Die primäre (essentielle) Hypertonie, die in mehr als 90% der Fälle vorliegt (HEROLD 1997), lässt sich von der sekundären Hypertonie unterscheiden. Bei letzterer liegen die Ursachen im renalen (ca. 8%) oder endokrinen (<1%) Bereich bzw. werden durch eine Aortenistmusstenose (<1%) ausgelöst. Der auslösende Faktor der essentiellen Hypertonie ist unbekannt.

Etwa 9-20% der Bevölkerung leiden an einem erhöhten Blutdruck (SCHANZENBÄCHER & KOCHSIEK 1994). Bei 50% der Männer und 75% der Frauen mit koronarer Herzerkrankung ist er diagnostizierbar, 66% der Hypertoniker sterben an einer Linksherzinsuffizienz oder KHK.

Wie sich deutlich aus den Ergebnissen der Framingham-Studie entnehmen lässt, war die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit bei Männern mittleren Alters mit hypertonen Blutdruckwerten (>160/95 mmHg) fünf mal höher als bei normotensiven Männern (<140/90 mmHg, ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995). Studien an Tieren mit künstlich erzeugter Hypertonie zeigen eine Verstärkung experimentell erzeugter Arteriosklerose (FRIEDBERG 1972). Dennoch verdeutlicht das Auftreten der Hypertonie ohne KHK, dass die Blutdrucksteigerung nur einen zusätzlichen Faktor der Arteriosklerose und nicht

ihre primäre Ursache darstellt. Untersuchungen an Gefäßen von Hypertonikern zeigen eine Dysfunktion des NO-bildenden Systems mit der Folge einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes (SIMON 2001).

1.2.4.3 Rauchen

Bereits die Framingham-Studie lässt einen Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Vorliegen einer KHK deutlich werden. Damals wurde starken Rauchern eine bis zu dreimal höhere Erkrankungsquote mit häufigerer Todesfolge zugesprochen (FRIEDBERG 1972). Heute geht man von einem zweifach erhöhtem kardiovaskulären Risiko aus. Zusätzlich steigt das Risiko eines Rauchers, an einem plötzlichen Herztod zu sterben, um das vierfache.

Es wird angenommen, dass etwa 40% aller kardiovaskulären Todesfälle zu mindest durch Rauchen mit verursacht sind (MÜLLER 2001).

Beim Rauchen einer Zigarette belastet der Mensch seinen Körper mit über 4000 verschiedenen Chemikalien wie etwa Kohlenmonoxid, toxischen Substanzen wie oxidative Radikale, Kanzerogene wie Nitrosamine und psychoaktive Substanzen wie Nikotin (BERGFELD 2000). Am besten von diesen ist die Wirkung von Kohlenmonoxid und Nikotin untersucht worden. So erleichtert das Kohlenmonoxid durch eine Schädigung der Endothelschicht die Passage atherogener Lipoproteine in den Subendothelialraum. Zusätzlich führt es durch seine hohe Bindungsaffinität für Hämoglobin zu einer Verringerung der Sauerstofftransport-Kapazität des Blutes. Infolge dessen kann es zu einer Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff kommen, was Angina-pectoris-Beschwerden sowie Herzrhythmusstörungen hervorrufen kann (SCHÄFER ET AL. 2001). Nikotin stimuliert direkt die chromaffinen Zellen in Herz und Blutgefäßen, wobei Noradrenalin und Adrenalin freigesetzt werden, was den Sauerstoffbedarf des Körpers erhöht und die Alpha-rhythmogenität steigert (MÜLLER 2001). Die Katecholamine verursachen eine Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Inhalierter Zigarettenrauch führt außerdem zu einer Oxidation atherogener Lipoproteine (MÜLLER 2001).

Derzeit wird angegeben, dass 22% aller Bundesbürgerinnen und 37% aller Bundesbürger rauchen, was etwa einem Gesamtanteil von 33% an der Gesamtbevölkerung entspricht (SCHÄFER ET AL. 2001). Die höchste Rate findet sich dabei bei den 25-40-Jährigen. Selbst das Passiv-Rauchen ist

erwiesenermaßen gesundheitsschädlich. Dabei ist das KHK-Risiko durch Passiv-Rauchen wesentlich größer als bislang vermutet (KAWACHI ET AL. 1997, WHINCUP ET AL. 2004). Belegt wird dies durch neuere Ergebnisse aus der Nurses´Health Study, die auf den Daten von 32.046 Nichtraucherinnen basieren: Dabei wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren insgesamt 152 kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt. Es stellte sich heraus, dass Frauen, die bei der initial durchgeführten Fragebogenaktion lediglich ein passives Mitrauchen angegeben hatten, ein um 58% erhöhtes Infarktisiko gegenüber anderen Studienteilnehmerinnen aufwiesen. Es wird angenommen, dass eine kontinuierliche Rauchexposition das Infarktisiko sogar um 91 % erhöht (KAWACHI ET AL. 1997).

WHINCUP ET AL. (2004) stellten in einer Studie an 4729 Männern fest, dass Passivrauchen das KHK Risiko um 25 - 30 % ansteigen lässt.

1.2.4.4 Diabetes mellitus

Diabetes wird ätiologisch in zwei Kategorien unterteilt: insulinpflichtiger oder Diabetes Typ I und nichtinsulinpflichtiger oder Diabetes Typ II. Ursache des insulinpflichtigen Diabetes ist eine Zerstörung der Pankreas- β -Zellen. Infolge dessen kommt es zu einem schnellen Anstieg des Blutglykosespiegels, der nur durch exogene Insulinzufuhr vermindert werden kann. Diese Form kann sich in jedem Alter entwickeln, gewöhnlich manifestiert sie sich aber vor dem 20. Lebensjahr. Etwa 5 - 10% der Diabetiker weisen diesen Typ der Erkrankung auf (MÜLLER 2001).

Diabetes Typ II resultiert aus einer Kombination von Insulinresistenz der Zielzellen und einem Defekt der körpereigenen Insulinsekretion. Unter den Diabetikern haben etwa 85 - 90% einen nichtinsulinpflichtigen Diabetes. Die Prävalenz des Diabetes mellitus beträgt in den Industriestaaten ca. 8%, ab dem 70. Lebensjahr steigt sie auf 18 - 20% (MÜLLER 2001).

Bei diabetischen Patienten oder solchen mit familiärer Belastung an Diabetes, tritt die koronare Herzerkrankung häufiger und früher auf als bei Nichtdiabetikern (FRIEDBERG 1972). Das Risiko an einer KHK zu erkranken ist beim Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern um ein zwei- bis vierfaches erhöht (SIMON & KLISCH 2001).

Unter den Komplikationen bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus stehen Myokardinfarkte nach dem Nierenversagen an Platz zwei (CLASSEN ET AL. 1994).

Die Ursache wird auf Diabetes-assoziierte Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und auf die direkt schädigende Wirkung eines konstant erhöhten Blutglukosespiegels auf die Endothelzellen zurückgeführt. Bei gut eingestelltem Blutzucker ist ein deutlicher Rückgang der Gefäßkomplikationen zu beobachten (SIMON & KLISCH 2001).

1.2.4.5 Übergewicht

Als Übergewicht wird eine Überschreitung des zur Körpergröße passenden Normgewichts bezeichnet. Schon lange ist bekannt, dass Übergewicht der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung Vorschub leistet. Die Framingham-Untersuchung zeigte auf, dass ein erhöhter Blutdruck als Teilfaktor für eine doppelte Häufigkeit der Erkrankung an der ischämischen Herzkrankheit bei denjenigen Personen verantwortlich war, deren Gewicht um 30 % und mehr über der mittleren Norm lag (FRIEDBERG 1972). Bei Übergewichtigen ist die Letalität an KHK um 40% höher als bei Normgewichtigen. Auch für den Schlaganfall ist das Übergewicht als ein Risikofaktor zu werten. Auswirkungen auf den Blutdruck sind ebenfalls zu beobachten: Pro Kilogramm Gewichtsverlust sinkt der Blutdruck um 1-2 mmHg. Außerdem sind etwa 80% aller Diabetiker vom Typ II übergewichtig (MAISCH 2001).

Übergewicht ist besonders häufig mit einer Hypercholesterinämie verbunden und durch Überernährung hervorgerufen. Wie das Statistische Bundesamt mitteilt, hatten im Mai 2003 49% der erwachsenen Bevölkerung ab 18 Jahren Übergewicht. Insgesamt waren 58% der Männer und 41% der Frauen übergewichtig. Starkes Übergewicht lag bei 14% der Männer und bei 12% der Frauen vor (STAT. BUNDESAMT 2004).

1.2.4.6 Geschlecht

Etwa 5 bis 10% des männlichen Bevölkerungsanteils in der Bundesrepublik Deutschland leiden an einer koronaren Herzerkrankung, wobei das Verhältnis Männer : Frauen bei 4:1 liegt (CLASSEN ET AL. 1994). Zunächst wurde diese

Tatsache auf einen ungesunden Lebenswandel der Männer, u. a. durch erhöhten Zigarettenkonsum und vermehrtem Genuss fettreicher Nahrung, zurückgeführt. Vor einiger Zeit wurde festgestellt, dass Dehydroepiandrosteron, eine Vorstufe in der Androgensynthese, eine atherogene Wirkung hat. Östrogenen hingegen wird ein antiatherogener Effekt zugeschrieben. Deshalb sind Frauen prämenopausal durch endogene Östrogene geschützt, während sich eine frühe Menopause infolge eines Anstiegs des LDLs negativ auf die Atherogenese auswirkt. Zusätzlich ist die Plasma-HDL-Konzentration bei Frauen zeitlebens höher als bei Männern.

Ferner wurde ein günstiger Einfluß auf das Blutgerinnungssystem aufgezeigt. Dies geschieht durch eine Erhöhung der endogenen Fibrinolyse und Absenkung des Fibrinogens und der Plasmaviskosität. Studien mit postmenopausaler Östrogenmedikation wiesen einen günstigen Einfluß auf das Lipidprofil nach. Auch bei Männern zeigt der experimentelle Einsatz von Östrogenen antiarteriosklerotische Effekte. Das männliche Geschlecht ist als irreversibler Risikofaktor der Arteriosklerose zu betrachten (CLASSEN ET AL. 1994, ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Dennoch ist auch bei Frauen in den Industriestaaten die KHK die führende Todesursache. Infolge der Östrogen-Schutzfunktion erhöht sich bei Frauen das KHK-Risiko erst jenseits des 50. Lebensjahres und erreicht die gleiche Infarktinzidenz wie bei Männern erst nach dem 70. Lebensjahr (DEUTSCHE ÄRZTEZEITUNG VOM 02.11.1999). Die bekannten Risikofaktoren treffen auf Männer wie Frauen gleichermaßen zu, haben jedoch beim weiblichen Geschlecht eine ungleich massivere Wirkung. So entwickeln Frauen, die rauchen, ein viermal höheres Infarktrisiko als Nichtraucherinnen. Hypertonie oder Diabetes erhöhen das Infarktrisiko sogar um das vier- bis siebenfache (DEUTSCHE ÄRZTEZEITUNG VOM 02.11.1999).

Die Symptomatik des Infarktes ist unterschiedlich. So imponieren bei Männern als Leitsymptom in die Arme oder Beine ausstrahlende einengende Brustschmerzen. Frauen hingegen klagen vermehrt über Oberbauchbeschwerden, Übelkeit oder Erbrechen. Diese eigentlich unspezifischen Symptome werden fehlinterpretiert und oft nicht mit einem Infarkt in Zusammenhang gebracht, sodass 58 Prozent der in Österreich von 1985-1995 an Herz-Kreislauf-Krankheiten verstorbenen Menschen Frauen

waren. Sie sterben signifikant häufiger als Männer an einem Herzinfarkt (WIMMER-PUCHINGER 1995).

1.2.5 KHK und andere Risikofaktoren

Während der letzten Jahre wird über eine mögliche infektiöse Genese der Arteriosklerose wieder vermehrt diskutiert und geforscht. Bereits vor 100 Jahren wurde über einen Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Infektionen (FRONTHINGHAM 1911) spekuliert. Sir W. OSLER stellte bereits die These auf, dass Arteriosklerose selbst eine Infektion darstellt (GENCO ET AL. 1998). FABRICANT ET AL. (1978) infizierte keimfrei gezogene Hühner mit Herpesviren, die daraufhin arteriosklerotische Läsionen bildeten, die den menschlichen ähnelten.

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen KHK und dem Cytomegalivirus (CMV) näher untersucht. Es wurde festgestellt, dass CMV-Infektionen bei Immunsupprimierten Patienten gehäuft auftraten. Transplantierte Herzen immunsupprimierter Patienten wiesen weitaus mehr kardiovaskuläre Probleme auf, als die zuvor entnommenen eigenen Herzen. Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Restenosierung von Angioplastien und CMV. Es wurde eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit nach Angioplastien beobachten, wenn gleichzeitig eine CMV-Infektion austherapiert wurde (GENCO ET AL. 1998). Eine Beziehung zwischen Magengeschwüren und KHK wurde ebenfalls untersucht (DANESH ET AL. 1997). Das Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kann Magengeschwüre auslösen. DANESH ET AL. (1997) stellten in einer Untersuchung an 1122 Patienten fest, dass das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt bei Personen, die eine nachgewiesene chronische Infektion mit *H. pylori* aufwiesen, im Vergleich zum Nicht-Infizierten um den Faktor 2,3 erhöht ist. Unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten, dem sozioökonomischen Status, der Blut-Lipid-Konzentrationen und dem Übergewicht, ergibt sich ein um den Faktor 1,75 erhöhtes relatives Risiko. Dies legt einen nur mäßig ausgeprägten Zusammenhang nahe.

Chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*), ein intrazelluläres, gramnegatives Bakterium, welches sowohl Bronchitis als auch Pneumonien auslösen kann, wurde in seroepidemiologischen Studien ebenfalls mit KHK in Verbindung gebracht (SAIKKU ET AL. 1988). Die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung für

dieses Bakterium liegt bei 10-15%. Seroepidemiologische Studien wiesen eine höheren Prävalenz zirkulierender *C. pneumoniae* Antikörper oder Immunkomplexe bei Personen mit klinisch oder radiologisch nachweisbarer Arteriosklerose nach (SAIKKU ET AL. 1988). Die Präsenz dieses Bakteriums in arteriosklerotischer Plaque in Herzkranzgefäßen, der Karotis oder der Aorta konnte ebenfalls nachgewiesen werden (GRAYSTONE ET AL. 1995). Allerdings zeigen neuere Studien, dass eine Assoziation zwischen koronarer Herzkrankheit und einer Infektion mit *C. pneumoniae* nicht bestätigt werden kann (DANESH ET AL. 2000, WALD ET AL. 2000).

Während der letzten fünfzehn Jahre wird ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und der ischämischen Herzkrankheit näher untersucht. Als MATTILA ET AL. (1989) eine Studie vorstellte, bei der chronische Entzündungen in der Mundhöhle mit akutem Myokardinfarkt in Verbindung gebracht wurden, schien dieser Zusammenhang äußerst fraglich. MATTILA ET AL. überprüften diese Arbeitshypothese in einer Studie an 100 akuten Herzinfarktpatienten und 102 Kontrollpatienten. Im ersten Teil der als Fall-Kontroll-Studie angelegten Untersuchung wurde der Mundgesundheitszustand von 40 Männern im Alter von 50 oder weniger Jahren mit akutem Herzinfarkt dem einer, in Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe gegenübergestellt. Im zweiten Teil wurden neben 44 Männern auch 16 Frauen bis maximal 60 Jahren mit einbezogen. Der dabei verwendete Mundgesundheitsindex ("Total Dental Index") beinhaltet die parodontalen Taschentiefen, röntgenologisch diagnostizierte apikale Veränderungen und vertikale Knochendefekte sowie Perikoronitis. Ein zweiter Index ("Pantomographic Index") umfasst die röntgenologisch sichtbaren Veränderungen. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie aufgenommen. Es stellte sich heraus, dass dieser Index bei den Herzinfarktpatienten signifikant erhöht ist. Der Zusammenhang zwischen akutem Herzinfarkt und schlechtem Mundgesundheitszustand blieb auch bei Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren bestehen (MATTILA ET AL. 1989). MATTILA ET AL. (1993) untersuchten in einer Folgestudie an 32 dieser Patienten und 68 weiteren, die zu einer Koronarangiographie an ein Klinikum überwiesen wurden, den Zusammenhang zwischen dem Grad des Gefäßverschlusses und dem Mundgesundheitszustand. Sie verwendeten hier den Pantomographic Index.

Auch in dieser Querschnittsstudie erhoben sie weitere Risikofaktoren. Es wurden die Werte von Patienten mit einer koronaren Arteriosklerose, die 75-94% des Gefäßlumens verlegte, und Patienten mit einer Gefäßeinengung von bis zu 74%, verglichen. Es stellte sich heraus, dass für erstere Gruppe ein signifikant höherer Wert im Bezug auf Serumtriglyzerinwerte, Alter, Anzahl der früheren Herzinfarkte und dem Pantomographic Index zu verzeichnen war. Für Frauen ließ sich ein Zusammenhang zwischen Mundgesundheit und Schwere der Koronarstenose nicht nachweisen (MATTILA ET AL. 1993).

DESTEFANO ET AL. (1993) werteten Daten der "First National Health and Nutrition Examination Study" (NHANES) der US-Bevölkerung erneut aus. Dabei gelang es, über 90% der damaligen Studienpopulation über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 14 Jahren zu untersuchen. Nachdem sie Patienten mit KHK, Schlaganfall, kanzerösen Erkrankungen und unklarem Parodontalbefund zum Zeitpunkt der Baseline - Untersuchung von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen hatten, konnten die Daten von 9760 Personen analysiert werden. Als Index zur Erhebung der Mundgesundheit bedienten sie sich des Russell „Periodontal Index“ und des „Oral Hygiene Index“. Es wurde eine Aufteilung der Probanden in parodontal Gesunde, Patienten mit Gingivitis, Parodontitis (Taschentiefe größer/gleich 4mm) und Zahnlose vorgenommen. Zur Bestimmung der Inzidenz der KHK wurde die Mortalität bzw. die stationäre Behandlung infolge von ischämischen Herzerkrankungen erfragt. Das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, erhöhte sich beim Vorliegen einer Parodontitis um 25%. Das Vorliegen einer Gingivitis oder Karies beeinflusste es nicht. Dieser Zusammenhang war bei Männern im Alter zwischen 25 und 49 Jahren am ausgeprägtesten. Unter Einbeziehung aller bekannten Risikofaktoren als Kovariablen, hatten Männer mit einer Parodontitis ein 1,72 höheres Risiko, an einer Koronarerkrankung zu erkranken, als Männer ohne Parodontitis (DESTEFANO ET AL. 1993). HUJOEL ET AL. (2000) veröffentlichten eine weitere Auswertung der Daten der NHANES, bei der sie die Untersuchungen von DESTEFANO ET AL. (1993) mit einbezogen. Sie errechneten beim Vorliegen einer Parodontitis marginalis unter Berücksichtigung der bekannten koronaren Risikofaktoren lediglich ein um 14% erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung. Personen im

Alter zwischen 35 und 54 Jahren haben dabei ein höheres Risiko zu tragen (HUJOEL ET AL. 2000).

MATTILA ET AL. (2000) veröffentlichten eine weitere Fall-Kontroll-Studie mit 85 Patienten, bei denen anamnestisch ein Herzinfarkt aufgetreten oder mittels der Angiographie eine Koronarstenose mit mindestens 50% Gefäßlumeneinengung festgestellt worden war. Neben dem leicht veränderten Pantomographic Index wurde auch ein reiner parodontaler Index, der "Periodontal Sum Score", zur Parodontitisdiagnostik herangezogen. Als Kontrollgruppe dienten 46 Personen, die nach Alter, Geschlecht, sozialer Stellung und ethnischer Herkunft vergleichbar waren. Hier konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit und den erhobenen Mundgesundheitsindizes festgestellt werden. Als Grund vermuten die Autoren, dass bei dem Patientenalter von durchschnittlich 57 Jahren der Zusammenhang nicht nachzuweisen war (MATTILA ET AL. 2000).

Bei weiteren prospektiven Studien wurden die Daten von 1147 Männern über einen Zeitraum von 18 Jahren untersucht (BECK ET AL. 1996). Um das Vorliegen einer Parodontitis zu diagnostizieren, wurden die Sondierungstiefen und röntgenologisch die approximal vertikalen Knochenverluste gemessen. Der Zusammenhang zwischen steigendem Knochenverlust und dem Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung war deutlich. Unter Berücksichtigung von Hypertonie, Alter, BMI und Serumlipidwerten, erhöhte sich das Risiko für eine KHK beim Vorliegen einer parodontalen Erkrankung um 50%. Bei den tödlich verlaufenden koronaren Herzkrankheiten erhöhte es sich sogar auf 90%.

JANSSON ET AL. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen approximal marginalem Knochenverlust und dem Tod infolge einer KHK. Ihnen lagen Daten aus einer 1970/71 durchgeführten Untersuchung über 1393 Personen zur Mundgesundheit, zu koronaren Herzerkrankungen und zu den Rauchgewohnheiten vor. 1997 erfasste er die Todesursachen dieser Personen von 1970 bis 1996. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tod infolge einer KHK und dem marginalen Knochenverlust konnte bei Personen unter 45 Jahren festgestellt werden.

Tierexperimentelle Studien befassten sich ebenfalls mit diesem Thema. COLLINS ET AL. (1994) injizierten Hamstern den Erreger *P. gingivalis*. Sie beobachteten im Verlauf der nächsten Tage eine Erhöhung der Serumwerte für

Prostaglandin E2 (PG E2) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha). EBERSOLE ET AL. (1999) erzeugten an Affen eine Parodontitis. Daraufhin zeigte sich bei den Tieren eine signifikante Serumendotoxinwerterhöhung, der Fibrinogenwert sowie die Werte für das C-reaktive Protein und die Serumlipide waren ebenfalls erhöht. Die erhöhten Werte für C-reaktives Protein und weitere Entzündungsproteine, wie das Heptaglobin, wiesen EBERSOLE ET AL. (1997) bei parodontal erkrankten Menschen nach. LIU ET AL. (2000) beobachteten bei arterioskleroseanfälligen Mäusen nach subkutaner Injektion von *P. gingivalis* eine schnellere Atherombildung als bei nicht infizierten Mäusen. HERZBERG & MEYER (1998) veröffentlichten die Ergebnisse einer Studie an Kaninchen, denen ein gram-positiver Keim der supragingivalen Plaque (*S. sanguis*) injiziert wurde. Dies verursachte eine Aggregation von Thrombozyten, deren Folge Thrombenbildung und eventuell der vollständige Verschluss eines Gefäßes sein konnte. HERZBERG & MEYER (1996) stellten nach Streptokokkeninjektion Abnormitäten im EKG, eine verringerte Herzkontraktion sowie Blutdruckerhöhung fest.

Aus histologischen Untersuchungen weisen folgende Studien auf einen Zusammenhang der beiden Erkrankungen (ZAMBON ET AL. 1996, CHIU 1999, STELZEL ET AL. 2002) hin: ZAMBON ET AL. (1996) konnten in Atheromen bakterielle DNA nachweisen. Untersucht wurden mittels PCR acht Atherome, die durch Endarteriektomie bei mehreren Patienten gewonnen worden waren. In fünf wurden bakterielle DNA u.a. von *Aac*, *B. forsythus* und *P. gingivalis* gefunden. In einer von CHIU (1999) veröffentlichten Untersuchung fanden sich in 41% der untersuchten (n=33) menschliche Karotisatherome *P. gingivalis*. DORN ET AL. (1999) konnten in einer In-vitro-Untersuchung nachweisen, dass parodontalpathogene Keime (*P. intermedia*, *P.gingivalis*, *E. corrodens*) in glatte Muskelzellen und in Endothelzellen eindringen können.

1.3 Parodontitis

1999 verabschiedete die American Academy of Periodontology eine neue Klassifikation der Parodontalerkrankungen, die die Erkenntnisse sowohl der Pathogeneseforschung wie auch der Risikoanalyse der letzten 15 Jahre berücksichtigt. Diese Nomenklatur wurde von der Deutschen Gesellschaft für

Parodontologie (DGP) in Deutschland eingeführt. Danach ergibt sich folgende Klassifizierung der Parodontalerkrankungen (DGP 2002):

- I. gingivale Erkrankungen
- II. chronische Parodontitis
- III. aggressive Parodontitis
- IV. Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung
- V. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
- VI. Abszesse des Parodonts
- VII. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
- VIII. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände.

Für diese Arbeit ist vor allem die chronische Parodontitis von Interesse, da sie die am meisten vorkommende Parodontitisform ist (DGP 2002). Sie stellt eine Infektionserkrankung dar, die zur Entzündung des Zahnhalteapparates, progressivem Attachment- und Knochenverlust führt.

Gingivarezessionen und/oder Taschenbildung gehören zum Krankheitsbild. Diese Form kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei sie allerdings vor allem bei Erwachsenen zu diagnostizieren ist. Prävalenz und Schwere nehmen im Alter zu. Die bakterielle Plaque wird als ätiologischer Faktor angesehen, die Pathogenese ist durch die Wirtsreaktivität determiniert (DGP 2002). Die Mikroflora der Parodontitis wird zu 75% von gramnegativen Mikroorganismen (hier vor allem Stäbchen: Bacteroides-, Actinobacillus-, Capnocytophagenspezies und Fusobakterien) dominiert. Grampositive Mikroorganismen sind mit 25% (Streptococcus- und Actinomycesspezies) zu finden (FLORES-DE-JACOBY 1987).

Sie kann sich je nach Bakterienart, -dichte, -virulenz und dem Immunstatus des Wirtes aus einer Gingivitis entwickeln (MÜLLER 2001).

Die Progression der Erkrankung schreitet langsam voran und wird durch wiederholte Diagnostik festgestellt. Aktivitätsschübe können vorkommen (DGP 2002).

Klinische Parameter zur Diagnose einer Parodontitis sind in erster Linie die Inspektion der Gingiva, Messung der Sondierungstiefe, das Auftreten von Blutungen auf Sondieren, das Vorkommen harter und weicher Zahnbeläge, die

Zahnlockerung, der Furkationsbefall, der Attachmentverlust und röntgenologisch nachweisbarer Knochenverlust (JERVOE-STORM 2002).

Nach Ausmaß und Schwere wird die chronische Parodontitis wie folgt unterteilt:

a) Lokalisierte chronische Parodontitis

Weniger als 30% der Zahnflächen sind befallen

b) Generalisierte chronische Parodontitis

Mehr als 30% der Zahnflächen sind befallen. Es werden folgende Subgruppen unterschieden:

- Leichte Form : 1 - 2 mm klinischer Attachmentverlust
- Moderate Form: 3 - 4 mm klinischer Attachmentverlust
- Schwere Form: > 5 mm klinischer Attachmentverlust

1.3.1 Epidemiologie

Die Parodontitis zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. FLORES-DE-JACOBY ET AL. (1992) stellten fest, dass 80% der bundesdeutschen Bevölkerung parodontale Destruktionen aufweisen, die durch eine Verbesserung der Mundhygiene und mit Entfernung des supra- und subgingivalen Zahnsteins zu therapieren wären. Bei 10% der Untersuchten müsste eine komplexe parodontalchirurgische Therapie durchgeführt werden. Je nach Definition der Schwere der Erkrankung sind etwa 7-15% aller Erwachsenen betroffen (BECK ET AL. 1999). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der Parodontitis (BERGFELD 2000).

1.3.2 Ätiologie

In den letzten dreißig Jahren hat sich das Konzept über die Ätiologie und die Pathogenese marginaler Parodontiden stark verändert. In den frühen 70iger Jahren gab es ein einfaches Schema, das die Entstehung und den Verlauf der Parodontitis erklärte. Am Anfang steht die Ansammlung bakterieller Plaque supra- und subgingival. Dies führt zur Zahnsteinbildung, welche wiederum später die Bildung parodontaler Taschen verursacht. Die bakterielle Plaque und die Zahnfleischtaschen führen schließlich zum Verlust des Alveolarknochens. Als Faktoren, die zu diesem Prozeß beitragen und ihn beschleunigen, wurden folgende Punkte angesehen: 1. Okklusale Traumata, 2. überhängende

Füllungsränder, und schließlich 3. "marginal ridge discrepancies" (WILLIAMS 1998).

LÖE ET AL. (1965) stellten die unspezifische Plaquehypothese auf, nach der alle Bakterien auf der Zahnoberfläche pathogen sind. Die Immunabwehr übe gleichzeitig einen positiven Einfluß aus, da sie den Organismus vor diesen Bakterien schützt (WILLIAMS 1998). Dies führte zu der Annahme, dass Gingivitis sich immer in eine Parodontitis umwandelt, welche über Jahre kontinuierlich fortschreitet. Es entstand die Überzeugung, dass jeder Mensch irgendwann an dieser Erkrankung mehr oder weniger stark leidet. Als Hauptrisikofaktoren zur Entstehung einer Parodontitis wurden mangelhafte Mundhygiene und das Alter des Individuums angesehen (WILLIAMS 1998).

Diese Lehrmeinungen wurden in den letzten Jahren schrittweise modifiziert. Zunächst veröffentlichten LÖE ET AL. (1986) eine Studie an Teearbeitern in Sri Lanka, die während der letzten 15 Jahre hinsichtlich ihrer parodontalen Situation untersucht worden waren. Es wurde festgestellt, dass Gingivitis weiter verbreitet war, als angenommen. 11% der Untersuchten wiesen keine parodontalen Probleme außer einer Gingivitis auf. Dies war trotz vorhandenem starken Plaquebefalles sowie Zahnsteinbildung supra- und subgingival zu beobachten. Sie stellten die These auf, dass einige Individuen durch bestimmte, parodontale Probleme auslösende Organismen infiziert wurden oder dass die Immunabwehr der untersuchten Probanden besser funktionierte (LÖE ET AL. 1986). THEILADE ET AL. (1969) gingen bereits auf dieses Problem ein. Ihrer Meinung nach ist weniger die Zusammensetzung der bakteriellen Mikroflora für das lebenslange unproblematische Persistieren einer Gingivitis verantwortlich, sondern der Immunstatus des Wirtes. Die daraus abgeleitete opportunistische Plaquehypothese geht davon aus, dass pathogene Keime auch im gesunden Parodont vorhanden sind. Infolge einer Veränderung des Ökosystems des Wirtes durch exogene oder endogene Faktoren vermehren sich diese, und ihre Pathogenität steigt somit an. Schließlich können diese pathogenen Keime die Mikroflora dominieren (RENGGLI 2003).

GOODSON ET AL. (1982) stellten fest, dass die Genese einer Parodontitis von wiederkehrenden akuten Phasen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung kann aber auch ganz zum Stillstand kommen.

Während des letzten Jahrzehnts wurden einige exogene und endogene Faktoren identifiziert, die das Risiko für eine Parodontitiserkrankung erhöhen und auch den Behandlungserfolg negativ beeinflussen können (siehe Tab.3).

Angeborene Risikofaktoren	Erworbene Risikofaktoren
Geschlecht	Alter
Rasse	Schlechte Mundhygiene
Phagozytendysfunktion	Medikamente
Down-Syndrom	Rauchen
Papillon-Lefevre Syndrom	Stress
Ehlers-Danlos Syndrom	Diabetes mellitus
Congenitale Immundefekte	Erworbene Immundefekte
Genetische Disposition	Nahrungsdefizit

Tab. 3: Risikofaktoren der Parodontitis nach WILLIAMS (1998)

KEYES & JORDAN (1964) demonstrierten an Goldhamstern, dass Parodontitis von einem Individuum auf das andere übertragbar ist. Sie isolierten aus den Hamstern, welche eine Parodontitis marginalis aufwiesen, *Actinomyces viscosus* und zogen daraus den Schluß, dass Parodontitis eine übertragbare bakterielle Infektionskrankheit ist. Weitere Studien untersuchten nun den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen spezifischer Bakterien auf den Zähnen und Parodontitis. NEWMAN ET AL. (1976) gelang es bei Patienten mit juveniler Parodontitis bestimmte Bakterien aus Zahnfleischtaschen zu isolieren, die bei allen Untersuchten in hoher Zahl vorkamen. Sie beeinflussten die Erkrankung anscheinend positiv. Zahlreiche weitere Studien folgten. Heute ist bekannt, dass mehr als 500 verschiedene Arten von Bakterien in der Mundhöhle vorkommen (MOORE & MOORE 1994). Nur wenige davon sind für das Auftreten und das Fortschreiten einer Parodontitis verantwortlich. Die Zunahme dieser speziellen Mikroorganismen der Plaquematrix bei bestimmten Parodontalerkrankungen ist typisch (FLORES-DE-JACOBY 1987).

Bei jungen Menschen mit gesundem Parodont ist eine geringe Anzahl Bakterien zu finden. Diese setzen sich zu etwa 10^2 - 10^3 aus vornehmlich gram-positive Streptokokken und Actinomyces zusammen, lediglich 15% davon sind gramnegative Bakterien. Bei Gingivitis sind es 10^4 - 10^6 Bakterien. Der Prozentsatz von gramnegativen Bakterien ist dabei höher. Patienten mit einer adulten Parodontitis weisen 10^5 - 10^8 Organismen auf. Bei dieser Erkrankung

treten gehäuft *Aac*, *P. gingivalis*, *B. forsythus* und *T. denticola* (DARVEAU ET AL. 1997) auf.

Mit der Beteiligung des Immunsystems an dem Entstehen und der Progression einer Parodontitis beschäftigten sich zuerst IVANYI & LEHNER (1970). Sie untersuchten die Reaktion peripherer Blutlymphozyten auf Antigene der bakteriellen Plaque. Ein Jahr später wies GOLDHABER nach, dass die Knochenresorption bei infizierten Mäusen durch Prostaglandine verursacht wurde (GOLDHABER 1971, GOLDHABER ET AL. 1973). HORTON ET AL. (1972) stellten fest, dass Interleukin-1 β (IL-1 β) bei der Knochenresorption eine große Rolle spielt. LAVINE ET AL. (1976) fanden bei Patienten mit "Early onset-periodontitis" heraus, dass diese einen Defekt bei der Chemotaxis der Neutrophilen aufwiesen. Sogar nur bei geringer Störung der Phagozytenfunktion ließ sich eine Parodontitis nachweisen. Zur gleichen Zeit veröffentlichten PAGE & SCHROEDER (1976) eine Publikation, die näher auf die Rolle des Immunsystems bei der Parodontitis einging. Sie präsentierten ein Modell der zellulären Vorgänge während der Genese einer Parodontitis (siehe Pathogenese).

Durch dieses, während der letzten 30 Jahren gewonnene Wissen, ist das Modell der Parodontitis von 1970 stark modifiziert worden. Nicht jeder Mensch muß an Parodontitis erkranken, es gibt allerdings Menschen, die eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit aufweisen. Nicht aus jeder Gingivitis entsteht eine Parodontitis (WILLIAMS 1998). Die Progression der Parodontitis schreitet in Phasen des Attachmentverlustes voran, wobei für den Knochenabbau die Immunreaktion verantwortlich ist (WILLIAMS 1998). Bestimmte Bakterien verursachen eine Parodontitis (LOESCHE 1976).

1.3.3 Pathogenese der parodontalen Erkrankungen

Lindhe et al. (1998) unterteilen die Pathogenese der parodontalen Erkrankungen anhand klinischer und histopathologischer Charakteristika in fünf Stadien:

1. Histologisch gesunde oder normale Gingiva

Die histologisch gesunde Gingiva ist nur unter experimentellen Bedingungen durch absolute und lang andauernde Abwesenheit von mikrobieller Plaque mit dem daraus resultierenden vollständigen Fehlen von Entzündungszellen im

gingivalen Bindegewebe zu erzielen (Müller 2001). Die klinisch normale Gingiva dagegen enthält immer ein Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten (Abb. 3). Eine Expressierung von Adhäsionsmolekülen wie E-Selectin durch die Endothelien des gingivalen Gefäßkomplexes hat einen konstanten Strom neurophiler Granulozyten vom Plexus durch Bindegewebe und Saumepithel Richtung Sulkus zur Folge.

2. Initiale gingivale Läsion

Innerhalb von zwei bis vier Tagen entwickelt sich die initiale Läsion aus einer klinisch normalen Gingiva (Abb.3) durch Plaqueakkumulation. Dabei sind endogene Mediatoren für die initialen Vorgänge der Entzündung verantwortlich. Prostaglandine führen u. a. zu einer Vasodilatation, Leukotriene erhöhen die vaskuläre Permeabilität, stimulieren die Chemotaxis von polymorphkernigen Leukozyten (PMN) und induzieren deren lysosomale Degranulation. Beide entstehen als Metaboliten der Arachidonsäure im Zuge einer Gewebszerstörung. Durch die Ausschüttung vasoaktiver Stoffe wie Histamin oder Serotonin kommt es ebenfalls zu einer Auflockerung der interendothelialen Zellverbindungen zwischen den Endothelzellen und damit zu einer Zunahme der Permeabilität des Gefäßplexus unterhalb des Saumepithels, was sich im Auftreten von Sulkusflüssigkeit äußert. Anhand der Menge dieser Flüssigkeit lässt sich der Grad der Entzündung der Gingiva ermitteln. Sie ist ein entzündliches Exudat, welches Plasmaproteine enthält. Durch die gleichzeitige Dilatation der Gefäße und der vermehrten Durchblutung schwillt die Gingiva an.

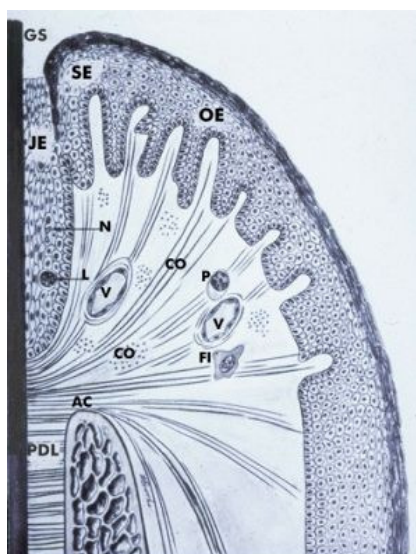


Abb. 3: Schematische Darstellung der klinisch gesunden Gingiva (Page & Schroeder 1976)

Legende:

- AC** : Alveolarknochenkamm
- PDL** : Desmodont
- FI** : Fibroblast
- SE** : orales Sulkusepithel
- GS** : gingivaler Sulkus
- V** : Blutgefäß
- JE** : Saumepithel
- L** : Lymphozyt
- OE** : orales Gingivaepithel
- P** : Plasmazelle

Die Zahl der Sulkusleukozyten steigt mit der Zunahme des Zahnbelagvolumens an. Es sind zu 90% neutophile, polymorphkernige Granulozyten, der Rest rundkernige Zellen. Ihr Strom in den Gingivasulkus erfolgt aufgrund spezifisch chemotaktischer Faktoren der Plaque, d. h. bakterieller Antigene, Bestandteile verletzter Zellen und zerfallener Leukozyten. Sie phagozytieren Bakterien und ihre Produkte, unterstützt durch Komplement und Antikörper (Opsonine). Bei bestimmten Allgemeinleiden wie Diabetes mellitus lassen sich Defekte der polymorphkernigen Granulozyten nachweisen. Bei Rauchern ist ihre Funktion stark eingeschränkt. Ihre Reaktion auf chemotaktische Stoffe, ihre Mobilität und Phagozytosefähigkeit ist teilweise oder ganz gestört.

Das Saumepithel nimmt neben seiner Barrierenfunktion auch sensorische und signalgebende Funktionen wahr. Das heißt, es exprimiert bei Anwesenheit von Bakterien Integrin ICAM-1, welches neutrophilen Granulozyten und einigen Lymphozyten die Adhäsion über einen bestimmten Leukozytenadhäsionsrezeptor ermöglicht. Es kommt zu einer Auswanderung der Granulozyten aus dem Gefäß. Die Aktivierung der Endothelzellen geschieht über abgespaltene Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien auf der Zahnoberfläche oder indirekt über die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1 (IL-1) und TNF-alpha, die von Makrophagen neben anderen freigesetzt werden (MÜLLER 2001). Im koronalen Anteil des Saumepithels lockert bzw. löst sich der Epithelansatz durch den serösen und leukozytären Ausstrom über dasselbe. Infolge der gleichzeitigen ödematösen Schwellung der Gingiva entsteht ein subgingivaler Raum, in den die supragingivale Plaque eindringen kann. Dort finden sich günstigere Verhältnisse für die Zunahme gramnegativer und anaerober Keime. Die grampositiven Bakterien wachsen im Sulkus entlang der Zahnfläche in Richtung des Saumepithels. Kokken schieben sich in einer Einzelschicht zwischen Saumepithelzellen und Zahnhartsubstanz und lösen so den Haftmechanismus auf. Die dabei abgelösten Zellen gleichen bereits Taschenepithelzellen. Zusätzlich kommt es zu einem Verlust des perivaskulären Kollagens.

3. Frühläsion

Nach weiteren zwei bis drei Wochen unbeeinflusster Plaqueakkumulation werden die Kokken im Sulkusbereich von Stäbchen, Filamenten und beweglichen Mikroorganismen überwachsen. Es zeigen sich einige

Kardinalsymptome der Entzündung wie Rötung und Schwellung des Gewebes. Ursache dafür sind die zunehmende Vaskularisierung und die gesteigerte Permeabilität der Gefäße mit verstärktem Austritt von Plasmaproteinen. Im Infiltrat des gingivalen Bindegewebes, welches direkt an das Saumepithel angrenzt, kommen vermehrt Abwehrzellen vor. Diese bestehen vornehmlich aus T-Lymphozyten, die 10 -15% des Volumens der freien Gingiva ausmachen, und aktivierten Makrophagen (MÜLLER 2001). Die gingivalen Kollagenfasern sind zu diesem Zeitpunkt bereits zu 60% zerstört (PAGE & SCHROEDER 1976). Durch die ständige Antigen diffusion akkumulieren immer mehr lymphoide Zellen unter dem bereits aufgelockerten Saumepithel und bewirken zytopathische Veränderungen an den Fibroblasten. Bedingt durch den im Sulkus austretenden Granulozytenstrom reißt das bereits aufgelockerte Saumepithel am Sulkusboden ein. Das Saumepithel proliferiert lateral ins Bindegewebe unter Ausbildung von epithelialen Reteleisten.

4. Etablierte Läsion

Nach einer unbestimmten Zeit entwickelt sich beim Erwachsenen durch weitere Plaqueakkumulation die etablierte Läsion oder chronische Gingivitis (Lindhe et al. 1998). Sie ist beim Einsetzen optimaler Mundhygiene noch vollständig reversibel - wie die beiden Phasen vor ihr -, und zeichnet sich durch die Ausbildung einer Gingivatasche aus. Diese entsteht durch einen intraepithelialen Riss mit anschließender Degeneration der Zellen des Saumepithels und Ausbildung einer gingivalen Tasche mit nachfolgender Proliferation von Bakterien in diesen subgingivalen Bereich. Gleichzeitig kommt es zu einer Auflösung der Verbindung zwischen dem Saumepithel und der Schmelzoberfläche. Das Taschenepithel selbst bildet sich durch Proliferation von Epithelleisten, die sich in das infiltrierte Bindegewebe erstrecken, Mikroulzerationen zwischen diesen Epithelleisten und den Resten des Saumepithels am Boden der Tasche.

Infolge der Proliferation der Bakterien etabliert sich eine subgingivale Mikroflora, deren Stoffwechselprodukte wiederum Einfluss auf das Bindegewebe nehmen. Es kommt zu einer Migration unterschiedlicher Populationen von Entzündungszellen in das Bindegewebe und in die Tasche. Gegen die Mikroorganismen bildet sich ein dichter Wall neutrophiler Granulozyten. Die vorherrschenden Zellpopulationen im Bindegewebe sind Makrophagen,

Lymphozyten und Plasmazellen. Eine Dominanz von B-Lymphozyten geht ohne Anzeichen von Knochenschwund einher.

Das gingivale Stützgewebe löst sich weiter auf, es existiert fast nicht mehr.

Diese Phase ist weitverbreitet. Sie ist fast bei jedem Erwachsenen zu finden und kann jahrelang bestehen bleiben (siehe Abb. 4). Die Immunantwort steht in einem ausgeglichenen Verhältnis zur bakteriellen Herausforderung (MÜLLER 2001).

5. Fortgeschrittene Läsion (Parodontitis)

Aus der etablierten Läsion (siehe Abb. 4) kann sich nach einer unbestimmten Dauer eine fortgeschrittene Läsion (**Parodontitis**) entwickeln. In diesem Stadium kommt es selbst bei optimaler Mundhygiene nicht mehr zu einer restitutio ad integrum. Die entzündlichen Destruktionsprozesse verlaufen nicht gleichmäßig, vielmehr lösen sich Perioden der Exazerbation mit Phasen der Stagnation ab. Die Merkmale der etablierten Läsion persistieren (MÜLLER 2001). Durch die subgingival angesiedelten Bakterien kommt es zu einem Zusammenbruch der spezifischen und unspezifischen Körperabwehrmechanismen.

Infolge der Zunahme von *B. forsythus*, *C. rectus* und *S. noxia* kommt es zu einem initialen Attachmentverlust. Phasen mit klinisch auffälligem Attachmentverlust sind nur von kurzer Dauer und selten zu beobachten.

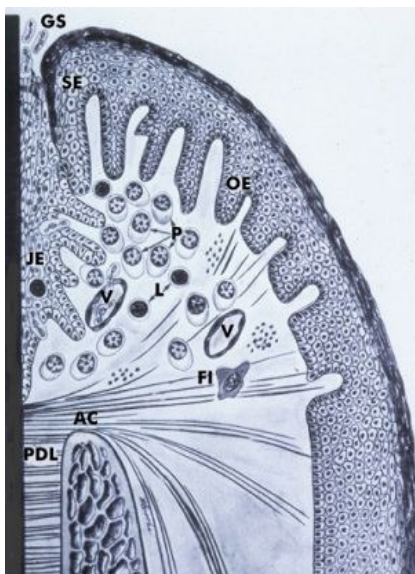


Abb. 4: Schematische Darstellung einer chronisch entzündeten Gingiva (Page & Schroeder 1976)

Legende:

- AC** : Alveolarknochenkamm
- FI** : Fibroblast
- GS** : gingivaler Sulkus
- JE** : Saumepithel
- L** : Lymphozyt
- OE** : orales Gingivaepithel
- P** : Plasmazelle
- PDL** : Desmodont
- SE** : orales Sulkusepithel
- V** : Blutgefäß

Kommt es zu einer weiteren Progression der Plaquefront über die Schmelz-Zement-Grenze hinaus, entsteht eine marginale Parodontitis. Während dieses

Stadiums sind alle Strukturen des Parodonts betroffen. Die subgingivale Plaqueflora etabliert sich definitiv. Das Taschenepithel bildet sich weiter aus. Die Reste des Saumepithels proliferieren auf der mit degenerierten Fasern des supraalveolären Faserapparates bedeckten Zementoberfläche nach apikal. Im Bereich der Tasche kommt es zu einer Penetration des pathologisch veränderten Wurzelzements durch Resorptionslakunen von Bakterien.

Infolge des Einflusses von LPS, proinflammatorischen Zytokinen und Mediatoren wie IL-1, TNF-alpha u. a. kommt es bei den Saumepithelzellen, Fibroblasten und vaskulären Endothelzellen zu genetisch festgelegten, degenerativen Prozessen. Es werden Gewebskollagenasen gebildet. Fibroblasten produzieren unter dem Einfluss von LPS selbst IL-1 β . Eine wichtige Rolle spielen Monozyten und Makrophagen. Die LPS gramnegativer Bakterien führen zur vermehrten Produktion und Sekretion von Prostaglandinen, Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen (MMP) durch die Makrophagen. TNF-alpha und IL-1 β binden an Fibroblasten, was diese zu einer Produktion von MMP und PGE2 anregt. Ersteres führt zum Abbau der extrazellulären Matrix der Gingiva und des Desmodonts. Letzteres aktiviert Osteoklasten, die mit der Resorption des Knochens beginnen, unterstützt durch IL-1 β und TNF-alpha. Das Knochenmark wird in fibröses Bindegewebe umgewandelt. Vermutlich können aktivierte Monozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und neutrophile Granulozyten den Knochenabbau auch direkt über verschiedene Enzyme wie Metallproteine, Lysozyme, Kollagenasen usw. stimulieren (MÜLLER 2001). Interleukine haben aber auch einen Effekt auf die parodontalen Ligamentzellen. Sie beteiligen sich im gesunden Organismus am Knochenaufbau, bei Anwesenheit von IL-1 β stellen sie diese Tätigkeit jedoch ein. Je mehr IL-1 von den Zellen des Immunsystems produziert und sezerniert werden, um so schneller und gravierender verläuft die Progredienz einer Parodontitis (MÜLLER 2001).

Zusätzlich gibt es genetische Unterschiede in der Produktion von IL-1 β . Bei gleich starkem Entzündungsreiz bilden ca. 30% der Bevölkerung etwa viermal so viel IL-1 β wie die übrigen 70%. Diese Interleukin-High-Responder haben daher auch ein erhöhtes Risiko für progrediente Parodontiden und Zahnverlust zu tragen. Bei einer Kombination von Rauchen und diesem positiven Genotyp erhöht sich das Risiko einer rasch progredienten Parodontitis um das ca. 7,7

fache und ist für etwa 86% der Parodontitisfälle verantwortlich (McGUIRE & NUNN 1999). Es bildet sich eine parodontale Tasche aus, in deren Bereich es zu einem weiteren Kollagenverlust kommt. Gleichzeitig ist in den weiter entfernten Bereichen eine Fibrose zu beobachten. Anschließend kommt es zu einem in der Regel nach apikal gerichteten und lateral begrenzten, progredienten Verlust von Teilen des Zahnhalteapparates, d. h. den Verlust der Anheftung des supraalveolären Faserapparates und des Abbaus des alveolären Stützknochens.

Trotz der lokalen Manifestation der marginalen Parodontitis, wirkt sie sich auch auf den Gesamtorganismus aus. Sie entwickelt sich nur, wenn der Organismus nicht in der Lage ist, mit Hilfe der neutrophilen Leukozyten, Antikörpern und Komplementen eine Exposition des Bindegewebes mit Bakterien der Plaque, ihrer Stoffwechselprodukte und vor allem LPS zu verhindern. Gelingt es, kommt es nur zur Ausbildung einer leichten Form dieser Erkrankung ohne Zahnverlust. Werden Makrophagen und Lymphozyten zu stark aktiviert, kommt es zu destruktiven Prozessen. Einige Individuen reagieren auf das Vorhandensein einer dentogingivalen Plaque sogleich mit der Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten im betroffenen Gewebe. Dort herrscht eine hohe Konzentration von PGE₂. Bedingt ist dies durch einen möglicherweise hyperaktiven Makrophagentyp, der entweder überwiegend genetisch determiniert ist oder durch Rauchen, Stress oder Fehlernährung beeinflusst wird. Dabei bildet sich relativ schnell aus einer etablierten eine fortgeschrittene Läsion (MÜLLER 2001).

1.3.4 Risikofaktoren

Lediglich 20% der klinischen Variabilität entzündlicher Parodontalerkrankungen lassen sich auf spezifische Parodontalpathogene zurückführen (MÜLLER 2001). Inflammatorische und immunologische Reaktionen und Bindegewebs- und Knochenmetabolismus werden durch erworbene und verhaltensbedingte Risikofaktoren beeinflusst. Die folgende Parameter begünstigen die Entstehung und Entwicklung einer Parodontitis.

1.3.4.1 Plaque und Mundhygiene

LÖE ET AL. wiesen 1965 in Studien nach, dass bei Gingivitis der bakterielle Zahnbelag als auslösender Faktor für die Entzündungsreaktion angesehen werden muss. Es folgten weitere klinische Studien, die die Beseitigung und Verminderung der Plaque als Behandlungsprinzip sowohl der Gingivitis als auch der Parodontitis belegen (SUOMI ET AL. 1971). Deshalb wurden die entzündlichen Parodontopathien lange als Resultat einer unspezifischen Infektion angesehen, d. h. dass allein die Quantität der Plaque per se die Entzündung des Parodonts verursacht. Dies würde bedeuten, dass jedes im Sulkus vorkommende Bakterium durch bestimmte Pathogenitätsfaktoren eine Parodontitis auslösen könnte. Diese als unspezifische Plaquehypothese bekannte Feststellung wurde 1976 durch LOESCHE erweitert. Er entdeckte, dass spezifische Bakterienarten mit bestimmten Formen der entzündlichen Parodontopathien vergesellschaftet sind, es sich also um eine spezifische Infektion handelt (spezifische Plaquehypothese). Parodontopathogene Markerkeime wie *Aac*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* und *T. denticola* sind als primäre Ursache der Parodontitis anzusehen. Die Qualität und die Quantität der Plaque sind folglich gemeinsam ausschlaggebend.

Die Plaque und die daraus resultierende Immunabwehrreaktion ist eine der wichtigsten Kausalfaktoren für den Attachmentverlust. Eine gute und effektive Mundhygiene ist der wichtigste Schritt zum Erreichen der Stagnation bzw. Ausheilung einer Parodontitis und deren beste Vorbeugung.

1.3.4.2 Alter

Unter dem Begriff Altern wird die Abnahme der Fähigkeit verstanden, sich an Umweltveränderungen und –belastungen anzupassen. Als Ursache hierfür wird unter anderem eine verminderte zelluläre Funktion gesehen (BERGFELD 2000). Es ist seit langem bekannt, dass die Prävalenz der Parodontitis mit zunehmendem Alter ansteigt (PLAGMANN 1997). Allerdings ist noch unklar, ob dies das Ergebnis über die Jahre angesammelter parodontaler Probleme ist, oder ob bei älteren Menschen die Empfänglichkeit für diese Erkrankung wächst. BECK ET AL. (1990) stellten die These auf, dass die Schwere parodontaler Erkrankungen vom Alter des Wirts beeinflusst wird. Diese Äußerung wird von einer neueren Studie an Gingivafibroblasten bestätigt. Es zeigte sich, dass ältere Fibroblasten im Vergleich zu jungen Zellen bei Stimulation durch LPS

oder mechanischen Stress verstärkt PGE₂, IL-1 β , IL-6 und Plasminogen-Aktivator sezernieren. Dies deutet daraufhin, dass das Alter dieser Fibroblasten ein wichtiger Faktor für die Schwere einer parodontalen Erkrankung darstellen könnte. Gleichzeitig ist die Wundheilung verlangsamt (PLAGMANN 1997). Außerdem wirkt sich durch Sauerstoffradikale geschädigtes Fibronectin, wie es im Alter häufig vorkommt, negativ auf den Knochenaufbau aus (BERGFELD 2000). Andere Studien verdeutlichen, dass die Prävalenz der Parodontitis bei Älteren altersassoziiert betrachtet werden muss (BECK ET AL. 1990). Eine Studie bei der 14690 Amerikaner im Alter von 15 bis 74 Jahren untersucht wurden, zeigt, dass 95% von ihnen bei guter Mundhygiene altersunabhängig Parodontitis frei waren (ABDELLATIF & BURT 1987). Laut diesen Autoren ist die Mundhygiene ein wesentlich entscheidenderer Faktor hinsichtlich der Entstehung einer Parodontitis als das Alter. Eine Untersuchung von VAN DER VELDEN (1991) verdeutlicht, dass Parodontitis häufig mit Attachmentverlust bereits während der Jugend oder bei mittel alten Menschen entsteht und nicht bei den Alten. Die Beobachtung von BOYLE ET AL. (1973), der einen nicht entzündlich bedingten Rückzug des Limbus alveolaris von 0,17 mm pro Jahrzehnt feststellte, zeigt, dass ein geringer Attachmentverlust beim Älterwerden gegeben ist. Allerdings ist die genannte Zahl von Studie zu Studie verschieden und nicht ausschlaggebend. Letztlich kann jedoch der Einfluss des Lebensalters auf das Fortschreiten der Parodontitis als unerheblich betrachtet werden (PLAGMANN 1997).

1.3.4.3 Geschlecht

Trotz widersprüchlicher Literatur (GRANT ET AL. 1979, GUPTA 1964), scheint das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen Geschlecht mehr Gingivitis bzw. Parodontitis aufzuweisen (PLAGMANN 1997). Allerdings ist auch bei Mädchen und Frauen ein verstärkter Befall in bestimmten Lebensphasen zu finden. SHEIHAM (1969) wies einen stärkeren Befall bei Mädchen zwischen 15 und 19 Jahren und 25 bis 29 Jahre alten Frauen nach. Auch Frauen im Alter zwischen 65 - 74 Jahren zeigen stärker ausgeprägte parodontale Destruktionen als Männer. Bei Frauen kommt es während hormoneller Umstellungsphasen, wie Pubertät, Schwangerschaft oder Klimakterium, zu Veränderungen des

Parodonts und damit zu einer ausgeprägteren Reaktion auf mikrobielle Plaqueakkumulation (BERGFELD 2000).

Es liegen aber durchgehend weit höhere Parodontitis-Prävalenzdaten für Jungen und Männer vor (GRANT ET AL. 1979). Dabei lässt sich das Auftreten parodontaler Destruktionen bei Männern im 35. und Frauen im 45. Lebensjahr beobachten. Die fortgeschrittenen Stadien sind bei Männern mit 55 Jahren und Frauen mit ca. 70 Jahren zu finden (SPOLSKY 1984).

Der geringere Befall des weiblichen Geschlechts wird auf eine sorgfältigere Mundhygiene zurückgeführt (KADEN 1980).

Es existieren allerdings auch einige Quellen, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen konnten (GUPTA 1964, HANSEN & JOHANSEN 1977).

1.3.4.4 Rauchen

Bereits 1823 weist HUFELAND daraufhin, dass "Tabakrauchen die Zähne verdirbt" (TOELLNER 1986). Heute ist sicher, dass Rauchen nicht nur systemische Auswirkungen zeigt, sondern ebenfalls in der Mundhöhle zu Veränderungen führt. Es erhöht das Mundkrebsrisiko. Karies und Parodontalerkrankungen, Zahnverlust sowie Zahnlosigkeit werden bei Rauchern öfter diagnostiziert (BERGFELD 2000).

ZAMBON ET AL. (1996) konnten in einer groß angelegten Studie an über 1400 Menschen im Alter zwischen 25 und 74 Jahren zeigen, dass Gelegenheitsraucher ein bis zu zweimal höheres Erkrankungsrisiko aufweisen als Nichtraucher. Starke Raucher haben sogar ein siebenfaches Risiko (GROSSI ET AL. 1994, 1995). Laut neueren Untersuchungen haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein 2 - 14-fach erhöhtes Risiko an Zahnfleischentzündungen zu leiden. Das Risiko an einer Zahnbettterkrankung zu erkranken ist um den Faktor 2,5 bis 6 erhöht. Eine Metaanalyse über alle Studien, die sich mit der Erhöhung des Risikofaktors auseinandergesetzt haben, ergab ein um 2,82fach erhöhtes Risiko für Raucher, an Parodontitis zu erkranken (PAPAPANOU 1996).

Nikotingenuss ist eng mit der Schwere der Parodontitis, Quantität der fehlenden Zähne sowie Wiederauftreten und Persistenz der Erkrankung korreliert, da Raucher auf Parodontitistherapien wesentlich schlechter ansprechen (MAGNUSSON & WALER 1996, MARTINEZ-CANUT ET AL. 1995).

Dass Raucher von Parodontitis stärker betroffen sind, erklären verschiedene Ansätze. So fanden GROSSI ET AL. (1996) nach mechanischer Wurzelglättung längeres Persistieren der parodontal pathogenen Keime *B. forsythus* und *P. gingivalis* bei Rauchern als bei Gesunden. Es scheint, dass Rauchen und Tabak-Produkte generell die subgingivale Ökologie modifizieren und zwar in der Form, dass parodontopathogene Bakterien sich besser vermehren können als andere (SHILOAH ET AL. 2000). Die Studie von ZAMBON ET AL. (1996) zeigt, dass Raucher einen bis zu 300% höheren Anteil an subgingivalen parodontal pathogenen Keimen aufweisen. Es konnte sogar bei einigen dieser parodontopathogenen Keime eine Korrelation zwischen ihrer Anzahl und der Häufigkeit des Zigarettengenusses am Tag festgestellt werden.

Es kommt erschwerend hinzu, dass Raucher eine verminderte Immunabwehr besitzen. Phagozytose wie auch Chemotaxis der oralen und peripheren PMNs sind signifikant verringert. Der Level an Serum IgG2, das normalerweise die Antikörper gegen Antigene von *Aac* und *P. gingivalis* bereitstellt, ist ebenfalls vermindert (MACFARLANE ET AL. 1996). Ebenso kommen Speichelantikörper IgA und Serumantikörper IgM weniger vor. Zusätzlich weisen die T-Supressorzellen Veränderungen auf (NOACK 2002). Selbst Passivrauchen führt bereits nach einer Stunde zu ersten Anzeichen einer Immuninkompetenz (NOACK 2002).

Tabak enthält zytotoxische Substanzen wie Nikotin und Cotinine, letztere sind bei Rauchern sowohl im Speichel, im Sulkusfluid, im Serum, im Urin als auch auf der Wurzeloberfläche zu finden. Die Anwesenheit dieser Substanz auf der Wurzeloberfläche führt zu einer schlechteren Wundheilung und einer veränderten Immunantwort (BERGFELD 2000). Die Anwesenheit von Nikotin verändert das Attachment der Fibroblasten auf der Wurzeloberfläche (GROSSI ET AL. 1994).

Zigarettenrauch hat einen vasokonstriktiven Effekt, das heißt, die Durchblutung der gingivalen Blutgefäße ist vermindert. Infolgedessen lässt sich im parodontalen Gewebe eine chronische Hypoxie beobachten (GROSSI ET AL. 1996).

Zahnverlust bei Rauchern ist in 40 - 80% der Fälle zumindestens durch einen regelmäßigen Tabakkonsum mitverursacht. Mehr als die Hälfte der Parodontiden in den Altersklassen bis etwa 45 Jahren lassen sich auf Tabakkonsum zurückführen und wären damit vermeidbar gewesen.

Letztlich ist der genaue Mechanismus der Einflussnahme des Rauchens auf das parodontale Gewebe nicht genau geklärt.

1.3.4.5 Diabetes mellitus

Bereits 1934 beschreibt HIRSCHFELD die orale Manifestation der Diabetes mit Knochenabbau und Taschenbildung.

Basierend auf epidemiologischen Studien sind sowohl insulinpflichtiger als auch nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus signifikante Risikofaktoren zur Entstehung einer Parodontitis (NELSON ET AL. 1990, OLIVER & TERVONEN 1993). Untersuchungen an den Pima-Indianern in Arizona, welche die höchste Prävalenz an nichtinsulinpflichtigem Diabetes aufweisen, zeigten, dass die Inzidenz der Parodontitis bei Diabetikern dreimal höher liegt als bei Nichtdiabetikern (NELSON ET AL. 1990). Longitudinal- (NELSON ET AL. 1990, EMRICH ET AL. 1991) wie auch Querschnittsstudien (KNOWLER ET AL. 1978, SHLOSSMAN ET AL. 1990) kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Diabetes mellitus zur Entstehung einer Parodontitis beitragen kann, unabhängig von den anderen parodontopathogenen Risikofaktoren.

Patienten mit eingestelltem Diabetes haben allerdings die gleiche Wahrscheinlichkeit, an Parodontitis zu erkranken wie Nichtdiabetiker (PAGE & BECK 1997). Bei nicht gut eingestellten Diabetikern findet sich ein höherer Level an β -Glucuronidase in der Sulkusflüssigkeit. β -Glucuronidase ist ein lysozymales Enzym, das bei der Degranulation von Neutrophilen während des Entzündungsprozesses freigesetzt wird. LAMSTER ET AL. (1996) berichten, dass ein erhöhter β -Glucuronidase-Level einen parodontalen Zusammenbruch anzeigt. Somit weisen schlecht eingestellte Diabetiker ein erhöhtes Risiko auf (OLIVER & TERVONEN 1994). Trotzdem ist noch nicht genau geklärt, warum Diabetikern schneller an einer Parodontitis erkranken.

Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikroflora bei Diabetikern und Nichtdiabetikern konnten nicht nachgewiesen werden (TERVONEN ET AL. 1994). Während einer Studie an den Pima-Indianern wurde die These aufgestellt, dass die Immunabwehr von Diabetikern anders auf parodontal pathogene Keime reagiert als diejenige von Nichtdiabetiker (ZAMBON ET AL. 1988).

Eine Erklärungsmöglichkeit für das erhöhte Risiko führen PAGE & BECK (1997) an: Bei schlecht eingestellten Diabetikern oder über einen längeren Zeitraum

bestehendem Diabetes, lässt sich eine Verdickung der Basalmembran der kleinen Blutgefäße feststellen. Dies resultiert aus der nichtenzymatischen Glykosylierung und Oxidation von Proteinen und Lipiden. Über eine Reihe von reversiblen Zwischenprodukten entsteht schließlich das irreversible "advanced glycosylation end product" (AGE) (BERGFELD 2000). AGEs akkumulieren während des normalen Alterungsprozesses in Plasma und Gewebe. Bei Diabetikern lagern sie sich in erhöhtem Maß vor allem in die Gefäßwände und auf die luminale Oberfläche derselben ein. Die daraus resultierende Verdickung führt sowohl zu einer Verengung des Gefäßlumens als auch zu einer verminderten Transportfähigkeit über die Gefäßmembran. Die Interaktion von AGE und einem für sie spezifischen Rezeptor, RAGE genannt, verursacht generell und auch speziell für die parodontalen Gewebe einen oxidativen Stress und eine Verlängerung des Entzündungsgeschehens (PAGE & BECK 1997). Durch Interaktion von AGEs mit mononukleären Phagozyten-RAGE setzen letztere entzündungsfördernde Mediatoren wie TNF-alpha, IL-1 β und IL-6 frei. Dies bewirkt wiederum parodontale Destruktion, Knochen- und Bindegewebsabbau sowie fokale Thrombosen (MÜLLER 2001). Weitere Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass die gebildeten AGEs zu den mikrovaskulären Komplikationen führen und eine wesentliche Rolle bei vielen anderen gesundheitlichen Problemen, wie Neuropathien, Nephropathien oder Retionopathien der Diabetiker spielen (BROWNLEE 1994, NATHAN 1993). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Akkumulation von AGEs bei Diabetikern besonders stark in der Gingiva zu beobachten ist (SCHMIDT ET AL. 1996).

Eine andere Erklärungsmöglichkeit beinhaltet die vaskulären Veränderungen, die Dysfunktion der polymorphkernigen Leukozyten, die abnorme Kollagensynthese und die Produktion der Entzündungsmediatoren sowie die veränderte Immunregulation (PAGE & BECK 1997, SALVI ET AL. 1997, 1997).

Patienten mit Diabetis Typ I weisen nicht nur hyperglykämische Phasen, sondern auch iatrogen bedingte hypoglykämische Episoden auf. Diese führen bei den Zellen des parodontalen Ligaments zu einem Ablösen von ihrer Unterlage und dem daraus resultierenden Absterben. Die Veränderungen durch die verschiedenen Zuckerspiegel zeigen sich bei Zellen des parodontalen Ligaments stärker als bei anderen fibroplastischen Zellen (BERGFELD 2000).

Während einer Parodontitis kommt es beim Zerfall gramnegativen Bakterien zur Freisetzung von Endotoxinen. Diese stimulieren lokale Makrophagen, die Entzündungsmediatoren ausschütten. Bei der nicht unbeträchtlichen Ausdehnung der Entzündung wird im Serum eine systemisch wirksame Konzentration erreicht. Bei Diabetes Typ II erhöht sich bei einer nicht behandelten Parodontitis der glykolysierte Hämoglobinwert. Es wird vermutet, dass TNF-alpha und andere Zytokine mit Insulin interagieren (EHMKE & FLEMMING 1997). Die Reduktion bzw. Elimination der Parodontitis oder anderer oraler Infektionen reduziert den Insulinverbrauch des Patienten (COHEN ET AL. 1998).

Studien belegen, dass gut eingestellte Diabetiker mit guter Mundhygiene, wenig Zahnstein und bei regelmäßiger zahnärztlicher Kontrolle nicht mehr Parodontitis aufweisen als Nichtdiabetiker. Ebenso zeigt bei ihnen eine invasive Parodontitistherapie die gleiche Erfolgswahrscheinlichkeit wie bei anderen Patienten (GROSSI ET AL. 1996).

Diabetiker mit parodontalen Erkrankungen leben auch mit einem erhöhten Risiko für andere diabetische Komplikationen, denn unabhängig vom Alter der Patienten und der Länge der Krankheitszeit steht der parodontale Index in direkter Beziehung zum Auftreten von Komplikationen (LÖE 1993). Für ältere Diabetiker (>40 Jahre) kommt hinzu, dass die Schwere der parodontalen Erkrankung mit der längeren Dauer des Diabetes zunimmt (HUGOSON ET AL. 1989, THORSTENSSON & HUGOSON 1993).

1.4 Parodontitis als Risikofaktor

Die Parodontitis selbst stellt auch einen Risikofaktor für die Entstehung von Erkrankungen dar. Für Frühgeburten und untergewichtige Säuglinge wird sie als eine mögliche Ursache diskutiert. COLLINS ET AL. (1994) zeigten an Föten von Hamstern mit lokalisierter Parodontitis und dem Vorkommen parodontopathogener Keime, dass diese bis zu 25% weniger wogen, als die Föten gesunder Artgenossen. Zusätzlich wurde bei Versuchstieren mit Parodontitis eine verzögerte Fötenentwicklung beobachtet. Es folgten Studien, die auch bei Menschen diesen Zusammenhang klar herausstellten. OFFENBACHER ET AL. (1996) stellten fest, dass Mütter mit Parodontitis siebenmal eher untergewichtige Frühgeburten zur Welt brachten als gesunde. HILL (1997)

gelang es, im Fruchtwasser von Frauen mit Fehlgeburten ein hohes Vorkommen an *F. nucleatum* nachzuweisen. Allerdings konnte dieses Bakterium nur in der Mundhöhle der Untersuchten festgestellt werden, nicht aber in der Mikroflora der Vagina. HILL (1997) vermutet, dass das Bakterium via einer transienten Bakteremie bei vorhandenen parodontologischen Problemen in das Fruchtwasser gelangte.

Mitverursacht wird die Frühgeburtslichkeit durch die erhöhten Prostaglandin E2 sowie der TNF-alpha-Spiegel im Serum von Parodontitispatientinnen. Prostaglandin E2 ist ein stark wehenauslösender Mediator. Im Tierversuch wurde er bei artifiziellen Parodontitiden im hohen Maße im Fruchtwasser nachgewiesen (OFFENBACHER ET AL. 1996).

1.5 Ziele der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK unter Berücksichtigung einiger der bereits etablierten Risikofaktoren. Dies sind Fettstoffwechselstörungen, Nikotinkonsum, Hypertonie, Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus und Übergewicht. Durch die gewonnenen Ergebnisse soll festgestellt werden, welche Zusammenhänge zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung (KHK) bestehen und ob sich die verschiedenen Risikofaktoren gegenseitig beeinflussen bzw. verstärken. Es soll geklärt werden, ob Patienten mit KHK die klassischen Risikofaktoren aufweisen und ob ein Zusammenhang zu denjenigen der Parodontitis besteht.

2 Material und Methoden

Die Untersuchung der Patienten wurde in der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie des Universitätsklinikums Marburg/Lahn durchgeführt. Sie begann im September 2000 und dauert noch an. Die hier statistisch ausgewerteten Daten wurden im Zeitraum von 09/2000 bis 04/2001 erhoben.

Die zahnärztliche Untersuchung fand am Abend vor der Herzkatheterisierung der Patienten statt, um eine eventuell durch das durchgeführte parodontale Sondieren hervorgerufene Bakteriämie bis zum Zeitpunkt des Legens des Katheters auszuschließen.

Zunächst erfolgte eine Aufklärung der Patienten und, nach deren schriftlicher Zustimmung, die Aufnahme in die Studie. Die Befragung der Patienten wurde anhand standardisierter Erhebungsbögen durchgeführt, und die Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung in einem standardisierten PAR-Bogen festgehalten (siehe Anhang).

2.1 Studiendesign

Da die Entwicklung einer KHK einen Jahrzehnte dauernden Prozeß darstellt, wurde als methodischer Ansatz die verblindete Querschnittstudie gewählt. Es wurde die parodontale Situation von KHK+ und KHK- Probanden miteinander verglichen und deren Zusammenhang zu bestimmten Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit näher untersucht. Die Untersuchenden wussten zum Zeitpunkt der Befunderhebung nicht, ob die Patienten an einer koronaren Herzerkrankung litten oder nicht. Dies wurde erst am folgenden Tag durch die Katheterisierung festgestellt. Die Studie ist der Ethik-Kommission vorgelegt und genehmigt worden.

2.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

2.2.1 Einschlusskriterien

- a)** Männliche oder weibliche Patienten, die sich zu einer Herzkatheteruntersuchung im Klinikum der Philipps-Universität Marburg befanden. Im Laufe der Herzkatheteruntersuchung wurden bei allen die Koronarien dargestellt:
 - KHK+ : im Rahmen der Koronarangiographie wurde eine Stenose der Herzkranzgefäße von mindestens 30% festgestellt.
 - KHK- : im Rahmen der Koronarangiographie hat sich der Verdacht auf das Vorliegen einer KHK nicht bestätigt, d. h. es wurde keine Stenose von wenigstens 30% festgestellt.
- b)** Schriftliche Zustimmung der Patienten nach lege artis durchgeführter Aufklärung.

- c) Patienten, deren Allgemeinerkrankungen eine zahnärztliche Untersuchung ohne Antibiose erlaubten.

2.2.2 Die Diagnosesicherung mit der Koronarangiografie

Als angiografisches Kriterium einer Arteriosklerose wurde das Vorkommen von mindestens einer Stenose von 30% oder mehr herangezogen.

Alle koronarangiografischen Befunde sind durch Mitarbeiter der kardiologischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg diagnostiziert worden.

2.2.3 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung wurde über die kardiologischen Stationen der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie der Universitätsklinik Marburg durchgeführt, wo sich die Patienten stationär zur Diagnostik bzw. der Therapie einer koronaren Herzkrankheit aufhielten.

2.2.4 Aufklärungsgespräch

Zunächst wurden die Patienten in einem Gespräch über das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Nur bei schriftlicher Zustimmung zur Befragung und zahnärztlichen Untersuchung erfolgte die Aufnahme in die Studie (siehe Einschlußkriterien).

2.2.5 Anamnese

Jeder Patient füllte mit Hilfe des Zahnarztes vor der Untersuchung einen Fragebogen aus (siehe Anhang). Dies diente dem Ziel, genaue Informationen über die Mundhygienegewohnheiten des jeweiligen Patienten zu erhalten. Zu diesem Zweck beantworteten sie Fragen über Dauer, Häufigkeit und Durchführung ihrer Zahnpflege, der Häufigkeit des Zahnarztbesuches, vorangegangener Parodontitistherapien, Nikotin- und Alkoholkonsums sowie ihres Bildungsgrades. Die internistisch relevanten Parameter wurden später von den Untersuchenden aus den Krankenakten entnommen.

Die klinische Untersuchung wurde mit Hilfe eines standardisierten PAR-Status Bogens durchgeführt, so dass eine einheitliche Untersuchungsdurchführung

gewährleistet war (siehe Anhang). Alle ermittelten Daten wurden in den Erhebungsbögen bzw. PAR-Bögen vermerkt und am Ende der Studie analysiert.

2.2.6 Parodontaler Befund

Die parodontologischen Messungen wurden mit der geraden WHO-Sonde (PCP 11.5 B, Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Diese weist am Arbeitsende eine Kugel mit einem Durchmesser von 0,5 mm auf, die ein zu tiefes Eindringen der Sonde in den parodontalen Sulcus verhindern soll. Es befinden sich schwarze Markierungen zwischen 3,5 und 5,5 mm auf dem Arbeitsteil. Außerdem zusätzliche Kerbmarkierungen bei 8,5 und 11,5 mm.

Die Sonde wird entlang der Längsachse des Zahnes bis zur Berührung des Taschenbodens in den Sulcus eingeführt. Die dazu verwendete Kraft sollte, um eine Traumatisierung des klinisch gesunden Gewebes zu vermeiden, nicht über 0,25 N liegen (MEYLE 1997).

Die Messungen wurden von zwei verschiedenen Behandlern vorgenommen. Um die daraus resultierenden Ungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten, wurden beide durch vorgeschaltete Meßreihen kalibriert.

2.2.7 Erhobene Parameter

2.2.7.1 Fettstoffwechselstörung

Das Serum der Patienten wurde hinsichtlich des Gesamtcholesterins, des LDL- bzw. HDL-Cholesterins, der Triglyzerid-Konzentration und des Lp(a) untersucht:

2.2.7.1.1 Cholesterinwert

Chol- : Patienten mit normalen Cholesterinwerten. Als Normalwert im Serum bzw. Plasma wurden ≤ 200 mg/dl (ASSMANN 1990, EAS 1987, EAS 1988) angenommen.

Chol+ : Patienten mit einer gesicherten dokumentierten Hypercholesterinämie, welche bereits mit lipidsenkenden Pharmaka therapiert wurden und Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten, die im Klinikum durch die erfolgte Blutentnahme festgestellt wurden.

2.2.7.1.2 LDL-Wert

LDL- : Der LDL-Cholesterinwert ist \leq 100 mg/dl

LDL+ : Der LDL-Cholesterinwert ist \geq 100 mg/dl

2.2.7.1.3 HDL-Wert

HDL- : Der gemessene HDL-Wert liegt bei Männern \geq 40 mg/dl
bzw. bei Frauen \geq 50 mg/dl.

HDL+ : Der gemessene HDL-Wert liegt bei Männern \leq 40 mg/dl bzw.
bei Frauen \leq 50 mg/dl.

2.2.7.1.4 Triglyzeride

Tgl- : Der Triglyzerid-Wert liegt bei \leq 200 mg/dl.

Tgl+ : Der gemessene Triglyzerid-Wert liegt bei >200 mg/dl.

2.2.7.1.5 Lp(a)

Lp(a)- : Die Lp(a)-Werte liegen \leq 30 mg/dl.

Lp(a)+ : Die Lp(a)- Werte liegen $>$ 30 mg/dl.

2.2.7.2 Arterielle Hypertonie

In der vorliegenden Studie zählen zu

RR+ : Der positiven Gruppe Patienten, bei denen hypertone
Blutdruckwerten festgestellt wurden. Eine Hypertonie liegt
vor, wenn der RR >140 systolisch bzw. > 90 diastolisch
beträgt.

RR- : Die negative Gruppe stellen Patienten ohne einen Arterielle
Hypertonie dar.

2.2.7.3 Nikotinkonsum

Da in der Literatur die Angaben im Bezug auf das Absinken des Risikos für eine KHK bei Rauchern uneinheitlich sind (nach 1 Jahr: ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995; nach 2-3 Jahren: GROSS ET AL. 1996; nach 5 Jahren: STOBBE & BAUMANN 1996; einige Jahre: HORNPOSTEL ET AL. 1992; nie: CLASSEN ET AL. 1994,

Risikoniveau von ehemaligen Rauchern nach Abstinenz) wurden folgende Einteilung vorgenommen:

- N+** : Patienten, die angaben, zum Zeitpunkt der Befragung seit mindestens 5 Jahren zu rauchen oder in der Vergangenheit mindestens 10 Jahre geraucht zu haben, wurden als Raucher eingestuft.
- N-** : Alle anderen Patienten galten als Nichtraucher.

2.2.7.4 Diabetes mellitus

Es wurden zwei Patientengruppen gebildet:

- DMJ** : Patienten mit einem gesicherten dokumentierten Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin therapiert wurden.
- DMN** : Patienten ohne Diabetes mellitus.

2.2.7.5 Übergewicht (BMI)

Zur Bestimmung des Ausmaßes an Übergewicht existieren verschiedene Indizes. Der am häufigsten verwendete ist der Body-Mass-Index (BMI), da er eine gute Korrelation zum Anteil des Körperfetts zeigt. Der ideale BMI ist abhängig vom Lebensalter und nimmt mit diesem zu (siehe Tab. 4). Er ist folgendermaßen definiert:

$$\frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{(\text{Körpergröße in m})^2} = \text{BMI}$$

Innerhalb der Framingham-Studie wurde nachgewiesen, dass ein 20%iges Übergewicht, welches einem BMI oberhalb von 85. Perzentilen entspricht, mit einem deutlichen Gesundheitsrisiko und mit einem Anstieg der Mortalität korreliert ist (HORNBORSTEL ET AL. 1992).

Lebensalter (Jahre)	Idealer BMI (kg/m² KO)
19 - 24	19 - 24
25 - 34	20 - 25
35 - 44	21 - 26
45 - 54	22 - 27
55 - 65	23 - 28
Über 65	24 - 29

Tab. 4: Der ideale Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Lebensalter

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

- Ü.+** : Patienten mit einem BMI von oberhalb der 85. Perzentile (bei Männern $>27,8 \text{ kg/m}^2$, bei Frauen $>27,3 \text{ kg/m}^2$)
- Ü.-** : Patienten mit einem BMI unterhalb der 85. Perzentile (bei Männern $\leq 27,8 \text{ kg/m}^2$, bei Frauen $\leq 27,3 \text{ kg/m}^2$).

2.2.7.6 Geschlecht

Das Patientengut wurde aufgeteilt in:

- F.** : Weibliche Studienteilnehmer
- M.** : Männliche Studienteilnehmer

2.2.7.7 Sondierungstiefe (ST)

Die Sondierungstiefe ist die vertikale Strecke vom Margo gingivae zum Taschenboden in mm. Die Messung erfolgte an vier Flächen des Zahnes, jeweils *mesial, distal, bukkal, lingual* bzw. *palatinal*.

Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 14 mm. Ab 4 mm gilt eine Zahnfleichtasche als parodontal erkrankt (siehe Abb. 5)

Pro Patient wird der Durchschnittswert aller Messpunkte ermittelt.

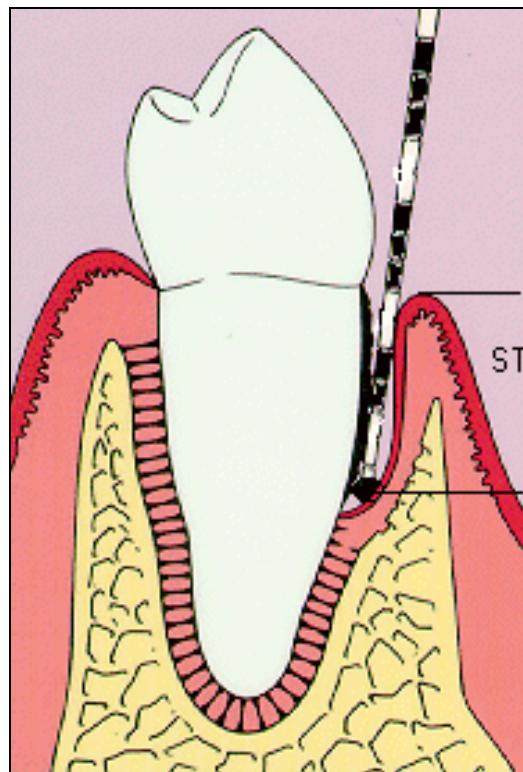


Abb. 5: Messung der Sondierungstiefe

[modifiziert in Anlehnung an Gore-Tex®]

2.2.7.8 Gingivale Rezession (GR)

Die gingivale Rezession stellt die vertikale Strecke von der Schmelz-Zement-Grenze zum Margo gingivae dar. Da der Gingivarand bei einem gesunden Parodont 2 mm koronal der Schmelz-Zement-Grenze liegt, wird zu dem Messwert 2 mm hinzuaddiert. Die Messung erfolgte an den oben genannten vier Flächen (siehe Abb. 6).

Für jeden Patienten wird der Durchschnittswert aller Messpunkte errechnet.

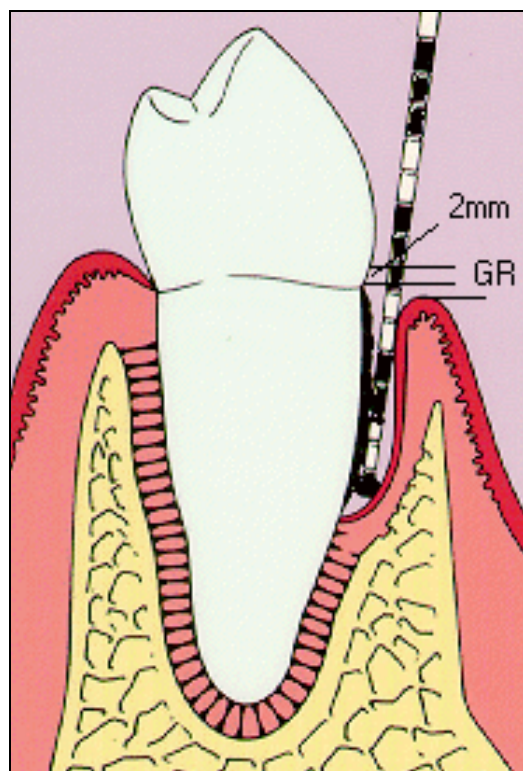


Abb. 6: Messung der gingivalen Rezession

[modifiziert in Anlehnung an Gore-Tex®]

2.2.7.9 Attachmentlevel (AL)

Als Attachmentlevel wird die vertikale Strecke von der Schmelz-Zement-Grenze zum Taschenboden des Zahnes bezeichnet. Die Messung erfolgte ebenfalls an den oben genannten vier Flächen (siehe Abb. 7).

Die Untersuchenden berechneten den AL allerdings aus den Messergebnissen für Sondierungstiefe und gingivale Rezession nach folgender Formel:

$$\text{AL} = \text{Sondierungstiefe} + \text{gingivale Rezession}$$

Der Wertebereich liegt zwischen 0 und 12 mm.

Patienten, die einen durchschnittlichen Attachmentverlust von >5 mm aufweisen, werden als "fortgeschritten parodontal erkrankt" betrachtet. Ein erhöhter Attachmentlevel liegt vor, wenn dieser größer bzw. gleich 3 mm ist. Für jeden Patienten wird das arithmetische Mittel aller Messpunkte ermittelt und als AL festgehalten.

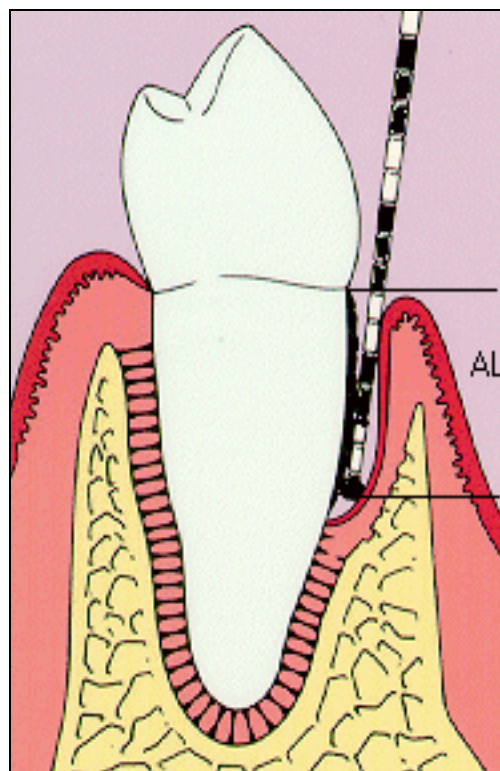


Abb. 7: Messung des Attachmentlevels

[modifiziert in Anlehnung an Gore-Tex®]

2.2.7.10 Blutung und Sondierung (in Anlehnung an AINAMO & BAY 1975)

Die Sondierungsblutung ist als eindeutiges Zeichen einer aktiv entzündlichen Reaktion des Parodonts zu werten (MEYLE 1997).

An vier Zahnflächen aller Zähne wird ohne Graduierung erfaßt, ob bei Sondierung Blutungen innerhalb der nächsten 30 Sekunden aufgetreten (BoP= bleeding on probing) sind oder nicht. Die Quantität der Blutung wurde dabei nicht gesondert beurteilt.

Für jeden Patienten wird der relative Anteil der BoP-positiven Messpunkte (0-100%) errechnet.

Bewertung:

$$\frac{\text{Anzahl der blutenden Stellen}}{\text{Anzahl aller Messstellen}} * 100 = \% \text{ Gingivitis}$$

Er wurde in der vorliegenden Studie als klinisch relevant ab einer Blutung von 20% der untersuchten Messpunkte festgelegt.

2.2.7.11 Der Plaque-Index (PII) nach SILNESS & LÖE (1964)

Der PII berücksichtigt in erster Linie die Quantität der Plaque entlang des Gingivalrandes. Das Ausmaß des Plaquebefalls wird ohne Anfärben derselben nach folgendem Schema beurteilt:

Grad 0	Keine Plaque
Grad 1	Dünner Plaquefilm am Gingivarand, nur erkennbar durch Abstreichen der Sonde
Grad 2	Mäßige Plaque entlang dem Gingivarand, Inter-dentalräume frei, mit dem Auge erkennbar
Grad 3	Viel Plaque entlang dem Gingivarand, Interdental-räume mit Plaque gefüllt

Tab. 5: Plaque-Index (PII) nach SILNESS & LÖE (1964)

In der vorliegenden Studie wurden hinsichtlich des PII's lediglich die Ramfjordzähne untersucht. Ramfjord konnte durch epidemiologische Studien aufzeigen, dass sechs ausgewählte Zähne, nämlich 16, 21, 24, 36, 41 und 44 repräsentativ für das Gesamtgebiss sind. Fehlt einer dieser Zähne, wird jeweils der Nachbarzahn als Ersatz berücksichtigt (MEYLE 1997).

Der Plaque-Index, als Merkmal für die Mundhygiene, gilt in der vorliegenden Studie als klinisch relevant ab dem Vorliegen des Grades 2 (PII>1).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 10.0.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der kategorialen Merkmale, sowie Mittelwert, Standardabweichung und Median wurden bestimmt. Mit Hilfe des **U-Test** nach **Mann** und **Whitney** sowie dem **Rangsummentest** nach **Wilcoxon** ließen sich folgende Merkmale hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens in der jeweiligen Patientengruppe untersuchen:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1. Lebensalter | 2. Nikotinkonsum |
| 3. Diabetis mellitus | 4. LDL-Cholesterin |
| 5. HDL-Cholesterin | 6. Cholesterin |
| 7. Triglyzerid | 8. Lp(a) |
| 9. PII | 10. GR |
| 11. ST | 12. AL>3 mm |

Die Überprüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale bzw. deren Zusammenhang wurde mit der **Chi-Quadrat-Test nach Pearson** bzw. dem **exakten Test nach Fisher** durchgeführt (BÜHL & ZÖFEL 2000). Einheitlich wurde als Signifikanzniveau für die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$ festgelegt (BÜHL & ZÖFEL 2000). Dies betraf die Parameter:

- | | |
|------------------------------|---------------|
| 1. BMI | 2. Geschlecht |
| 3. systol/diastol. Blutdruck | 4. BoP |
| 5. ST>5 mm | |

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Die Datensätze von 232 Patienten liegen vor. Sie wurden nach koronarangiografisch verifizierter Diagnose mittels Herzkatheters in ein Testkollektiv (positiver Katheterbefund / KHK+) und ein Kontrollkollektiv (negativer Katheterbefund / KHK-) eingeteilt.

KHKJN

	Häufigkeit (Gesamt)	Prozent (Gesamt)	Häufigkeit (Zahnlos)	Prozent (Zahnlos)
KHK -	58	25,0	13,0	21,0
KHK +	174	75,0	49,0	79,0
Total	232	100,0	62,0	100,00

Tab. 6: SPSS-Statistik: KHK+/- und Zahnlosigkeit

Bei 75% (n=174 von 232) der untersuchten Probanden wurde koronarangiografisch das Vorliegen einer KHK bestätigt. Zahnlosigkeit findet sich bei 27% (n=62 von 232) der Untersuchten. Davon entfielen 21% (n=13 von 62) auf das Kontrollkollektiv, 79% (n=49 von 62) auf das Testkollektiv (siehe Tab. 6). Zahnlosigkeit findet sich signifikant häufiger in der KHK+-Gruppe (n=0,023)

Es zeigte sich bei 9% (n=21 von 232) lediglich eine geringe Koronarsklerose ohne signifikante Stenose, bei 19% (n=43 von 232) eine koronare 1-Gefäß-Erkrankung, bei 22% (n=52 von 232) eine koronare 2-Gefäße-Erkrankung und bei 25% (n=58 von 232) eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung.

Das Alter der beobachteten Probanden liegt im Durchschnitt bei 61 Jahren, der Median bei 62 Jahren. Der jüngste Patient ist 25 Jahre alt, der älteste 87 Jahre. Die Standardabweichung liegt bei +/- 12,2 Jahren (siehe Abb. 8).

Abb. 8 zeigt die Altersverteilung der Probanden. Im direkten Vergleich der Alterssegmente liegt das Alter der meisten Probanden im Bereich zwischen 61 und 70 Jahren. Die anderen Alterssegmente enthalten weniger Probanden.

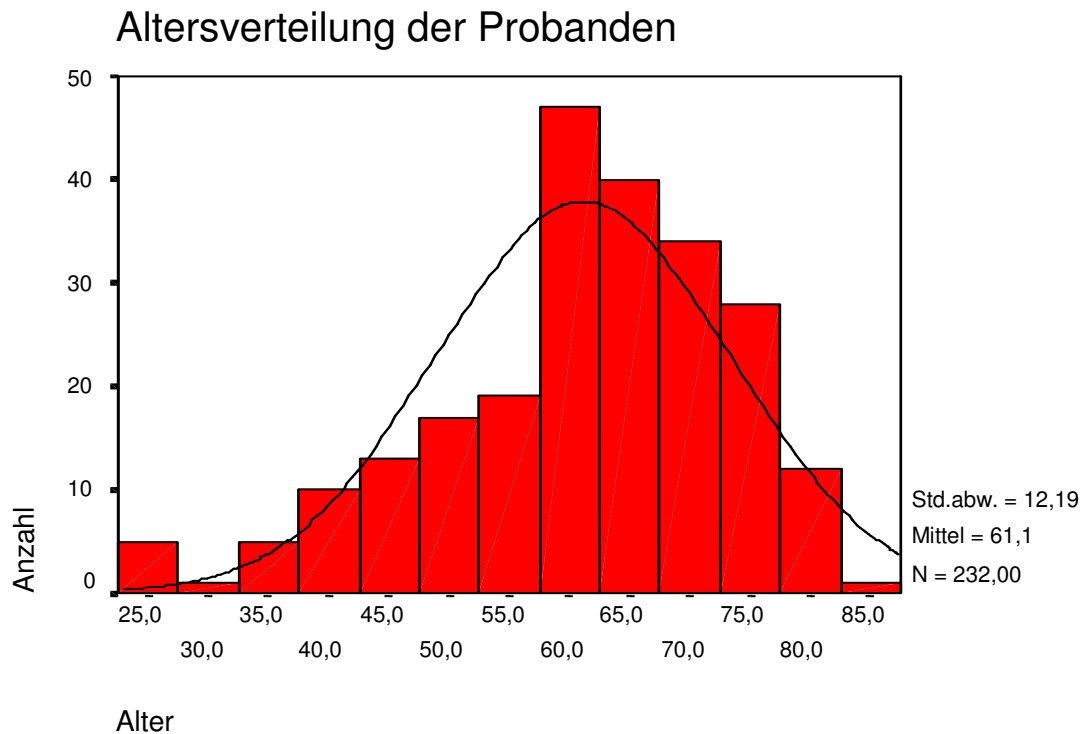


Abb. 8: Alter der Patienten

3.2 Spezielle Ergebnisse

Im Folgenden werden die verschiedenen Risikofaktoren für KHK und Parodontitis hinsichtlich ihres statistischen Potentials bei koronarangiografisch gesicherten KHK+ und KHK- Patienten betrachtet.

3.2.1 Alter

Das Durchschnittsalter der KHK+-Patienten beträgt 64,4 Jahre (+/- 9,2 Jahre). KHK- Patienten sind im Durchschnitt 51,2 Jahre (+/- 14,5) alt. Der Mittelwert des Alters liegt mit 64,4 Jahren und der Median mit 64 Jahren beim Testkollektiv gegenüber dem Kontrollkollektiv mit einem Mittelwert von 51,2 Jahren und einem Median von 50 Jahren deutlich höher. Auch Minimum- und Maximum-Werte fallen bei KHK+ Probanden höher aus als bei KHK- Probanden (siehe Tab. 7). Daraus geht eindeutig hervor, dass an KHK erkrankte Personen im Schnitt älter sind als KHK- Probanden

Statistiken

Alter			
KHK -	N	Gültig	58
		Fehlend	0
	Mittelwert		51,1897
	Median		50,0000
	Standardabweichung		14,50282
	Minimum		25,00
	Maximum		81,00
KHK +	N	Gültig	174
		Fehlend	0
	Mittelwert		64,4368
	Median		64,0000
	Standardabweichung		9,22700
	Minimum		37,00
	Maximum		87,00

Tab. 7: SPSS Statistik: Mittelwerte/Standardabweichung Alter und KHK

Bezogen auf das Lebensalter ergibt sich nach Durchführung des U-Test nach Mann-Whitney eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,000$ (siehe Tab. 8). Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied zwischen KHK+/KHK- diesen Parameter betreffend. Patienten mit KHK sind im Durchschnitt 64 Jahre (+/- 9,2), Patienten ohne KHK 51 Jahre (+/- 14,5) alt.

Test Statistiker^a

	Alter
Mann-Whitney U	2356,000
Wilcoxon W	4067,000
Z	-6,080
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: KHKJN

Tab. 8: SPSS Statistik: Signifikanz Alter und KHK

Zwischen dem Lebensalter und der gingivalen Rezession lässt sich mit $r=0,299$ eine geringe Korrelation feststellen, ebenso zwischen dem Lebensalter und dem Attachmentlevel ($r=0,254$). Die Irrtumswahrscheinlichkeit p ist bei allen beiden Wertepaaren höchst signifikant (Lebensalter/GR: $p=0,000$, Lebensalter/AL: $p=0,001$).

3.2.2 Übergewicht (BMI)

Der zugrunde gelegte Normwert beträgt 27 kg/m². Der Mittelwert der 58 betrachteten Fälle bei KHK- liegt bei 26 (+/-4,6) kg/m², der der 174 KHK+ Patienten bei 27,1 (+/- 3,5) kg/m².

75% (n=81 von 108) der übergewichtigen Patienten litten an KHK. In der Gruppe der Normgewichtigen Patienten waren es nur 25% (n=27 von 108).

BMIJN * KHKJN Kreuztabelle

			KHKJN		Gesamt
			,00	1,00	
BMIJN	,00	Anzahl	31	93	124
		% von BMIJN	25,0%	75,0%	100,0%
		% von KHKJN	53,4%	53,4%	53,4%
		% der Gesamtzahl	13,4%	40,1%	53,4%
	1,00	Anzahl	27	81	108
		% von BMIJN	25,0%	75,0%	100,0%
		% von KHKJN	46,6%	46,6%	46,6%
		% der Gesamtzahl	11,6%	34,9%	46,6%
Gesamt		Anzahl	58	174	232
		% von BMIJN	25,0%	75,0%	100,0%
		% von KHKJN	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	25,0%	75,0%	100,0%

Tab. 9: SPSS Kreuztabelle KHK/BMI

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=1$ nach Durchführung des exakten Test nach Fisher kann für dieses Merkmal keine bedeutsame Abweichung zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,000 ^b	1	1,000	1,000	,560
Kontinuitätskorrektur ^a	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,000	1	1,000		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,000	1	1,000		
Anzahl der gültigen Fälle	232				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 27,00.

Tab. 10: SPSS Statistik: Signifikanz BMI und KHK

Der PII korreliert sehr gering ($r=0,156$) mit dem BMI. Es ergibt sich mit $p=0,042$ ein signifikanter Chi-Quadrat-Wert.

3.2.3 Nikotinkonsum

Patienten mit einer gesicherten KHK waren zu 51% ($n=89$ von 174) Raucher. 43 % ($n=25$ von 58) der KHK - Probanden rauchten.

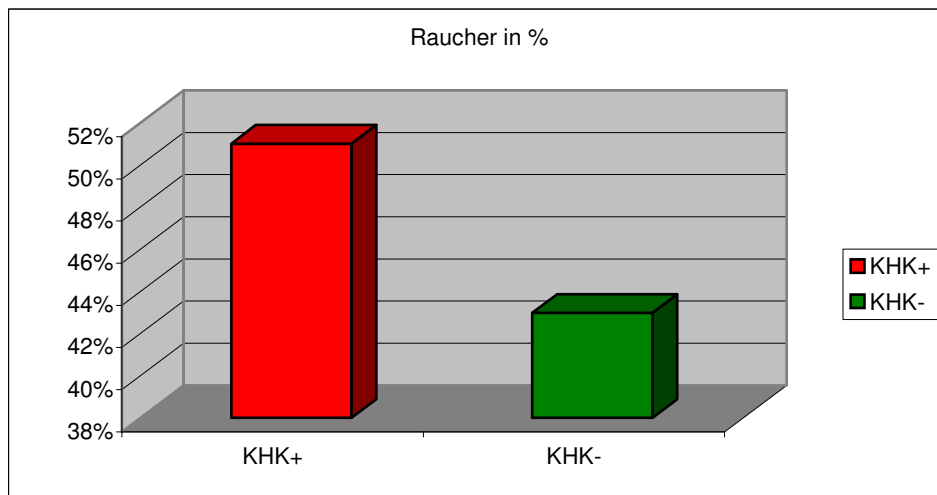


Abb. 9: Exel Grafik: Prozentualer Anteil Raucher KHK+/KHK-

Für diesen Parameter läßt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,305$ nach Durchführung des U-Test nach Mann-Whitney keine bezeichnende Divergenz zwischen den beiden Patientenkollektiven nachweisen.

Eine Korrelation mit den zahnmedizinischen Parametern (ST, AL, GR, BoP und PII) war nicht festzustellen.

3.2.4 Diabetes mellitus

In der Gruppe der KHK- Probanden finden sich zu 3,7% ($n=2$ von 54) Diabetiker. Patienten mit einem gesicherten KHK wiesen zu 16,7% ($n=25$ von 150) auch einen Diabetes mellitus auf (siehe Tab. 12).

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
DMJN * KHKJI	204	87,9%	28	12,1%	232	100,0%

Tab. 11: SPSS Statistik: Verarbeitete Fälle Diabetes mellitus und KHK

DMJN * KHKJN Kreuztabelle

			KHKJN		Gesamt
			,00	1,00	
DMJN	,00	Anzahl	52	125	177
		% von DMJN	29,4%	70,6%	100,0%
		% von KHKJN	96,3%	83,3%	86,8%
	1,00	Anzahl	2	25	27
		% von DMJN	7,4%	92,6%	100,0%
		% von KHKJN	3,7%	16,7%	13,2%
Gesamt	Anzahl	54	150	204	
	% von DMJN	26,5%	73,5%	100,0%	
	% von KHKJN	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	26,5%	73,5%	100,0%	

Tab. 12: SPSS Kreuztabelle KHK und Diabetes mellitus

Nach Durchführung des U-Test nach Mann und Whitney ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,016$ und damit eine signifikante Differenz zwischen KHK+/KHK- hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes mellitus. Eine Korrelation hinsichtlich der zahnmedizinischen Parameter konnte nicht festgestellt werden.

3.2.5 Arterielle Hypertonie

Als systolischer Blutdruck wurde in der Gruppe der KHK- ein Mittelwert von 135 mmHg (+/- 36), bei den KHK+-Patienten 139 mmHg (+/-42) gemessen. Der diastolische RR der KHK- maß 67 mmHg (+/-21), der der KHK+ 68 mmHg (+/- 21). 71% (n=123 von 174) der KHK+ litten an einem Bluthochdruck ebenso wie 52% (n=30 von 58) der KHK- (siehe Abb. 10).

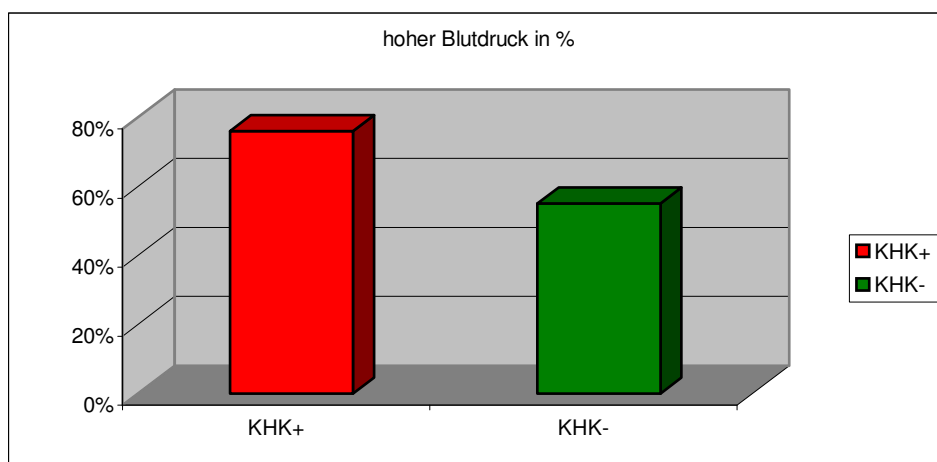


Abb. 10: Exel Grafik: Prozentualer Anteil Hypertoniker KHK+/KHK-

Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,555$ (diastolischer Blutdruck) und $p=0,584$ (systolischer Blutdruck) und somit kein signifikanter Unterschied zwischen KHK+/- Patienten.

Es zeigt sich keine Korrelation bzw. Signifikanz zu den zahnmedizinischen Parametern.

3.2.5.1 LDL-Cholesterin

KHK- Patienten hatten einen durchschnittlichen LDL-Cholesterinspiegel von 120 (+/- 27 mg/dl). KHK+-Patienten dagegen 117 mg/dl (+/- 36 mg/dl) (siehe Abb. 9).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,598$ nach Durchführung des U-Test zeigt keine bedeutsame Differenz zwischen KHK+/KHK- für das LDL-Cholesterin.

Hinsichtlich der zahnmedizinischen Parameter zeigt sich keine Korrelation mit LDL.

Die hier untersuchten Patienten nahmen zum Großteil Lipidsenkende Medikamente ein, so dass die hier vorliegenden Daten nur mit Einschränkungen zu betrachten sind.

3.2.5.2 HDL-Cholesterin

Der HDL-Wert betrug im Durchschnitt bei den KHK- Patienten 45 mg/dl (+/- 15 mg/dl) und bei den KHK+ Patienten 38 mg/dl (+/- 12 mg/dl) (siehe Abb. 11). 54% der KHK+ Patienten ($n=94$ von 174) hatten einen zu geringen HDL-Wert, 48% KHK- Patienten ($n=28$ von 58) wiesen ebenfalls einen zu geringen HDL-Wert auf.

Bezogen auf das HDL-Cholesterin ergibt sich im U-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,18$. Es ist somit keine signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für diesen Parameter feststellbar.

Zwischen den Parametern ST und HDL liegt mit $-0,211$ eine geringe Korrelation vor, die Variablen sind negativ korreliert. Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt sich ein signifikanter Wert ($p=0,014$) zwischen ST und HDL.

Die Korrelation nach Pearson ergibt für die Parameter AL und HDL einen sehr geringen Korrelationskoeffizienten von -0,225. Die Variablen sind negativ korreliert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p ist mit $p=0,008$ als sehr signifikant einzustufen.

3.2.6 Hyperlipidämie

Der durchschnittliche Cholesterinwert in der Gruppe der KHK- Probanden (n=58) lag bei 196 mg/dl (+/- 38 mg/dl.) Die KHK+-Patientengruppe (n=174) wies einen durchschnittlichen Cholesterinwert von 186 mg/dl (+/- 43 mg/dl) auf (siehe Abb. 11).

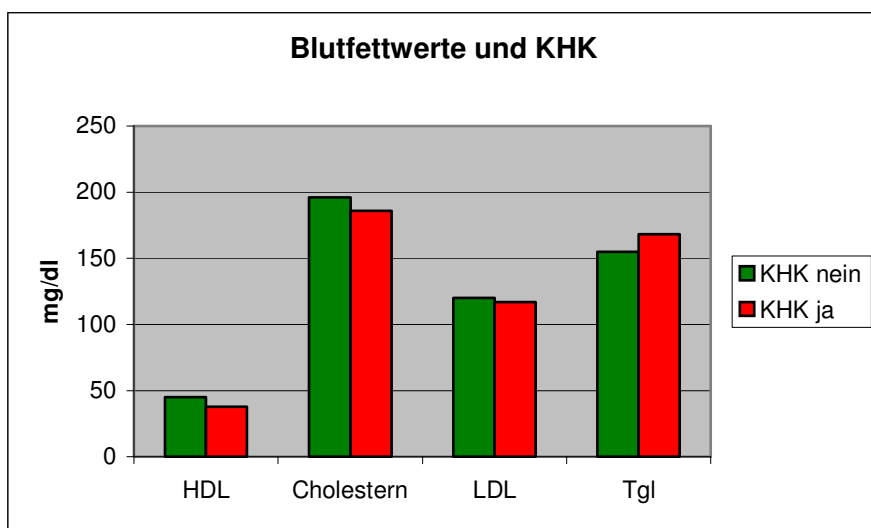


Abb. 11: Exel Grafik Blutfettwerte und KHK

Es existiert mit $p=0,216$ nach Durchführung des U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Es gibt keine Korrelation zwischen ST, AL, GR, BoP oder PII und dem Cholesterinwert.

3.2.6.1 Triglyzeride

Die durchschnittliche Triglyzeridkonzentration (Tgl) der KHK-Gruppe betrug 155 mg/dl (+/- 109 mg/dl) bzw. bei KHK+-Patienten bei 168 mg/dl (+/-120 mg/dl) (siehe Abb.11).

Der U-Test ergab mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,145$ keinen signifikanten Unterschied zwischen KHK+/- Patienten.

Hinsichtlich der zahnmedizinischen Parameter zeigt sich keine Korrelation mit Tgl.

3.2.7 Lipoprotein(a)

Die Konzentration von Lp(a) bei Patienten mit KHK lag im Mittel bei 25,82 (+/- 38,47) mg/dl und bei Patienten ohne KHK bei 20,6 (+/- 34,31) mg/dl (siehe Abb.12 und Tab.13).

Bericht

LPA			
KHKJN	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00	20,60	43	34,31
1,00	25,82	136	38,47
Insgesamt	24,56	179	37,48

Tab. 13: SPSS Statistik: Mittelwert u. Standardabweichung bei Lp(a)

77 % (n=40 von 52) der Probanden mit erhöhtem Lp(a) wiesen eine KHK auf. 23% (n=12 von 52) der Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten hatten keine KHK (siehe Tab.15).

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LPAJN * KH	178	76,7%	54	23,3%	232	100,0%

Tab. 14 :SPSS-Statistik: Verarbeitete Fälle Lp(a) und KHK

LPAJN * KHKJN Kreuztabelle

			KHKJN		Gesamt
			,00	1,00	
LPAJN	,00	Anzahl	30	96	126
		% von LPAJN	23,8%	76,2%	100,0%
		% von KHKJN	71,4%	70,6%	70,8%
		% der Gesamtzahl	16,9%	53,9%	70,8%
LPAJN	1,00	Anzahl	12	40	52
		% von LPAJN	23,1%	76,9%	100,0%
		% von KHKJN	28,6%	29,4%	29,2%
		% der Gesamtzahl	6,7%	22,5%	29,2%
Gesamt		Anzahl	42	136	178
		% von LPAJN	23,6%	76,4%	100,0%
		% von KHKJN	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	23,6%	76,4%	100,0%

Tab. 15: SPSS Kreuztabelle Prozentuale Angaben Lp(a) und KHK

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,600$ nach Durchführung des U-Test läßt sich kein signifikanter Unterschied für das Lipoprotein(a) bezogen auf die beiden Patientengruppen feststellen.

Lipoprotein (a)

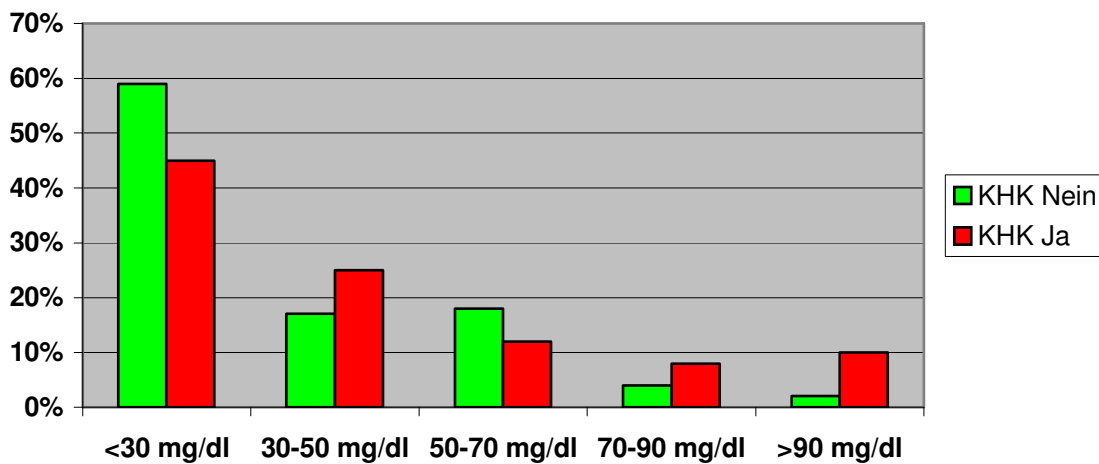


Abb. 12: Konzentration von Lp(a)

Im Bezug auf die zahnmedizinischen Parameter lassen sich keine Korrelation bzw. signifikante Zusammenhänge herstellen.

3.2.8 Geschlecht

29% (n=68 von 232) der Probanden sind Frauen (siehe Abb. 13). Bei 22% (n=15 von 68) wurde koronarangiografisch eine KHK nachgewiesen. Der Frauenanteil in der KHK+ Gruppe war geringer als in der Kontrollgruppe, zu der 48% (n=33 von 68) Frauen zählten. Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Test litten Männer höchst signifikant öfter unter einer KHK als Frauen (p=0,000).

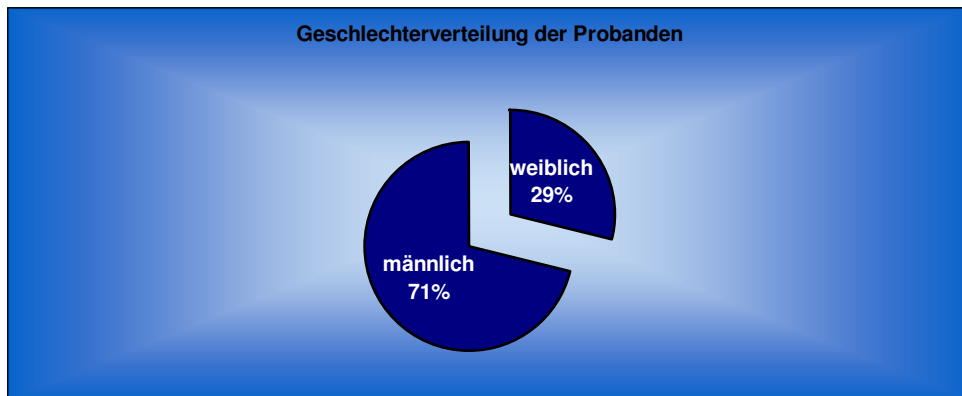


Abb. 13: Geschlechterverteilung der Probanden

Eine Korrelation mit zahnmedizinischen Parametern war nicht nachweisbar.

3.2.9 Plaque und Mundhygiene

Die Mundhygiene, festgestellt anhand des Plaqueindex, lag in der Gruppe der KHK- Patienten bei 1,48 (+/- 1,35). Bei den KHK+ Patienten betrug der PII 1,89 (+/- 1,09).

Einen erhöhten PII (PII>1) wiesen 80,5% (n=95 von 118) der KHK+ Patienten auf, bei den KHK- waren es 19,5% (n=23 von 118) (siehe Tab. 16).

PLIJN * KHKJN Kreuztabelle

			KHKJN		Gesamt
			,00	1,00	
PLIJN	,00	Anzahl	22	30	52
		Erwartete Anzahl	13,8	38,2	52,0
		Standardisierte Residuen	2,2	-1,3	
	1,00	Anzahl	23	95	118
		Erwartete Anzahl	31,2	86,8	118,0
		Standardisierte Residuen	-1,5	,9	
Gesamt		Anzahl	45	125	170
		Erwartete Anzahl	45,0	125,0	170,0

Tab. 16: SPSS Kreuztabelle PII und KHK

Ränge

	KHKJN	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
PLI	,00	45	74,82	3367,00
	1,00	125	89,34	11168,00
	Gesamt	170		

Tab. 17: SPSS Tabelle: Rangsumme u. mittlerer Rang PLI

Mittlerer Rang und Rangsumme deuten darauf hin, dass das Testkollektiv höhere PLI-Werte hat als das Kontrollkollektiv (siehe Tab.17). Nach statistischer Überprüfung dieser Hypothese mittels Durchführung des U-Tests nach Mann und Whitney ergab sich mit $p=0,082$ ein nicht signifikanter Unterschied der $PLI > 1$ -Werte zwischen KHK-negativen und KHK-positiven Probanden (siehe Tab.18). Die Überprüfung des Ergebnisses mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Test ergab allerdings mit $p=0,16$ einen signifikanten Unterschied (siehe Tab.19). Da beide Werte relativ nah aneinander liegen und mittlerer Rang und Rangsumme ebenfalls darauf hinweisen, wird ein signifikanter Zusammenhang angenommen.

Test Statistiken^a

	PLI
Mann-Whitney U	2332,000
Wilcoxon W	3367,000
Z	-1,740
Asymp. Sig. (2-seitig)	,082

a. Gruppenvariable: KHKJN

Tab. 18: SPSS Statistik Signifikanz PLI

Test Statistiken^a

		PLI
Extremste Differenzen	Absolut	,269
	Positiv	,004
	Negativ	-,269
Kolmogorov-Smirnov Z		1,549
Asymp. Sig. (2-seitig)		,016

a. Gruppenvariable: KHKJN

Tab. 19: SPSS Statistik: Kolmogorov-Smirnov Test

Ein erhöhter PII mit dem Alter ($p=0,009$).

3.2.10 Attachmentlevel

KHK- Patienten hatten einen durchschnittlichen Attachmentlevel von 2,9 mm (+/-0,92). Der Median lag bei 2,68 mm. KHK+ Probanden wiesen einen Mittelwert von 3,62 mm (+/-1,03) und einen Median von 3,38 mm auf (siehe Tab.20).

KHK			GR	ST	AL
-	N	Gültig	45	45	45
		Fehlend	13	13	13
	Mittelwert		,3058	2,6136	2,9198
	Median		,1200	2,4100	2,6800
	Standardabweichung		,56152	,64127	,92818
	Minimum		,00	1,73	1,88
	Maximum		3,20	5,36	6,40
+	N	Gültig	125	125	125
		Fehlend	49	49	49
	Mittelwert		,7078	2,9155	3,6229
	Median		,5000	2,7600	3,3800
	Standardabweichung		,64956	,68759	1,03219
	Minimum		,00	1,72	1,99
	Maximum		3,40	5,41	6,69

Tab. 20: SPSS Tabelle Mittelwerte/Standardabweichung GR, ST, AL \geq 3 mm

Nach Durchführung des U-Test von Mann-Whitney ergab sich mit $p=0,000$ ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer KHK und dem AL (siehe Tab. 21).

Ein AL-Verlust von ≥ 3 mm lag bei insgesamt 44% ($n=75$ von 170) der untersuchten Patienten vor. Davon litten 82% ($n=61$ von 75) unter einer KHK, 18% ($n=13$ von 75) waren KHK-. 23% ($n=40$ von 170) der Untersuchten wiesen weder eine KHK noch einen AL-Verlust auf, 77% ($n=130$ von 170) hatten zwar keinen AL-Verlust, aber eine koronarangiographisch gesicherte KHK.

Teststatistiken ^a			
	GR	ST	AL
Mann-Whitney U	1351,500	1958,500	1550,000
Wilcoxon W	2386,500	2993,500	2585,000
Z	-5,163	-3,017	-4,459
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,003	,000

a. Gruppenvariable: KHKJN

Tab. 21: SPSS Statistik: Signifikanz GR, ST, AL \geq 3 mm und KHK

Es ergibt sich ein höchst signifikanter Zusammenhang ($p=0,000$) nach Durchführung des U-Test nach Mann-Whitney zwischen $AL \geq 3$ mm und KHK+. $AL \geq 3$ mm korreliert mit KHK ($r=0,150$).

3.2.11 Blutung nach Sondieren (BoP) >20%

Lediglich 23,5% ($n=40$ von 170) der untersuchten Probanden wiesen einen erhöhten BoP auf. In dieser Gruppe entfielen 22,5% ($n=9$ von 40) auf KHK-, 77,5% ($n=31$ von 40) auf KHK+. 130 Patienten litten nicht unter vermehrtem Zahnfleischbluten, 72% ($n=94$ von 130) hatten zusätzlich eine KHK. 28% ($n=36$ von 130) wiesen weder erhöhte Werte für Zahnfleischbluten noch eine KHK auf (siehe Tab. 22).

KHKJN * Bop-Bereich Kreuztabelle

			Bop-Bereich				Gesamt
			0-5%	6-11%	12-20%	21-79%	
KHK	-	Anzahl	14	10	12	9	45
		% von KHKJN	31,1%	22,2%	26,7%	20,0%	
	+	Anzahl	25	35	34	31	125
		% von KHKJN	20,0%	28,0%	27,2%	24,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	39	45	46	40	170
		% von KHKJN	22,9%	26,5%	27,1%	23,5%	100,0%

Tab. 22: SPSS Kreuztabelle KHK und BoP-Bereiche

Es ergibt sich nach Durchführung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. des exakten Tests nach Fisher keine signifikante Abhängigkeit der Variablen ‚KHKJN‘ und $BoP > 20\%$. Die p-Werte liegen bei 0,471 und 0,486 (siehe Tab.23).

Eine erhöhte Blutungsneigung nach Sondieren korreliert weder mit KHK noch mit einem der genannten Risikofaktoren.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Sig. (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,525 ^a	3	,471
Likelihood Quotient	2,442	3	,486
Zusammenhang linear-mit-linear	1,259	1	,262
Anzahl der gültigen Fälle	170		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,32.

Tab. 23: SPSS Statistik Signifikanz BoP und KHK

3.2.12 Sondierungstiefe (ST)

Bei 170 Patienten (Test- und Kontrollkollektiv ohne Zahnlose) erfolgte die Messung der Taschentiefe pro Zahn an vier verschiedenen Stellen. Dabei betrug die Sondierungstiefe im Durchschnitt 2,83 mm, der Median 2,68 mm und die Standardabweichung als Zeichen der Streuung der ST-Werte 0,68 mm. Der Mittelwert der Sondierungstiefe lag bei den KHK- (n=45) bei 2,61 mm (+/- 0,64), bei den KHK+-Patienten (n=125) lag er bei 2,92 (+/- 0,68) (siehe Tab. 20). Nach Durchführung des U-Tests nach Mann-Whitney ergab sich ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen ST und KHK ($p=0,003$) (siehe Tab. 21). Eine Sondierungstiefe von $ST > 5$ mm (pos5) wiesen 2,2% (n=1 von 45) der KHK- und 1,6% (n=2 von 125) der KHK+-Patienten auf. Aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) der Patienten mit $ST > 5$ mm ist eine Abhängigkeit zwischen KHK und diesem Parameter nicht nachweisbar (siehe Tab. 24). Nach Durchführung des exakten Tests nach Fisher ergab sich kein Zusammenhang zwischen $ST > 5$ mm und KHK ($p=1$).

KHKJN * pos5 Kreuztabelle

			pos5		Gesamt
			st<=5mm	st>5mm	
KHKJN -	Anzahl	44	1	45	
	% von KHKJN	97,8%	2,2%	100,0%	
KHKJN +	Anzahl	123	2	125	
	% von KHKJN	98,4%	1,6%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	167	3	170	
	% von KHKJN	98,2%	1,8%	100,0%	

Tab. 24: KHK und $ST > 5$ mm

3.2.13 Gingivale Rezession

Die GR lagen bei den KHK- Patienten mit einem Mittelwert von 0,31 mm (+/- 0,56) niedriger als beim Testkollektiv. Der Median beträgt 0,12 mm. KHK+ weisen eine durchschnittliche Rezession von 0,71 mm (+/-0,65) auf. Hier liegt der Median bei 0,50 mm (siehe Tab.20).

Nach Durchführung des Mann-Whitney-Tests ergibt sich mit $p=0,000$ ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und GR (siehe Tab.21).

3.2.14 Indikatoren parodontaler Erkrankung

Die Kombination der Parameter BoP>20%, ST>5mm und PII>1 wird in dieser Arbeit als Indikator für eine parodontale Erkrankung verwendet (STELZEL ET AL. 2002). In Abb. 14 (0-1, 2, 3) wird die Anzahl der Indikatoren betrachtet, die bei den Patienten festzustellen sind. Sie konnten bei 14% (n=17 von 125) der KHK+ Patienten und 6% (n=3 von 45) der KHK- Probanden diagnostiziert werden. 41% (n=18 von 45) der KHK- Patienten wiesen keinen oder maximal einen der genannten Parameter auf. Bei lediglich 20% (n=25 von 125) der KHK+ Patienten traf dies ebenfalls zu. Es konnte ein sehr gering signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und den Indikatoren parodontaler Erkrankung festgestellt werden (0,013).

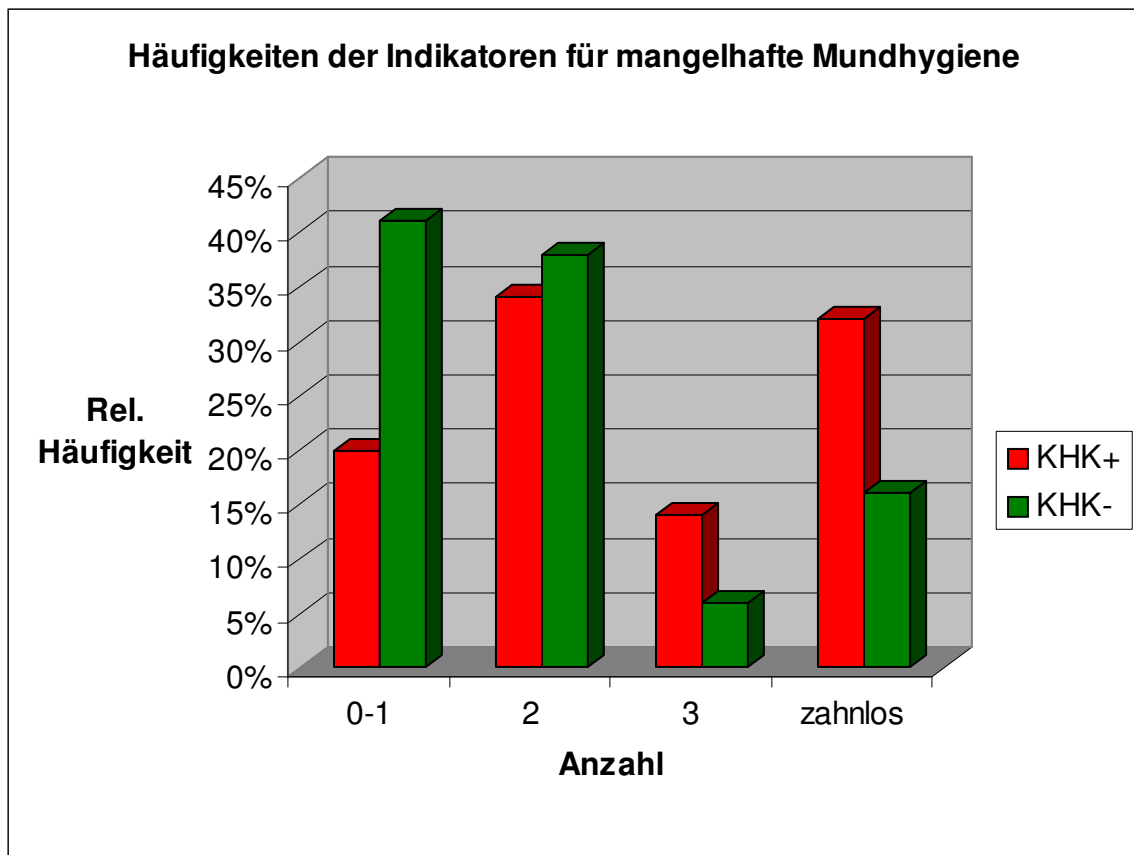


Abb. 14: Exel Grafik: Häufigkeiten der Indikatoren für mangelhafte Mundhygiene

Tabelle 25 zeigt mögliche Korrelationen zwischen den Indikatoren einer parodontalen Erkrankung und den untersuchten Risikofaktoren auf:

Risikofaktoren	Stat. Ergebnis
HDL	nicht signifikant
LDL	nicht signifikant
Chol	nicht signifikant
Tgl	nicht signifikant
BMI	nicht signifikant
Diabetes	nicht signifikant
Nikotinkonsum	nicht signifikant
Alter	nicht signifikant

Tab. 25: Risikofaktoren für KHK und Indikatoren für PA

3.2.15 Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der statistischen Auswertung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen KHK und den Vergleichsparametern noch einmal zusammen:

Vergleichsparameter	kritische Irrtumswahrscheinlichkeit p	Ergebnis
Alter	0,000	höchst signifikant
Body Mass Index	1,000	nicht signifikant
Nikotinkonsum	0,305	nicht signifikant
Diabetes mellitus	0,016	signifikant
LDL-Cholesterin	0,598	nicht signifikant
HDL-Cholesterin	0,18	nicht signifikant
Lipoprotein (a)	0,600	nicht signifikant
Arterielle Hypertonie	Systolisch: 0,584 Diastolisch: 0,555	nicht signifikant
Cholesterin	0,216	nicht signifikant
Triglyceride	0,145	nicht signifikant
Männl. Geschlecht	0,000	höchst signifikant
AL \geq 3mm	0,000	höchst signifikant
PLI>1	0,016	signifikant
BoP \geq 20%	0,471	nicht signifikant
ST> 5mm	1,00	nicht signifikant
ST	0,003	sehr signifikant
GR	0,000	höchst signifikant
BOP>20,ST>5, PLI>1	0,013	sehr gering signifikant
Zahnlosigkeit	0,023	signifikant

Tab. 26: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die zahnmedizinische Untersuchung der Patienten fand auf den Stationen der kardiologischen Abteilung statt. Es wurden nur Probanden in die Studie einbezogen, die sich am nächsten Tag einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen und der parodontologischen Untersuchung zugestimmt hatten. Alter und Geschlecht wurden dabei nicht als Auswahlkriterium herangezogen. Derzeit ist die Herzkatheteruntersuchung die genaueste Untersuchungsmethode und Standard bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheiten (FUSTER ET AL. 1992A, FUSTER ET AL. 1996, GROSS ET AL. 1996). Mittels der angiografischen Darstellung eines veränderten Gefäßlumens lässt sich das Vorliegen einer Arteriosklerose am besten verifizieren (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995). Neben einer Objektivierung von Ausdehnung und Schweregrad einer ischämischen Herzkrankheit (CLASSEN ET AL. 1994) lassen sich nur durch genaue Kenntnisse der Koronaranatomie (Lokalisation und Ausmaß der Stenosen) die Notwendigkeit und Art von Revaskularisationsmaßnahmen (katheterinterventionell oder chirurgisch) entscheiden (CLASSEN ET AL. 1994).

Die Erhebungsbögen wurden vom Patienten unter Hilfestellung durch einen Zahnarzt/Arzt ausgefüllt und nicht vom Probanden allein (JOSHIPURA ET AL. 1996), weil dies zu Unstimmigkeiten hätte führen können. Damit wurde sicher gestellt, dass die Patienten die Fragen richtig verstanden und die Antworten nicht durch den betreuenden Arzt/Zahnarzt manipuliert werden konnten.

Die zahnmedizinische Befunderhebung beschränkte sich auf die oben aufgeführten Parameter. Es wäre sicherlich von Vorteil gewesen, die Patienten in der Zahnklinik zusätzlich noch röntgenologisch zu untersuchen, wie dies in den Studien von MATTILA ET AL (1989, 1993) und DESTEFANO ET AL. (1993) der Fall war. Dies war aber infolge der räumlichen Trennung der beiden Fachrichtungen und des Gesundheitszustandes der Patienten nicht möglich. Allerdings ist zur sicheren Diagnostizierung einer Parodontitis die Messung der klinischen Attachmentverlustes entscheidend (PLAGMANN 1998). Dieser wurde im Rahmen des zahnmedizinischen Befundes erhoben.

Insgesamt wurden bisher 232 Patienten untersucht. Ähnliche Fall-Kontroll-Studien von MATTILA ET AL. (1989, 1993) werteten die Daten von wesentlich weniger Probanden aus. Bei Untersuchungen mit weitaus größeren Probandenzahlen handelt sich um prospektive Studien, deren Daten oft nur auf Fragebögen und Untersuchungsergebnissen anderer basierten. Im Gegensatz zu vielen prospektiven Studien (HUJOEL ET AL. 2000, HOWELL ET AL. 2001) wurden hier Daten direkt erhoben und ausgewertet.

4.2 Diskussion des Studiendesign

Während dieser verblindeten Querschnittsstudie wurden alle Patienten, die sich einer Koronarangiografie im Klinikum der Philipps Universität unterzogen, befragt und untersucht. Das bessere Verfahren der Fall-Kontroll-Studie war aus organisatorischen Gründen nicht realisierbar.

Die zahnmedizinische Untersuchung fand vor der Koronarangiografie und damit vor der Diagnosestellung einer koronaren Herzkrankheit statt. Ebenso wusste der behandelnde Kardiologe nichts von den zahnmedizinischen Befunden.

Es handelt sich um eine interdisziplinäre Studie, die hinsichtlich des nötigen Probandenumfangs und der komplexen Untersuchungsmethoden nötig ist. Als problematisch ist der Altersunterschied zwischen Test- (KHK+) und Vergleichsgruppe (KHK-) anzusehen. Das Durchschnittsalter der Vergleichsgruppe lag um 14 Jahre niedriger als das der Testgruppe. Es wäre sinnvoller gewesen, lediglich Patienten desselben Alters auf ihrer koronare Herzerkrankung zu untersuchen. Unsere Ergebnisse müssen hinsichtlich dieses Altersunterschiedes interpretiert werden. Jüngere Patienten weisen wesentlich weniger Risikofaktoren hinsichtlich KHK und Parodontitis auf. Das gleiche Problem zeigen auch MATTILA ET AL. (2000) auf, die infolge des Durchschnittsalters von 57 Jahren keine positive Korrelation zwischen KHK und der parodontalen Erkrankung feststellen konnten. Das Alter des Patientenkollektivs ist generell als zu alt anzusehen, mehrere Studien belegen, dass eine Assoziation zwischen KHK und Parodontitis am stärksten bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren ausgeprägt ist (MATTILA ET AL. 2000, GENCO ET AL. 1997, DE STEFANO ET AL. 1993).

Eine Auswertung der Daten nach Gliederung in männliche und weibliche Untersuchungsteilnehmer wäre sinnvoll gewesen, da Männer öfter und

schwerer an KHK erkranken (MATTILA ET AL. 1993) als Frauen. Durch gemeinsame Auswertung der Daten kann es zu einer Verfälschung bzw. Abflachung der Ergebnisse kommen. Allerdings ist dies bei dem relativ geringen KHK+ -Frauenanteil in der vorliegenden Studie als unwichtig anzusehen. Eine weitere Auswertungsmöglichkeit, derer sich auch MATTILA ET AL. (1993) bedienen, wäre die Aufteilung der Probanden nach dem Verschlussgrad der Gefäße im Herzen. Da diese Studie allerdings noch über Jahre fortgeführt werden wird, ist die Möglichkeit einer solchen Auswertung immer noch gegeben.

Viele andere Studien, die sich mit diesem Thema befasst haben, stellten die Diagnose einer KHK anhand eines vom Patienten ausgefüllten Fragebogens (HUJOEL ET. AL 2002, JOSHIPURA ET AL. 1996). In der vorliegenden Studie erfolgte die Diagnosesicherung einer KHK nicht aufgrund eines Fragebogens, sondern durch eine Koronarangiografie. Damit ist eine Fehldiagnose durch Unwissenheit der Patienten ausgeschlossen.

Um aus einer Korrelation zwischen koronarer Herzkrankheit und marginaler Parodontitis eine Kausalität ableiten zu können, sollten bestimmte Bedingungen erfüllt sein (SLOTS 1998). Zum einen sollte eine Beziehung zwischen KHK und Parodontitis in geografisch und genetisch verschiedenen Bevölkerungspopulationen ähnlich sein. Dazu werden epidemiologische Studien, wie die vorliegende, benötigt. Es sollte in Querschnitts- bzw. prospektiven Studien geklärt werden, ob die Prävalenz und Inzidenz der KHK bei Parodontitispatienten höher ist als bei parodontal gesunden Probanden. Das Auftreten einer KHK sollte dem einer Parodontitis folgen (prospektive Studien). Dies ist sicherlich ein Schwachpunkt unserer Studie. Es ist nicht erkennbar, ob die Probanden zuerst an KHK oder an Parodontitis erkrankt waren. Dazu ist eine Nachuntersuchung der KHK-negativen bzw. parodontitisfreien Probanden in einigen Jahren nötig.

Die Reduktion bzw. Heilung der Parodontitis sollte sich in einer verringerten Inzidenz der KHK widerspiegeln. Diese Feststellung ist nur durch Interventionsstudien möglich, die ethisch fragwürdig sind, letztlich aber nötig, um entgeltige Gewissheit zu erlangen. Schließlich ist zu klären, welche Auswirkungen eine Beeinflussung der Parodontitis auf die Pathogenese der KHK hat.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Arteriosklerose und ihre Folgen sind die häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Sie ist die Hauptursache bei der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit. Es handelt sich bei der Atherogenese um einen komplexen Vorgang, der durch verschiedene Wechselwirkungen zwischen dem Gefäßendothel, den darunterliegenden glatten Muskelzellen, Blutplättchen, Makrophagen und Monozyten, aktivierten T-Lymphozyten, Wachstumsfaktoren und Zytokinen charakterisiert ist (Ross 1993). Nach dem Paradigma der "Response-to-injury"-Hypothese stellt das initiale Ereignis der Atherogenese eine "Verletzung" des Endothels durch verschiedene Risikofaktoren, welche eine endotheliale Dysfunktion bewirken, dar (Ross 1993). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit wird in der Literatur seit langem diskutiert. Beide Erkrankungen haben viele gemeinsame Risikofaktoren, die in der vorliegenden Studie näher untersucht wurden.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten liegt bei 61 Jahren. KHK-positive Patienten waren mit 64,4 Jahren höchst signifikant älter als KHK-negative Patienten mit 51,8 Jahren. Auf diesem Hintergrund sollten die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse betrachtet werden. Das **Lebensalter** spielt sowohl bei der KHK als auch bei der Parodontitis eine Rolle, es zählt zu den erworbenen Risikofaktoren. Wie zu erwarten war, korreliert das Alter mit dem Attachmentverlust ($r=0,150$) und der gingivalen Rezession ($r=0,299$) (PLAGMANN 1997, BECK ET AL. 1990). Patienten mit höherem Lebensalter weisen auch vermehrt parodontale Probleme wie Attachmentverlust und gingivale Rezession auf (MATTILA ET AL. 2000). Ebenso wie in der Studie von MATTILA ET AL. (2000) ist das Durchschnittsalter der untersuchten Probanden als zu hoch anzusehen. GENCO ET AL. (1997) wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis lediglich bei Patienten nach, die jünger als 60 Jahre waren. Bei DE STEFANO ET AL. (1993) konnte eine signifikante Korrelation sogar nur bei Patienten unter 50 Jahren festgestellt werden. Ältere Menschen weisen altersassoziiert vermehrt zahnmedizinische und allgemeinmedizinische Probleme auf. Dadurch ist eine signifikante Zuordnung der KHK zur Parodontitis bzw. deren Risikofaktoren äußerst schwierig.

Patienten mit **Übergewicht** litten zu 75 % an einer KHK. 25% der übergewichtigen Patienten hatten keine KHK. Allerdings liegt der Mittelwert des BMI mit 27,1 kg/m² für die KHK-positiven Probanden nur gering über dem Normwert von 27,0 kg/m². Patienten ohne KHK wiesen einen BMI von 26,0 kg/m². Es lässt sich eine statistisch nicht nachweisbare leichte Tendenz zur Übergewichtigkeit in der KHK-Gruppe feststellen. Hinsichtlich der untersuchten zahnmedizinischen Parameter findet sich eine sehr geringe Korrelation ($r=0,156$) zwischen PII und einem erhöhten BMI. Die Interpretation dieser Tatsache, dass übergewichtige Patienten mehrere kohlenhydrathaltige Zwischenmahlzeiten ohne anschließendes gründliches Zähneputzen zu sich nehmen, darf als gewagt angesehen werden.

Hinsichtlich des **Nikotinkonsums** konnte keine statistisch signifikante Divergenz ($p=0,305$) zwischen den Patientenkollektiven festgestellt werden. Mit 51% hatten die KHK-positiven Patienten gegenüber 43% der KHK-negativen Patienten einen geringfügig höheren Raucheranteil. Es wäre eigentlich ein deutlich positiveres Ergebnis hinsichtlich des Nikotinkonsums in der KHK-positiven Gruppe zu erwarten gewesen. Bereits in der Framingham-Studie konnte für Raucher ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, an KHK zu erkranken (FRIEDBERG 1972). Eine Korrelation zwischen Nikotinkonsum und den ausgewerteten zahnmedizinischen Parametern konnte ebenfalls nicht festgestellt werden, obwohl viele Untersuchungen einen negativen Einfluß des Rauchens auf die parodontale Gesundheit dokumentieren (GROSSI ET AL. 1994, BERGFELD 2000). Dass in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden konnte, mag an der geringen Fallzahl und dem hohen Alter der Probanden gelegen haben.

Diabetes mellitus ist signifikant häufiger ($p=0,016$) in der Gruppe der KHK-positiven Probanden zu finden. Das Ergebnis wird durch Aussagen anderer Autoren, die Diabetikern ein um ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko an KHK zu erkranken zusprechen, bestätigt (SIMON & KLISCH 2001). HUJOEL ET AL. (2000) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Parodontitis und dem Auftreten eines Diabetes mellitus bei ihren Probanden nachweisen. In der vorliegenden Studie konnte das nicht bestätigt werden.

Dies kann an dem geringen bis nicht vorhandenen Zahnbestand (30% Zahnlos) der untersuchten Diabetiker gelegen haben. Die vermehrte Zahnlosigkeit spricht wiederum für die bereits erwähnte Problematik hinsichtlich der parodontalen Gesundheit bei Diabetikern und deren Zunahme im Alter.

Der **LDL-Cholesterinspiegel** ist bei beiden Untersuchungsgruppen mit 120 mg/dl bei den KHK-negativen und mit 117 mg/dl bei den KHK-positiven Patienten geringfügig erhöht (Normwert: LDL \leq 100 mg/dl). Allerdings ist die Differenz zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,598$). Der relativ geringe LDL-Spiegel bei den erkrankten Probanden gegenüber den Gesunden liegt daran, dass der Großteil der Patienten bereits Cholesterin senkende Medikamente einnahm. Dies verfälscht das Ergebnis natürlich. Andererseits verdeutlicht es aber auch die Wirksamkeit solcher Medikamente und deren Nutzen.

Patienten ohne KHK hatten im Durchschnitt einen **HDL-Wert** von 45 mg/dl. Der Normwert liegt je nach Geschlecht zwischen 40 und 50 mg/dl. Wie zu erwarten gewesen ist, zeigen Patienten mit koronarangiografisch gesicherten Koronarstenosen einen wesentlich geringeren HDL-Wert von im Mittel 38 mg/dl. Da Medikamente in diesen Stoffwechselfvorgang nicht eingreifen, zeigt sich hier das weiter oben erwähnte Risikoprofil für KHK deutlich. Betroffene Patienten besitzen eindeutig zu wenig HDL. Allerdings lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich dieses Parameters feststellen ($p=0,18$). Die Sondierungstiefe korreliert negativ mit HDL. Zwischen beiden Variablen besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,014$). Zwischen HDL und dem Attachmentlevel besteht eine sehr geringe negative Korrelation ($r=-0,255$). Sie zeigen einen sehr signifikanten Zusammenhang ($p=0,008$). Über die Ursache dieses Zusammenhanges darf spekuliert werden, es bedarf dahingehend sicherlich noch vermehrter wissenschaftlicher Arbeit.

Die Rolle der **Hypercholesterinämie** bei der Atherogenese ist erwiesen (EAS 1987). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen im statistischen Vergleich keinen signifikanten Unterschied ($p=0,216$) zwischen beiden Patientenkollektiven bezüglich eines erhöhten Cholesterinspiegels. Die **Gesamtcholesterinwerte** lagen im Mittel sowohl bei den KHK-positiven Patienten mit 186 mg/dl als auch bei den KHK-negativen Patienten mit 196

mg/dl unter den als Hypercholesterinämie anzunehmenden Wert von ≥ 200 mg/dl. Patienten ohne KHK weisen einen höheren Gesamtcholesterinwert auf als Patienten mit dieser Erkrankung. Hier zeigen sich ebenfalls die Auswirkungen einer cholesterinsenkenden Medikation der betroffenen Patienten. Diese Werte sind somit statistisch nicht aussagekräftig. Wie zu erwarten gewesen ist, zeigt sich daher auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Für die **Triglyzeridwerte** zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Für beide Probandengruppen lässt sich für die KHK-positiven mit 168 mg/dl und für die KHK-negativen Patienten mit 155 mg/dl kein erhöhter Triglyzeridspiegel (≥ 200 mg/dl) feststellen. Der Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,145$). Es ist anzunehmen, dass hier ebenfalls die medikamentöse Therapie ihre Auswirkungen zeigt.

Die **LP(a)** Konzentration lag bei KHK-positiven Patienten im Mittel bei 25,82 mg/dl und bei KHK-negativen Patienten bei 20,6 mg/dl. Da momentan noch kein Mittel bekannt ist, diesen Lipoproteinwert zu senken, können an Hand seiner Konzentration Fettstoffwechselstörungen in der vorliegenden Studie diagnostiziert werden. Ab einem Wert von >25 mg/dl wird von einem deutlich erhöhten Arteriosklerosisrisiko für die betroffenen Patienten gesprochen. Zwischen beiden Patientengruppen zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieses Parameters ($p = 0,600$). Wie zu erwarten gewesen ist, weisen Patienten mit KHK einen höheren Lp (a) - Spiegel auf, der über dem Grenzwert von 25 mg/dl liegt.

71% der an einer koronaren Herzkrankheit erkrankten Patienten litten an **Bluthochdruck** ebenso 52% der Gesunden. Sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck bei der Gruppe der KHK-positiven lag noch mit 139/68 mm Hg unter den von der WHO als Bluthochdruck bezeichneten Grenzwerten von 140/90 mm Hg. Diese eigentlich nicht erwarteten relativ niedrigen Werte lassen sich ebenfalls wieder mit der Einnahme von Blutdruck senkenden Mitteln beim Großteil der Probanden erklären. Der Blutdruck der KHK-negativen Patienten lag im Durchschnitt bei 135/67 mm Hg nicht signifikant verschieden zu den Werten der KHK-positiven Probanden (Systolisch: $p=0,584$, diastolisch: $p=0,555$). Eine Korrelation zwischen diesen Ergebnissen und den zahnmedizinisch Parametern lässt sich nicht feststellen.

Lediglich 29% der Untersuchten sind weiblichen **Geschlechts** (n=68). Innerhalb dieser Gruppe konnte nur bei 22% eine KHK nachgewiesen werden. Dies entspricht den Erwartungen (CLASSEN ET AL. 1994). Frauen erkranken weit weniger an der koronaren Herzkrankheit als Männer. Außerdem wird bei ihnen seltener eine korrekte Diagnose gestellt, da die Symptome eines Herzinfarktes mit Oberbauchbeschwerden, Übelkeit oder Erbrechen oft fehlinterpretiert werden. Das männliche Geschlecht wies einen höchst signifikanten Zusammenhang mit KHK auf ($p=0,000$).

Der **Plaquesindex** lag bei KHK-negativen Patienten im Mittel bei 1,48 (+/-1,35) und bei KHK-positiven Patienten bei 1,89 (+/- 1,09). Einen **Pll>1** wiesen 80,5% (n=95 von 118) der KHK+ Patienten auf, bei den KHK- waren es 19,5% (n=23 von 118). Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,016$) zwischen dem Vorliegen einer KHK und dem Pll>1 feststellen. Diese Tatsache könnte sich durch ein vermindertes Gesundheitsbewusstsein dieser Patienten begründen.

Ein **Attachmentverlust** von ≥ 3 mm konnte bei 44% der Untersuchten festgestellt werden. Von ihnen litten 82% ebenfalls unter einer KHK. KHK-Patienten hatten einen durchschnittlichen Attachmentlevel von 2,9 mm (+/- 0,92). Der Median lag bei 2,68 mm. KHK+ Probanden wiesen einen Mittelwert von 3,62 mm (+/-1,03) und einen Median von 3,38 mm auf. Ein erhöhter Attachmentverlust steht in höchst signifikantem Zusammenhang mit einem positivem KHK-Befund ($p=0,000$).

Einen erhöhten Wert **für Bluten auf Sondierung (BoP $\geq 20\%$)** konnte bei 23,5% der Untersuchten festgestellt werden. 77,5% davon hatten eine koronare Herzerkrankung. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,471$) zwischen KHK und einem erhöhten Blutungsindex BoP $\geq 20\%$ nachgewiesen werden.

Patienten ohne KHK hatten im Mittel eine **Sondierungstiefe** von 2,6 mm (+/- 0,6 mm), KHK-positive Patienten wiesen eine Sondierungstiefe von 2,9 (+/- 0,7) auf. Der Mittelwert überschreitet bei beiden Patientengruppen nicht den Grenzwert von 4 mm. Es konnte ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und der Sondierungstiefe aufgezeigt werden ($p=0,003$). Eine Sondierungstiefe>5 mm wiesen 2% der KHK-negativen und 1,6% der KHK-

positiven Patienten auf. Ein signifikanten Zusammenhang mit KHK war nicht feststellbar ($p=1,00$).

Patienten mit KHK weisen eine durchschnittliche **gingivale Rezession** von 0,71 mm ($\pm 0,65$ mm) auf. Wie erwartet wurde, konnte ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und GR aufgezeigt werden ($p=0,000$).

Die **Indikatoren für eine parodontaler Erkrankung** ($BoP > 20$, $ST > 5$, $PII > 1$) finden sich bei KHK+-Patienten sehr gering signifikant öfter ($p=0,013$).

Patienten, die unter der koronaren Herzerkrankung litten, haben vermehrt parodontale Probleme, wie erhöhte Sondierungstiefe, Plaqueakkumulation, gingivale Rezession und stärkere Blutungsneigung.

Generell sind die gesammelten Daten aufgrund ihrer geringen Menge nur bedingt aussagekräftig. Der vermutete Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis deutet sich an, ist aber statistisch nicht aussagekräftig. Eine Verbindung zwischen den zahnmedizinischen und allgemeinmedizinischen Risikofaktoren lässt sich auch nur bei verschiedenen Parametern nachweisen. Es gibt einen geringen signifikanten Zusammenhang zwischen der Sondierungstiefe und HDL ($p=0,014$) und zwischen BMI und PII ($p=0,042$). Ein sehr signifikanten Zusammenhang existiert zwischen PII und dem Lebensalter ($p=0,003$), AL und HDL ($p=0,008$), gingivaler Rezession und Alter ($p=0,000$) sowie zwischen AL und Alter ($p=0,001$). Die Tatsache, dass im Alter die zahnmedizinischen Parameter wie AL, gingivale Rezession und Plaqueindex zunehmen, stellten bereits viele andere Autoren fest (BOYLE ET AL. 1973, PLAGMANN 1997). Die Tatsache, dass das Durchschnittsalter der KHK-positiven Patienten bei 64,4 Jahren liegt, das der KHK-negativen Vergleichsgruppe allerdings nur bei 51,8 Jahren, verdeutlicht das Altersproblem dieser Studie. Ältere Patienten weisen nicht nur vermehrt parodontologische sondern auch allgemeinmedizinische Probleme auf.

4.4 Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren

Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis beschäftigen, zeigen divergente Ergebnisse. Tabelle 23 gibt einen Überblick über epidemiologische Studien, die eine Assoziation beider Erkrankungen untersuchten. Dabei werden nur Studien aufgeführt, die eine adäquate Zahl an Fällen und Kontrollen einbezogen haben und ein Studiendesign aufwiesen, das

mögliche Störgrößen (Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, Cholesterinspiegel BMI, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität und ethnische Zugehörigkeit) berücksichtigt. Problematisch bei epidemiologischen Studien ist die Definition der Mundgesundheit. Es werden eigene Indizes kreiert, die einen Vergleich zwischen den Studien eigentlich nicht zulassen, unabhängig davon, ob es sich um prospektive, Querschnitts- oder Fall-Kontrollstudien handelt.

Autor/ Jahr	Studiendesign	Adjustierung	Signifikanz
Mattila et al. 1989	Fall- Kontroll N=202	Alter, Geschlecht, Sozioöko. Status, Zigarettenkonsum, Hypertonie, Serumtriglyzeride, Serum C-Peptid Konzentration, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus	Positiv
Mattila et al. 1993	Fall-Kontroll N= 100	Serumtriglyzeride, BMI, Hypertonie, Rauchen, sozioöko. Status, Alter, Anzahl früherer Herzinfarkte	Positiv (für Männer)
Mattila et al. 1995	Fall-Kontroll (7 Jahre) N=214	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Hypertonie, Cholesterinspiegel, BMI, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, Diabetes mellitus, Anzahl früherer Herzinfarkte	Positiv
Mattila et al. 2000	Fall-Kontroll N= 138	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Cholesterinspiegel, HDL, Triglyceride, sozioöko. Status	Negativ
DeStefano et al. 1993	Prospektiv (15 Jahre) N= 9760	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, Cholesterinspiegel, BMI, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, ethnische Zugehörigkeit, frühere Herzinfarkte	Positiv
Joshiyura et al. 1996	Prospektiv (6 Jahre) N= 44119	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, BMI, Alkoholkonsum, körperl. Aktivität, Vitamin E, pos. Familienanamnese	Negativ
Beck et al. 1996	Prospektiv (18 Jahre) N= 1147	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Hypertonie, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, Cholesterinspiegel, BMI, sozioöko. Status	Positiv

Genco et al 1997	Prospektiv (10 Jahre) N=1372	Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Insulingebrauch, Cholesterinspiegel	Positiv
Beck et al. 1999	Prospektiv (3 Jahre) N= 4000	Alter, Geschlecht, Bildung, Diabetes mellitus, Rauchen	Positiv
Wu et al. 2000	Prospektiv (21 Jahre) N= 9962	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, Cholesterinspiegel, BMI, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, ethn. Zugehörigkeit	Positiv
Hujoel et al. 2000	Prospektiv (21 Jahre) N=8032	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, BMI, Hypertonie, Serum Cholesterolspiegel, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, körperl. Aktivität, ethn. Zugehörigkeit, Nervenzusammenbruch	Negativ
Hujoel et al. 2001	Prospektiv N= 4027	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, BMI, Hypertonie, Diabetes mellitus, Serum-Cholesterolspiegel, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, ethn. Zugehörigkeit, körperl. Aktivität, Nervenzusammenbruch	Negativ
Hujoel et al. 2002	Prospektiv (22 Jahre) N=636	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Größe, Gewicht, Hypertonie, Serum Cholesterolspiegel, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, sozioöko. Status, körperl. Aktivität, ethn. Zugehörigkeit, Nervenzusammenbruch	Negativ
Howell et al. 2001	Prospektiv (12,3 Jahre) N=22071	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, BMI, Alkoholkonsum, körperl. Aktivität, positive Familienanamnese, Aspirin- u. β -Karotinbehandlung	Negativ
Pussinen et al. 2004	Fall-Kontroll N=30	Alter, Geschlecht, Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, BMI	Positiv
Meurman et al. 2003	Fall-Kontroll n=506	Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypertonie, BMI, Größe, CRP, Fibrinogen-Level	Positiv
Grau et al. 2004	Fall-Kontroll N=771	Alter, Geschlecht, sozioök. Status, Life styl Faktoren	Positiv

Tab. 27: Ergebnisse anderer Autoren

In fast allen bisher durchgeführten Studien wurde ein positiver Zusammenhang zwischen KHK und dem Vorliegen einer parodontalen Erkrankung festgestellt. Allerdings war er nach Berücksichtigung der Risikofaktoren dieser Erkrankung in einigen Studien nicht signifikant (HUJOEL ET AL. 2000). Dies weist daraufhin, dass andere, häufig mit KHK assoziierte Faktoren, wie z.B. Rauchen, die eigentliche Ursache für den beobachteten Zusammenhang darstellen könnten. Andererseits deuten verschiedene Veröffentlichungen über biologische Zusammenhänge der beiden Erkrankungen, wie die Invasion oraler Bakterien in koronare Endothelzellen (HERZBERG & MEYER 1998, DORN ET AL. 1999) oder die Anwesenheit oral-pathogener Bakterien in Atheromen (STELZEL ET AL. 2002) auf einen möglichen Zusammenhang hin. Diese Beobachtung unterstützt eine mögliche Assoziation zwischen KHK und Parodontitis.

HUJOEL ET AL. (2000) werteten die Daten der NHANES I aus, in der sie den Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis, Gingivitis und parodontal Gesunden untersuchten. Zunächst fanden sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis bzw. Gingivitis. Sie stellten bei Patienten mit Parodontitis einen signifikant erhöhten Blutdruck, Serumcholesterinspiegel, BMI, Übergewicht sowie signifikant vermehrt Diabetes mellitus fest. Probanden mit Parodontitis waren signifikant öfter männlichen Geschlechts und älter als die Vergleichsgruppe. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 52 Jahren, solche mit gesundem Parodont eines von 42 Jahren. Nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren konnte in der Gruppe der Parodontitis-Patienten eine nicht signifikante Zunahme des relativen Risikos an KHK zu erkranken, festgestellt werden. Gingivitis war nicht mit einer Zunahme des Risikos assoziiert. HUJOEL ET AL. (2000) schließen Parodontitis nicht als einen potentiellen Risikofaktor für KHK aus, halten ihn aber für sehr gering. Mit der vorliegenden Untersuchung kann dies nur bestätigt werden.

HUJOEL ET AL. (2001) stellten in einer Studie fest, dass die Probanden selbst bei Elimination aller dentalen bzw. parodontalen Risikofaktoren bis hin zur Zahnlosigkeit kein geringeres KHK-Risiko aufwiesen, als Patienten mit parodontalen Problemen. Sie folgerten daraus, dass die Belastung durch parodontale Keime nicht zu einer Zunahme des KHK-Risikos führt. Allerdings vernachlässigten sie den Aspekt, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung zahnlose Patienten auch einmal Zähne besessen haben, die eventuell aufgrund

einer Parodontitis extrahiert werden mussten. Damit wären sie über Jahre einer dento-mikrobiellen Belastung ausgesetzt gewesen, die zur Arteriosklerose - Entstehung hätte beigetragen können.

HUJOEL ET AL. (2002) veröffentlichten eine Studie, bei der sie Parodontitis bzw. Gingivitis als potentiellen Risikofaktor für KHK ausschließen. Das Durchschnittsalter der Parodontitis-Patienten liegt bei 63 Jahren. Es ist wesentlich höher als in der von HUJOEL ET AL. im Jahr 2000 veröffentlichten Studie und entspricht dem Durchschnittsalter unserer Probanden. Individuen der Parodontitis-Gruppe waren signifikant öfter männlichen Geschlechts, hatten signifikant ein höheres Alter, geringere Bildung und ein geringeres Einkommen als die gesunde Vergleichsgruppe. Die Studien von HUJOEL ET AL. erstrecken sich alle über einen sehr langen Zeitraum. Hier ist zu kritisieren, dass nicht klargestellt wird, ob eine zu Beginn bestehende parodontale Erkrankung im Untersuchungszeitraum behandelt wurde, oder ob währenddessen eine Parodontitis entstand.

MATTILA ET AL. (1989, 1993) konnten in ihren Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und dem akuten Myokardinfarkt bei Männern nachweisen ($p < 0,01$; $p < 0,05$). In der vorliegenden Studie konnte dahingehend kein Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,305$). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass sich wahrscheinlich viele Patienten bereits als Nichtraucher betrachteten, obwohl sie infolge der gestellten KHK-Diagnose erst vor kurzem aufgehört hatten zu rauchen. Außerdem konnte bei dem 1993 untersuchten Patientengut von MATTILA ET AL. dieser Zusammenhang nur für Männer, die noch aktiv rauchten, nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, fand in der vorliegenden Studie hinsichtlich der Auswertung der Daten keine geschlechtsspezifische Differenzierung statt.

Außerdem konnte in der Gruppe der KHK-positiven Patienten bei MATTILA ET AL. (1993) eine signifikant geringere Serumkonzentration von HDL und in der Untersuchung von 1989 eine nicht signifikante höhere Konzentration von Triglyzeriden nachgewiesen werden. Ein niedriger HDL-Spiegel konnte bei der Auswertung der vorliegenden Daten für die KHK-positive Patientengruppe bestätigt werden, allerdings erwies er sich als nicht signifikant ($p < 0,18$). Die nicht signifikant erhöhte Triglyzeridkonzentration bei KHK-positiven Patienten ist auch in dieser Studie zu beobachten und wird von MATTILA ET AL. (1993)

ebenfalls bestätigt. Sie korreliert bei MATTILA ET AL. (1993) lediglich mit der Zunahme des Grades der Koronarstenose.

Bluthochdruck war vermehrt in der Gruppe der KHK-positiven Patienten bei MATTILA ET AL. (1989) ($p < 0,06$) zu beobachten, wogegen in der Studie von 1993 und in unserer kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Hinsichtlich des Vorliegen eines Diabetes waren keine Unterschiede zwischen KHK-positiven und KHK-negativen Patienten von MATTILA ET AL. (1989, 1993) festzustellen, was unsere Studie eindeutig widerlegt. Die Ursache könnte in der gegenüber unserer Studie (22 Personen) relativ geringen Anzahl an Diabetes mellitus Erkrankter (1989: 8 Personen, 1993: 7 Personen) liegen.

Der Cholesterinspiegel war in der Untersuchung von MATTILA ET AL. (1989) in der Kontrollgruppe niedriger als in der Gruppe der KHK-positiven Patienten, korrelierte aber generell nicht mit dem akuten Myokardinfarkt. Dieser Sachverhalt konnte in der Folgestudie von 1993 nicht bestätigt werden (MATTILA ET AL. 1993), ebenso wie in der vorliegenden Studie. Eine mögliche Ursache dafür könnte die Entwicklung wesentlich besserer Cholesterinsenkender Medikamente seit 1989 sein. Heute nimmt ein Großteil der Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit bereits Cholesterinsenkende Medikamente, was in unserer Studie sicherlich seine Auswirkungen zeigt.

Die Variable Alter, die in unserer Studie höchst signifikant mit KHK korreliert, ist in den Untersuchungen von MATTILA ET AL. (1989, 1993) nicht signifikant mit dem Vorkommen eines akuten Myokardinfarktes korreliert. Bei der Auswertung der Daten nach Aufteilung der Probanden hinsichtlich der Schwere ihrer Koronarstenose konnten MATTILA ET AL. 1993 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und dem Alter feststellen.

Einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und den beiden von MATTILA ET AL. (1989, 1993) benutzten dentalen Indizes (PTGI, total dental index) konnte in ihren Studie festgestellt werden. Selbst nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren für eine KHK blieb ein signifikanter Zusammenhang zwischen schlechter Mundhygiene und der KHK bestehen. Unsere vorliegende Studie kann lediglich diskrete Hinweise auf diesen möglichen Zusammenhang zwischen schlechter Mundhygiene und KHK dokumentieren. MATTILA ET AL. (1993) fanden keine Assoziation zwischen dem verwendeten PTGI und den

Blutlipidwerten, dem BMI und der Hypertonie (MATTILA ET AL. 1993). Diese Aussage bestätigt trotz Verwendung anderer Dentalindizes unsere Ergebnisse für die genannten Parameter.

In einer prospektiven Studie von MATTILA ET AL. (1995) wurde auf Patienten einer früheren Fall-Kontroll Studie zurückgegriffen. Nach sieben Jahren bildeten Patienten, bei denen keine weiteren Symptome einer KHK aufgetreten waren, eine Studiengruppe. Patienten, die im Beobachtungszeitraum an einer KHK verstarben bzw. stationär aufgenommen wurden, bildeten die Vergleichsgruppe. Der total dental index in der Gruppe der erneut erkrankten Personen erschien ebenfalls signifikant erhöht. Bezüglich der klassischen Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung zeigten sich in den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Alle drei vorgestellten Studien von MATTILA ET AL. (1989, 1993, 1995) weisen einen signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und dentalen Erkrankungen nach. Bei der Interpretation und dem Vergleichen mit anderen Studienergebnissen gilt es aber die geringe Fallzahl und das vorwiegend männliche Patientengut zu berücksichtigen. Die verwendeten Indizes sind unkonventionell und daher mit den in der vorliegenden Studie gebrauchten Dentalindizes vorsichtig zu vergleichen.

In einer Fall-Konrollstudie von MATTILA ET AL. aus dem Jahr 2000 konnte bei den 85 KHK-positiven Patienten im Bezug auf die koronaren Risikofaktoren ein höchst signifikant niedriger HDL-Spiegel und ein signifikant erhöhter Triglycerid-Spiegel festgestellt werden (MATTILA ET AL. 2000). In unserer Studie deuten sich ähnliche Ergebnisse an, die allerdings nicht statistisch signifikant sind. In der Gruppe der KHK-positiven Patienten stellten MATTILA ET AL. einen geringfügig, nicht signifikant erhöhten Dental-Index fest. Ein Zusammenhang zwischen den erhobenen Dentalindizes und der koronaren Herzkrankheit war nicht ersichtlich. MATTILA ET AL. (2000) sehen die Ursache des fehlenden signifikanten Zusammenhangs zwischen KHK und dem erhöhten Dental-Index im vergleichsweise hohen Alter des untersuchten Patientenguts (Durchschnittsalter in der KHK-positiven Gruppe 56.8 Jahre). Das Durchschnittsalter der Probanden in der vorliegenden Studie beträgt 62 Jahre, liegt also noch wesentlich höher.

GENCO ET AL. (1997) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK ebenfalls nur für die Patientengruppe im Alter von 60 Jahren oder jünger nachweisen. Sie stellten fest, dass die Kombination aus Parodontitis, männlichem Geschlecht und ein über 10 Jahre vorhandener Diabetes mellitus signifikant das Auftreten einer KHK in der Zukunft vorhersagt (GENCO ET AL. 1997). Eine deutliche Zunahme der Mortalität infolge einer KHK wurde bei Männern unter 50 Jahren mit Parodontitis bzw. schlechter Mundhygiene bei DESTEFANO ET AL. (1993) festgestellt. Sie halten eine schlechte Mundhygiene für einen Indikator der generell unzulänglichen Gesundheitspflege (DESTEFANO ET AL. 1993). MATTILA ET AL. (2000) sind ebenfalls der Ansicht, dass ältere Menschen mehr Wert auf Gesundheitspflege legen als Jüngere. DESTEFANO ET AL. (1993) kamen nach Auswertung der Daten von 9 760 Personen (Alter zu Studienbeginn: 25 bis 75 Jahre) der NHANES I nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren zu einem weniger starken Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK als MATTILA ET AL (1993). Sie verwendeten zur Erhebung der Mundgesundheit den "Russel Periodontal Index" und den "Oral Hygiene Index". Die Untersuchung von DESTEFANO ET AL. (1993) ergab, dass sich beim Vorliegen einer Parodontitis unter Berücksichtigung der anderen Risikofaktoren das KHK-Risiko um 25% erhöht. Das deutlichste Ergebnis wurde bei Männern unter 50 Jahren festgestellt, dort stieg das Risiko zur Entwicklung einer KHK beim Vorliegen einer Parodontitis um 70%. Eine nachfolgende Auswertung der Daten der NHANES I unter Berücksichtigung der Folgeuntersuchung aus dem Jahr 1992 erbrachte einen schwächeren Zusammenhang (HUJOEL ET AL. 2000).

BECK ET AL. (1996) stellten nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren einen Zusammenhang zwischen einem hohen Kieferknochenverlust und KHK fest. Statistisch signifikante Werte erhielten sie bei Patienten mit einer erhöhten Sondierungstiefe (> 3mm) im Bezug auf BMI, Rauchen und Bildung. Eine signifikante Zunahme des relativen Risikos konnte beim Vorkommen von hohem Knochenverlust (Knochenabbau über 20%) und Rauchen, erhöhten diastolischen Blutdruckwerten und dem Bildungsniveau festgestellt werden. Nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren konnte bei Patienten mit einem hohen Knochenverlust zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine Zunahme des Auftretens einer KHK von 50% nachgewiesen werden. Bei tödlich

verlaufenden koronaren Herzerkrankungen erhöhte es sich auf 90%. Das größte relative Risiko, an KHK zu erkranken, konnten sie bei Patienten mit einer Sondierungstiefe über 3 mm an allen Zähnen feststellen (BECK ET AL. 1996). Keine statistisch signifikanten Werte ergaben sich zwischen dem Auftreten einer KHK und einem hohen Plaqueindex, sowie dem Vorkommen von Gingivitis und der Anzahl an fehlenden Zähnen nach Altersadjustierung. Signifikante Zusammenhänge zwischen KHK und einem höheren Lebensalter, einem größeren BMI, erhöhten Blutdruck- und Serumcholesterinwerten konnten aufgezeigt werden. Die anderen untersuchten Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und Bildungsniveau wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den KHK Patienten und der Kontrollgruppe auf.

BECK ET AL. (1999) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Parodontitis und der Intimdicke der Karotis feststellen. Selbst nach Adjustierung der Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht oder Diabetes konnte eine Zunahme der Dicke der Intima bei Parodontitis-Patienten gemessen werden. Männer wiesen dabei ebenso wie ältere Menschen wesentlich häufiger eine Kombination aus Parodontitis und erhöhter Intimadicke auf. Patienten mit einem höheren Bildungsniveau hatten deutlich weniger Parodontitis und eine geringere Intima - Stärke. Bei Rauchern zeigten sie eine starke Assoziation zwischen Parodontitis und Rauchen auf. Raucher wiesen gegenüber Nichtrauchern ebenfalls eine erhöhte Intimadicke auf. Die größte Prävalenz einer verdickten Intima konnte bei früheren Rauchern diagnostiziert werden (BECK ET AL. 1999).

JOSHPURA ET AL. (1996) untersuchten Probanden, die in Gesundheitsberufen tätig waren, hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen KHK und dem Vorliegen einer parodontalen Erkrankung bzw. Anzahl der vorhandenen Zähne. Hier erfolgte die Verifizierung einer KHK nach Angaben der Probanden, wurde folglich nicht klinisch bestätigt. Untersuchungen mit diesem Studiendesign sind äußerst kritisch zu bewerten, da eine genaue Diagnostik zur Unterstützung der Richtigkeit einer Diagnose unverzichtbar ist. JOSHPURA ET AL. (1996) stellten fest, dass an Parodontitis erkrankte Männer mit 10 oder weniger Zähnen ein erhöhtes Risiko hatten, an KHK zu erkranken als Männer mit 25 oder mehr Zähnen. Sie vermuteten, dass ein Zusammenhang zwischen Zahnverlust und KHK bei parodontal vorgeschädigten Probanden öfter

auftreten könnte (JOSHIPURA ET AL. 1996). Probanden ohne parodontale Probleme wiesen ebenfalls kein KHK-Risiko auf. JOSHIPURA ET AL. (1996) kamen zu dem Ergebnis, dass keine Assoziation zwischen Parodontitis und der Koronaren Herzkrankheit besteht. Ein ähnliches Studiendesign verwendeten HOWELL ET AL. (2001). Sie stellten einen positiven Zusammenhang zwischen KHK und dem Vorliegen einer Parodontitis fest. Die dabei ausgewerteten Daten entstammten einem Referendum von 22037 männlichen Ärzten.

WU ET AL. (2000) beschäftigten sich in einer Studie mit dem Zusammenhang von parodontalen Problemen und Schlaganfällen. Sie werteten dazu Daten der NHANES aus. Nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren zeigte sich, dass Parodontitis einen signifikanten Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt. Selbst Gingivitis und Zahnlosigkeit wiesen ein Risikopotential auf. WU ET AL. (2000) halten Parodontitis für einen wichtigen Risikofaktor hinsichtlich der Entstehung sowohl letaler als auch nicht lebensbedrohlicher Schlaganfälle.

MEURMAN ET AL. (2003) untersuchten, ob Patienten mit KHK öfter Zeichen einer dentalen Infektion aufweisen als Gesunde. Sie fanden heraus, dass KHK-Patienten signifikant häufiger zahnlos waren bzw. weniger Zähne hatten, als die gesunde Vergleichsgruppe. Die noch vorhandenen Zähne wiesen signifikant öfter eine Parodontitis bzw. Zeichen einer Entzündung auf. MEURMAN ET AL. (2003) kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit KHK generell einen schlechteren Gesundheitszustand der Zähne und der Gingiva hatten. In dieser Patientengruppe waren auch die untersuchten Entzündungsmediatoren signifikant erhöht. MEURMAN ET AL. (2003) stellten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Parodontitis/Gingivitis und KHK her.

Eine Studie von PUSSINEN ET AL. (2004) untersucht den Einfluss von Parodontitis auf die antiatherogene Wirkung von HDL. Patienten mit Parodontitis wiesen negative Veränderungen im HDL-Metabolismus auf. Die antiatherogene Wirkung von HDL war bei dieser Patientengruppe eindeutig vermindert. In der vorliegenden Studie gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den drei Indikatoren für eine Parodontitis ($PII > 1$, $ST > 5$, $BoP > 20\%$) und HDL. Ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,050$) zwischen einem niedrigen HDL-Spiegel und KHK konnte, wie erwartet, nachgewiesen werden.

GRAU ET AL. (2004) kamen in ihrer Studie an 771 Patienten über den potentiellen Zusammenhang zwischen Parodontitis/Gingivitis und dem Auftreten

eines Schlaganfalls zu einem positiven Ergebnis für Männer und Individuen jüngeren Alters (<60 Jahren). Frauen waren nicht betroffen. Patienten mit einer schweren Parodontitis wiesen ein wesentlich höheres Schlaganfallrisiko auf. Radiologisch sichtbarer Knochenabbau und Gingivitis waren ebenfalls mit einer Zunahme des Schlaganfallrisikos assoziiert (GRAU ET AL. 2004). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei einem Großteil der aufgeführten Studien ein erhöhtes Risiko für männliche Patienten unter 50 bzw. 60 Jahren mit Parodontitis besteht, in späteren Jahren auch eine KHK zu entwickeln (HUJOEL ET AL. 2002, GRAU ET AL. 2004, DESTEFANO ET AL. 1993). Für Frauen konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

5 Konklusion

1. KHK+ Patienten waren höchst signifikant älter als KHK- Patienten ($p=0,000$)
2. Das Lebensalter zeigt eine sehr signifikante Assoziation sowohl mit dem Attachmentlevel ($p=0,001$) und PII >1 ($p=0,009$) als auch mit der gingivalen Rezession ($p=0,000$).
3. Ein erhöhter Attachmentverlust steht in signifikanter Assoziation mit einem positiven KHK-Befund ($p=0,000$).
4. Zahnlosigkeit findet sich signifikant häufiger in der Gruppe der KHK+-Patienten ($p=0,023$).
5. PII >1 zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer KHK ($p=0,016$).
6. Eine Korrelation zwischen den Indikatoren einer parodontalen Erkrankung und den untersuchten Risikofaktoren für KHK zeigen einen sehr gering signifikanten Zusammenhang ($p=0,013$).
7. 29% der Untersuchten sind Frauen, davon haben 22% eine KHK. Männer weisen höchst signifikant öfter eine KHK auf als Frauen ($p=0,000$).
8. Es kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Vorliegen einer KHK ($p=0,016$) festgestellt werden.
9. HDL weist einen geringen signifikanten Zusammenhang mit ST ($p=0,014$) und einen sehr signifikanten Zusammenhang mit AL ($p=0,008$) auf.
10. Der BMI korreliert sehr gering mit dem PII ($r=0,156$).
11. Eine erhöhte Sondierungstiefe zeigt einen sehr signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer KHK ($p=0,003$).
12. Die Gingivale Rezession ist höchst signifikant öfter bei Patienten mit KHK zu finden ($p=0,000$).

6 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen. In den letzten Jahren weisen Forschungsergebnisse verstärkt darauf hin, dass Infektionen eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese dieser Erkrankung haben. Auch Parodontitis scheint ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein. In den bisher vorliegenden, nichtinvasiven Studien werden das Ausmaß und die Kausalität dieser Beziehung kontrovers diskutiert. Ziel unserer Untersuchung ist es, diesen potentiellen Zusammenhang zwischen koronarangiografisch gesicherten KHK und Parodontitis darzulegen. Dazu wurden Patienten, die zu einer Herzkatheteruntersuchung in der Klinik für Innere Medizin/Kardiologie der Phillipsuniversität Marburg gekommen waren, einer freiwilligen parodontologische Untersuchung unterzogen. Vor der Katheteruntersuchung wurden sowohl anamnestische als auch parodontologische Parameter (ST, GR, PII, AL, BoP) erhoben. Im Rahmen des "Marburger Präventionsmodells" wurde das komplette kardiovaskuläre Risikoprofil erstellt. Von den bisher 232 Untersuchten betrug der Frauenanteil 29% (n=68). Das mittlere Alter liegt bei 61 Jahren (25-87 Jahren). 27% (n=62) der Probanden sind zahnlos. Davon entfielen 21% (n=13) auf das Kontrollkollektiv, 79% (n=49) auf das Testkollektiv. KHK-Patienten sind signifikant häufiger zahnlos ($p=0,023$). Etwa die Hälfte der Untersuchten sind Raucher oder ehemalige Raucher. Davon weisen 51% (n=89) eine KHK auf. Bei 75% (n=174) der Untersuchten wurde koronarangiografisch eine KHK diagnostiziert. Dabei war der Frauenanteil in der KHK Gruppe mit 22% (n=15) geringer als in der Kontrollgruppe mit 48% (n=33). Die KHK-Patienten waren im Median mit 64 Jahren (37-87 Jahren) älter als die Kontrollgruppe (Median 50 Jahre). Männliches Geschlecht und höheres Lebensalter weisen einen sehr signifikanten Zusammenhang mit KHK auf ($p=0,000$). Die Kombination dreier Parameter der parodontalen Erkrankung (ST>5 mm, BoP >20%, PII>1) ließ sich bei 14% (n=17) der KHK-positiven Patienten gegenüber 6% (n=3) der KHK-negativen Patienten feststellen. Es konnte ein sehr gering signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,013$). Eine Korrelation mit den untersuchten Risikofaktoren für KHK konnte nicht gefunden werden. Es kann festgehalten werden, dass männliche Patienten häufiger an KHK erkranken und das Durchschnittsalter dieser Patienten mit 64 Jahren deutlich über dem der KHK-negativen Patienten liegt

(51 Jahre). Patienten mit KHK weisen häufiger parodontale Probleme wie erhöhter Sulcusblutungsindex, erhöhte Sondierungstiefe und schlechtere Mundhygiene auf. Ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen einem erhöhten Plaquindex und dem Vorliegen einer KHK ($p=0,016$). Ein sehr gering signifikanter Zusammenhang zeigt sich hinsichtlich KHK+ und ST ($p=0,003$). Einen sehr signifikanten Zusammenhang weisen AL, GR und dem Vorliegen einer KHK auf ($p=0,000$). Diabetes mellitus weist einen signifikanten Zusammenhang mit KHK auf ($p=0,016$). In der vorliegenden Studie allerdings nicht mit den zahnmedizinischen Parametern. Auswirkungen des Nikotinkonsums konnten weder auf KHK noch auf zahnmedizinische Parameter nachgewiesen werden. Die ermittelten Gesamtcholesterinwerte, Triglyzeridwerte ebenso wie Lp(a)-Werte zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auf. Der HDL-Wert weist einen sehr gering signifikanten Zusammenhang mit ST ($p=0,014$) und einen sehr signifikanten mit AL ($p=0,008$) auf. Es konnte beim BMI kein signifikanter Unterschied zwischen KHK-positiven und KHK-negativen Probanden festgestellt werden, es existiert aber eine sehr geringe Korrelation zwischen diesem Parameter und dem PII ($p=0,156$). Hinsichtlich des arteriellen Blutdrucks konnte kein Zusammenhang zwischen KHK und diesem Parameter festgestellt werden. Aufgrund der bisher ausgewerteten Daten ergibt sich lediglich ein diskreter Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK.

7 Literaturverzeichnis

1. Abdellatif H.M., Burt B.A.:
An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. J Dent Res 66: 13-18, 1987
2. Ainamo J., Bay I.:
Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J 25: 229-239, 1975
3. K., Harner R.:
A new subclavian artery catheterization technique. Radiology in Press zitiert in Friedberg C.: Erkrankungen des Herzens, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
4. Assmann G., Schulte H.:
Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol, 70: 733-737, 1992
5. Assmann G.:
Nationale Cholesterin-Initiative. Deutsches Ärzteblatt, 87: 991-1010, 1990
6. Beck J., Koch G., Rozier R.G., Tudor G.E.:
Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. J Periodontol 61: 521-528, 1990
7. Beck J., Garcia R., Heiss G., Vokonas P.S., Offenbacher S.:
Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 67: 1123-1137, 1996
8. Beck J.D., Pankow J., Tyroler H A., Offenbacher S.:
Dental infections and atherosclerosis. Am Heart J 138: 528-533, 1999
9. Bergfeld A.:
Parodontalerkrankungen und Gesundheit. - München: Phillip-Verl. Buch 2000

10. Bleifeld W., Hamm C.W., Braunwald E.:
"Ebers Papyrus Preface" Unstable Angina Berlin, Springer-Verlag, 1990
11. Boyle W.D., Via W.F., MacFall W.T.:
Radiographic analysis of alveolar crest height and age. J Periodontol 44:
236-243, 1973
12. Brownlee M.:
Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. Diabetes 43: 836-
841, 1994
13. Burus A.:
Observations on some of the most frequent and important diseases of the
heart. Bryce, Edinburgh 1809 zitiert in Friedberg C.: Erkrankungen des
Herzens, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
14. Bühl A., Zöfel P.:
SPSS Version 9. 6., überarbeitete und erweiterte Auflage, Addison-
Wesley Verlag 2000
15. Chamberlain J.C., Galton D.J.:
Genetic susceptibility to atherosclerosis. Br Med Bull 46(4): 917-940, 1990
16. Chiu B.:
Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J 138: 534-
536, 1999
17. Classen M., Diehl V., Kochsieck K:
Innere Medizin Classen M., Diehl V., Kochsieck K. (Hrsg.) 3.,
neubearbeitete Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban und
Schwarzenberg 1994: 1021-1025, 1084-1095, 1186-1187.
18. Cohen D.W., Emeritus D., Rose L.F.:
The periodontal medical risk relationship. Compendium of CED 19: 11-24,
1998
19. Collins J.G., Windley H.W., Arnold R.R., Offenbacher S.:
Effects of a Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator

- response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 62: 4356-4361, 1994
20. Cournand A.F., Ranges H.S.:
Catheterization of the right auricle in men. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 46: 462, 1941
 21. Danesh J., Collins R., Peto R.:
Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350: 430-435, 1997
 22. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al.:
Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta analyses. *BMJ* 321: 199-204, 2000
 23. Darveau R.P., Tanner A., Page R.C.:
The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 14: 12-32, 1997
 24. Deutsche Ärztezeitung: Frauen denken meist, einen Herzinfarkt bekommen nur Männer. 2.11.99
(<http://www.aerztezeitung.de/docs/1999/11/02/198a1101.asp?cat>)
 25. DeStefano F., Anda R.F., Kahn H.S., Williamson D.F., Russell C.M.:
Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 306: 688-691, 1993
 26. DGP, KZVH, LZKH (Hrsg.):
Klassifikation der Parodontalerkrankungen. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 2002
 27. Dorn B.R., Dunn W.A., Progulske-Fox A.:
Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 67: 5792-5798, 1999
 28. European Atherosclerosis Society (EAS):
Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society . *European Heart Journal* 8: 77-88, 1987

29. European Atherosclerosis Society (EAS):
The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society . European Heart Journal 9: 571-600, 1988
30. Ebersole J.L., Cappelli D., Mott G., Kesavalu L., Holt S.C., Singer R.E.:
Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. J Periodontal Res 34: 358-362, 1999
31. Ebersole J.L., Steffen R.L., Willmann D.E.:
Systemic acute phase reactants, c-reactive protein and heptaglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 107: 347-352, 1997
32. Ehmke B., Flemming T.F.:
Ein Risiko für systemische Erkrankungen. ZM 15: 34 -35, 1997
33. Emrich I., Shlossman M., Genco R. J.:
Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 62: 123-130, 1991
34. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R.:
Virus-induced atherosclerosis. J Exp Med 148: 335-40, 1978
35. Flores-de-Jacoby L.:
Mikrobiologie der Parodontopathien. DZZ 42: 54-58, 1987
36. Flores-de-Jacoby L., Mengel R., Joannou U., Zafiropoulos G.G.:
CPITN application in regular dental practice. DZMK 80: 13-20, 1992
37. Fothergill J.:
Case of an Angina pectoris, with remarks. Med Obs. and Inq 5: 233, 1776
zitiert in C. C. Booth: Dr. John Fothergill and the angina pectoris. Med. Hist. 1:115-122, 1957
38. Forssmann W.:
Catheterization of the right heart. Klinische Wochenschrift 45: 2085-2087, 1929
39. Frank U., Daschner F., Gohlke-Bärwolf C.:
Erkrankungen des Endokards. In Roskamm H., Reindell H. (Hrsg.).

Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. 4.Auflage.
Berlin, Heidelberg: Springer: 888-916, 1996

40. Friedberg C.:
Erkrankungen des Herzens, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
41. Fronthingham C:
The relation between acute infectiouse diseases and arterial lesions. Arch Intern Med 8: 153-162, 1911
42. Fuster V., Ross R., Topol E. J.:
Atherosclerosis and coronary artery disease. Fuster V., Ross R., Topol E. J. (Hrsg), Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Puplishers, 1996: 1-21,25-41, 129-149, 387-399, 401-420, 421-460, 463-474, 511-537, 539-555, 585-594, 701-714, 1433-1450
43. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H.:
The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts). N Engl J Med 326: 242-250, 1992a
44. Fuster V., Badimon L., Badimon J. J., Chesebro J. :
Coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). N Engl J Med 326: 310-318, 1992
45. Genco R., Chadda S., Grossi S., Dunford R., Taylor G., Knowler W, Pettitt D.:
Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native american population. J Dent Res 76: 408, 1997
46. Genco R., Gulrich I., Haraszthy V., Zambon J., DeNardin E.:
Overview of risk factors for periodontal disease and implications for diabetes and cadiovascular disease. Compendium of continuing education in dentistry: 40-45, 1998
47. Goldhaber P.:
Tissue culture studies of bone as a model system for periodontal resaerch. J Dent Res 50: 278-287, 1971

48. Goldhaber P, Rabadjija L., Beyer W.R., Komhauser A.:
Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease.
J Am Dent Assoc 87: 1027-1033, 1973
49. Goldstein J.L., Brown M.S.:
Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis.
Metabolism 26: 1257-1275, 1977
50. Goodson J.M., Tanner A.C., Haffajee A.D., Sornberger G.C., Socransky S.S.:
Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. J Clin Parodontol 9: 472-481, 1982
51. Gore TEX
Product Information W.L. Gore & Associates Inc, Flacstaff, A.Z., USA (1995)
52. Grant D.A., Stern I.B., Everett F.G.:
Periodontics, 198-213. The Mosby, St. Louis 1979
53. Grau A.J, Becher H., Ziegler C.M., Lichy Ch., Bugge F., Kaiser C., Lutz R., Bültmann St. Preusch M., Dörfer Ch.E.:
Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 35: 496, 2004
54. Graystone J:T., Kuo C.C., Coulson A.S., Campbell L.A., Lawrence R.D., Lee M.J., Strandness E.D., Wang S.P.:
Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 92: 3397-3400, 1995
55. Gross R., Schölmerich P, Gerok W:
Die Innere Medizin. Hrsg. R. Gross, P. Schölmerich, W. Gerok, 9. Auflage, Stuttgart, New York: Schattauer 1996: 13-19, 205-229, 323-324, 367-368
56. Grossi S.G., Skrepcinski F.B., DeCaro T., Zambon J.J., Cummins D., Genco R.J.:
Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol 67: 1094-1102, 1996

57. Grossi S.G., Zambon J.J., Ho A.W., Koch G., Dunford R.G., Machtei E.E., Norderyd O.M., Genco R.J.;
Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65: 260-267, 1994
58. Grossi S.G., Genco R.J., Machtei E.E., Ho A.W., Koch G., Dunford R., Zambon J.J., Hausmann E.:
Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 66: 23-29, 1995
59. Gupta O.P.:
An epidemiological study of periodontal disease in Trivandrum, India. *J Dent Res Suppl.* 43, abstr. no. 314, 876 1964
60. Hansen B.F., Johansen J.R.:
Periodontal treatment needs of 35-year-old citizens in Oslo. *J Clin Periodontol* 4: 253, 1977
61. Heberden W.:
Some account of a disorder of the Breast. *Med. Trans. Coll. Phys. Lond.* Band 2: 59., 1772 zitiert in C. C. Booth: Dr. John Fothergill and the angina pectoris. *Med. Hist.* 1:115-122, 1957
62. Herold G.: *Innere Medizin: 180-182, Köln, 1997*
63. Herzberg M., Meyer M.:
Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 67: 1138-1142, 1996
64. Herzberg M.C., Meyer M.W.:
Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 3: 151-160, 1998
65. Hill G.B.:
Update on the role of microbial infections in preterm birth. Presented at the 1997 Sunstar-Chapel Hill Symposium on Periodontal Diseases and Human Health. 24-25 März 1997, Chapel Hill, NC

66. Hirschfeld, I.:
Periodontal symptoms associated with diabetes. *J Periodontol* 5:37, 1934
67. Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W.:
Innere Medizin in Praxis und Klinik. Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.). 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4
68. Horton J.E., Raisz L.G., Simmons H.A., Oppenheim J.J., Mergenhagen S.E.:
Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 177: 793-795, 1972
69. Howell T.H., Ridker P.M., Ajani U.A., Hennekens C.H., Christen W.G.:
Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol*: 37: 445-450, 2001
70. Hufeland, Ch.:
Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern. 1823 zitiert in Toellner R.: *Illustrierte Geschichte der Medizin* Andreas & Andreas Verlagsbuchhandlung, Salzburg 1986 Band 2
71. Hugoson A., Thorstensson H., Falk H., Kuylenstierna J.:
Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 16: 215-223, 1989
72. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A.:
Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 284: 1406-1410, 2000
73. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A.:
Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc.* 132: 883-889, 2001
74. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A.:
Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: A follow-up study. *J Dent Res.* 81(3): 186-191, 2002

75. Isselbacher K.J., Schmailzl K.J.G.:
Harrisons Innere Medizin.. Schmailzl K.J.G (Hrsg.). Deutsche Ausgabe der
13. Auflage. Berlin, Wien u. a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995:
Band 1, 528 - 536, 1124 -1129, 1269, 1297-1326, 2851
76. Ivanyi L., Lehner T.:
Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients
with periodontal disease. Arch Oral Biol 15: 1089-1096, 1970
77. Jervoe-Storm P.:
Grundlagen einer ursachengerichteten Parodontoltherapie. ZMK 3: 92-
101, 2002
78. Jansson L., Lavstedt S., Frithiof L., Theobald H.:
Relationship between oral health and mortality in cardiovascular disease.
J. Clin Periodontol 28: 762-768, 2001
79. Jenner E., See Baron J.:
The life of Edward Jenner. M.D.H. Colburn, London 1838 zitiert in
Friedberg C.: Erkrankungen des Herzens, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Band 2: 661-705, 1972
80. Joshipura K.J., Rimm E.B., Douglass C.W., Trichopoulos D., Ascherio A.,
Willett W.C.:
Poor oral health and coronary heart disease. J Dent res 75: 1631-1636,
1996
81. Judkins M.P.:
Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral
technique. Radiology 89: 815, 1967
82. Kaden E.:
Ergebnisse einer Morbiditätsuntersuchung, durchgeführt 1976 im Stadt-
und Landkreis Potsdam. Stomatol DDR 30: 572-579, 1980
83. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T., McNamara P.M.:
Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease.
The Framingham Study. Ann Int Med 74: 1-12, 1971

84. Kawachi I., Colditz G.A., Speizer F.E., Manson J.E., Stampfer M.J., Willett W.C., Hennekens C.H.:
A prospective study of passive smoking and coronary heart disease in women. *Circulation* 95: 2374-2379, 1997
85. Keyes P.H., Jordan H.V.:
Periodontal lesions in the Syrian hamster - III. Findings related to an infectious and transmissible component. *Arch Oral Biol* 9: 377-400, 1964
86. Knowler W.C., Bennett P.H., Hamman R.F., Miller M.:
Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: A 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 108: 497-505, 1978
87. Lamster I.B., Pope M.R.:
Reflections on the development of a host-response diagnostic test for periodontal. *Technol Health Care* 4: 331-338, 1996
88. Lange D.E.:
Epidemiological data from West Germany on attitudes and behaviour with respect oral hygiene and on periodontal treatment needs in selected age groups. In : *Public Health Aspects of periodontal Disease in Europe* (Hrsg.: Frandsen, A.), Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago (1984), zitiert in L. Flores-de-Jacoby: *Epidemiologie der Parodontalerkrankungen in der Bundesrepublik*, *Phillip Journal* 4: 211-212, 1987
89. Lavine W., Stolman J., Maderazo E.:
Defective neutrophil chemotaxis in patients with early onset periodontitis. *J Dent Res* 55:3212 Abstract, 1976, zitiert in Williams R.C.: *Periodontal Disease: The Emergence of a New Paradigm*. *Suppl. Compendium of Continuing Education in Dentistry* 19: 4-10, 1998
90. Loesche W.J.:
Chemotherapy of Dental Plaque Infections. *Oral Sciences Review* 9: 65-107, 1976

91. Liu Y., Geva S., Champagne C.M.E.:
Effect of *P. gingivalis* dissemination on atherogenesis in ApoE(+/-) mice. J Dent Res 79: 313 Abstract, 2000
92. Løe H., Anerud A., Boysen H., Morrison E.:
Natural history of periodontal disease in man: Rapide, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol 13: 431-445, 1986
93. Løe H., Theilade E., Börglum-Jensen S.:
Experimental gingivitis in man. J Periodontol 36: 177, 1965
94. Løe H.:
Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 16: 329-334, 1993
95. MacFarlane G.D., Herzberg M.C., Wolff L.F., Hardie N.A.:
Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. J Periodontol 63: 908-913, 1996
96. Magnusson I., Waler C.B:
Refractory periodontitis or recurrence of disease. J Clin Periodontol 23: 289-292, 1996
97. Maisch B.:
Die Rolle von Adipositas und Fettstoffwechselstörungen bei Gefäßerkrankungen. (www.uni-marburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm)
Online Kardiologiebrief der Universitätsklinik Marburg 2001
98. Martinez-Canut P., Lorca A., Magan R.:
Smoking and periodontal disease severity. J Clin Parodontol 22: 743-749, 1995
99. Mattila K.J., Nieminen M.S., Valtonen V.V., Rasi V.P., Kesäniemi Y.A., Syrjälä S.L., Jungell P.S., Isoluoma M., Hietaniemi K., Jokinen M.J., Huttunen J.K.:

Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298: 779-782, 1989

100. Mattila K.J., Valle M.S., Nieminen M.S., Valtonen V.V., Hietaniemi K.L.:
Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 103: 205-211, 1993
101. Mattila K.J., Nieminen M.S., Huttunen J.K., Valtonen V.V.:
Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 20: 588-592, 1995
102. Mattila K.J., Asikainen S., Wolf J., Jousimies-Somer H., Valtonen V.V., Nieminen M.:
Age, dental infection, and coronary heart disease. *J Dent Res* 79: 756-760, 2000
103. Mayo Ch.:
Focal infection of dental origin. *Dental Cosmos* 64:1206-1208, 1922 in Stelzel M.: *Parodontopathien und koronare Herzerkrankung.* (www.uni-marburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm) Online Kardiologiebrief der Universitätsklinik Marburg 2001
104. McGuire M.K., Nunn M.E.:
Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of commonly taught clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognosis and tooth survival.. *J Periodontol* 70: 49-56, 1999
105. Meurman J.H., Janket S.J., Qvarnstrom M., Nuutinen P.:
Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 96(6): 695-700, 2003
106. Meyle J.:
Indices in PDZ Band 4: *Parodontologie.* Urban & Schwarzenberg 3. Auflage: 53-73, 1997

107. Morgagni G.B.:
De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venedig 1761
zitiert in Toellner R.: Illustrierte Geschichte der Medizin. Andreas &
Andreas Verlagsbuchhandlung, Salzburg 1986 Band 3
108. Moore W.E.C., Moore L.V.H.:
The bacteria of periodontal disease. *Periodontol* 2000 5: 66-77, 1994
109. Müller H.-P.:
Parodontologie. Stuttgart, New York, Thieme: 13-55, 2001
110. Nathan D.M.:
Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328: 1676-
1685, 1993
111. Nelson R.G., Shlossman M., Budding L.M., Pettitt D.J., Saad M.F., Genco
R.J. Knowler W.C.:
Peridontal disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima
Indians. *Diabetes Care* 13: 836-840, 1990
112. Newman M.G., Socransky S.S., Savitt E.D., Propas D.A., Crawford A.:
Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol* 47: 373-379,
1976
113. Noack, M.J.:
Rauchen und Parodontitis. *Quintessenz* 3: 289-292, 2002
114. Offenbacher S., Katz V., Fertik G., Collins J., Boyd D., Maynor G., McKaig
R., Beck J.:
Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight.
J Periodontol 67: 1103-1113, 1996
115. Oliver R.C., Tervonen T:
Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with general population.
J Am Dent Assoc 124: 71-76, 1993
116. Oliver R.C., Tervonen T.:
Diabetes - a risk factor for periodontitis in adults? *J Peridontol* 65: 530-
538, 1994

117. Page R.C., Beck J.D.:
Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J* 47: 61-87, 1997
118. Page R.C., Schroeder H.E.:
Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 34: 235-249, 1976
119. Papapanou P.N.:
Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1: 1-36, 1996
120. Parry C.H.:
An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa. Commonly called angina pectoris. Cadell and Dabis, London 1799 zitiert in Friedberg C.: *Erkrankungen des Herzens*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
121. Plagmann H.C.:
"Epidemiologie" in *PdZ Band Parodontologie*, Urban & Schwarzenberg, 3. Auflage, 1997
122. Plagmann H.C.:
Lehrbuch der Parodontologie. München: Hanser Verlag, 1998
123. Pussinen P.J., Jauhiainen M., VilkkunaRautiainen T.:
Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein (HDL). *J Lipid Res* 45: 139-147, 2004
124. Renggli H.H.:
Parodontologie - Diagnose und Pathogenese. Seminar mit Demonstrationen. Karl-Häuple Institut 29.01.2003
125. Rhoads G.G., Dahlén G., Berg K., Morton N.E., Dannenberg A.L.:
Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256: 2540-2544, 1986
126. Rokitansky C.:
A manual of pathological anatomy. (Trans. by George E. Day, London Sydenham Society), Bd 4, pp 261-272, 1852 zitiert in Friedberg C.:

Erkrankungen des Herzens, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band 2: 661-705, 1972

127. Rosengren A., Wilhelmsen L., Eriksson E., Risberg B., Wedel H.:
Population sample of middle aged men. *BMJ* 301: 1248-1251, 1990
128. Ross R.S.:
Clinical applications of coronary arteriography. *Circulation* 27: 107 (1963)
zitiert in Friedberg C.: *Erkrankungen des Herzens*, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
129. Ross R.:
The pathogenesis of atherosclerosis - un update. *New Engl J Med* 314:
488-500, 1986
130. Ross R.:
The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*
362: 801-809, 1993
131. Saikku P., Leinonen M., Mattila K., Ekman M.R., Nieminen M.S., Makela
P.H., Huttunen J.K., Valtonen V.:
Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with
chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 29:
983-986, 1988
132. Salvi G.E., Collins J.G., Yalda B., Arnold R.R., Lang N.P., Offenbacher S. :
Monocytic TNF-alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal
disease. *J Clin Periodontol* 24: 8-16, 1997
133. Salvi G.E., Collins J.G., Yalda B., Jones B.H., Smith F.W., Arnold R.R.,
Offenbacher S.:
Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal
diseases in IDDM patients. *J Periodontol* 68: 127-135, 1997
134. Scarpa A.:
Neuste chirurgische Schriften von Antonio Scarpa. Magazin für Industrie
u. Literatur, Leipzig 1828 in Toellner R.: *Illustrierte Geschichte der Medizin*.
Andreas & Andreas Verlagsbuchhandlung, Salzburg 1986 Band 3

135. Schäfer J.R.:
Präventive Kardiologie: Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit.
Schattauer, Stuttgart 1998
136. Schäfer J.R., Just M., Noll B., Herzum M.:
Nikotinkonsum und koronare Herzerkrankung. Online- Kardiologiebrief der
Universitätsklinik Marburg (www.uni-marburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm) 2001
137. Schanzenbächer P., Kochsiek K.:
Koronare Herzerkrankung. In: M. Classen, V. Diehl, K. Kochsiek (Hrsg.),
Innere Medizin, Urban & Schwarzenberg, 1084-1095, 1994
138. Schettler G., Greten H.:
Innere Medizin, 9. Auflage, Stuttgart, New York, Thieme-Verlag, 1998
139. Schmidt A.M., Weidman E., Lalla E., Yan S.D., Hori O., Cao R. Brett J.G.,
Lamster L.B.:
Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the
gingiva: A potential mechanism underlying accelerated periodontal
disease associated with diabetes. J Periodontol Res 31: 508-515, 1996
140. Schroeder H.E.:
Orale Strukturbiologie. 4. überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York,
Thieme-Verlag, 1992
141. Shiloah J., Patters M.R., Waring M.B.:
The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young
adult smokers. J Periodontol 71: 562-567, 2000
142. Shlossman M., Knowler W.C., Pettitt D.J., Genco R.J.:
Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. J Am Dent Assoc 121:
532-536, 1990
143. Silness J., Löe H.:
Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and
periodontal condition. Acta Odontol Scand. 22: 121-35, 1964

144. Simon B.C., Klisch A.:
Risikofaktoren und protektive Faktoren der koronaren Herzerkrankung.
Online-Kardiologiebrief der Universitätsklinik Marburg (www.uni-marburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm), 2001
145. Simon B.C.:
Das Gefäßendothel: Vom "innocent bystander" zum "global player". Onlin-
Kardiologiebrief der Universitätsklinik Marburg (www.uni-marburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm), 2001
146. Slots J.:
Casual or causal relationship between periodontal infection and non-oral
disease? J Dent Res 77: 1764-1765, 1998
147. Sones F.M., Shirey E.K.:
Cine coronary arteriography. Med Conc cardiobasc. Dis., 31: 735, 1962
zitiert in Friedberg C.: Erkrankungen des Herzens, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart Band 2: 661-705, 1972
148. Spolsky V. W.:
The epidemiology of gingival and periodontal disease. In: Carranza, F. A.
(ed): Glickman's clinical periodontology, 6th ed., Saunders, Philadelphia:
309-341, 1984
149. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D.:
Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death
from coronary heart disease continuous and graded? JAMA 256: 2823-
2828, 1986
150. statistisches Bundesamt:
Kosten nach Krankheitsarten - Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2004 & 2001 & 1994
151. statistisches Bundesamt:
Fast jede(r) Zweite in Deutschland hat Übergewicht. Pressemitteilung vom
27. April 2004 (www.destatis.de/presse/deutsch/pm2004/p1870095.htm),
2004

152. Stelzel M., Sattler A.:
Parodontitis und koronare Herzerkrankung - eine Übersicht.
Parodontologie 13: 227-233, 2002
153. Stelzel M., Conrads G., Pankuweit S., Maisch B., Vogt S., Moosdorfer R.,
Flores-de-Jacoby L.:
Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. J
Periodontol 73(8): 868-870, 2002
154. Stelzel M., Reiter M., Richter I., Sattler A.M., Soufi M., Maisch B., Flores-
de-Jacoby L., Schäfer J.R.:
Parodontitis und koronare Herzkrankheit. Vortrag auf dem Kongress der
Deutschen Gesellschaft für Arteriosklerose Forschung in Blaubeuren vom
07.03. - 09.03.2002
155. Stobbe H., Baumann G.:
Innere Medizin, Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten, Stobbe H.,
Baumann G. (Hrsg.). 7. Auflage, Berlin, Wiesbaden, Ullstein Mosby: 256-
269, 298-301, 557, 1996
156. Suomi J.D., Greene J.C., Vermillion J.R., Doyle J., Chang J.J.,
Leatherwood E.C.:
The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of
periodontal disease in adults: results after third and final year. J
Periodontol 42: 152-160, 1971
157. Tervonen T., Oliver R.C., Wolff L.F., Bereuter J., Anderson L., Aeppli D.M.:
Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of
diabetes mellitus. J Clin Periodontol 21: 375-379, 1994
158. Theilade E., Wright W.H., Börglum-Jensen S., Løe H.:
Experimental gingivitis in man. II A longitudinal clinical and bacteriological
investigation. J Periodontal Res 1: 1-13, 1969
159. Thorstensson H., Hugoson A.:
Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent
diabetics. J Clin Periodontol 20: 352-358, 1993

160. Toellner R.:
Illustrierte Geschichte der Medizin Andreas & Andreas
Verlagsbuchhandlung, Salzburg 1986 Band 3
161. van der Velden U.:
The onset age of periodontal destruction. J Clin Periodontol 18: 380-383,
1991
162. WHO:
Surveillance of noncommunicable disease risk factors. Fact sheet N°273
03/2003 (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs273/en/)
163. Wimmer-Puchinger B.:
Der Frauengesundheitsbericht 1995 Wien 1995
(<http://bmgf.cms.apa.at/cms/site/attachments/8/2/2/CH0118/CMS1084275546515/wimmer-puchinger.pdf>)
164. van Winkelhoff A.J., Slots J.:
Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in
non oral infections. Periodontol 2000 20: 122-135, 1999
165. Virchow R.:
Neue Namen und neue Begriffe in der Pathologie. Berliner Klinische
Wochenzeitschrift 37: 1-3, 1900 in Toellner R.: Illustrierte Geschichte der
Medizin. Andreas & Andreas Verlagsbuchhandlung, Salzburg 1986 Band
3
166. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K. et al.:
Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart
disease: large prospective study. BMJ 321: 204-207, 2000
167. Whincup P.H., Gilg J.A., Emberson J.R., Jarvis M.J., Feyerabend C.,
Bryant A., Walker M., Cook D.G.:
Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke:
prospective study with cotinine measurement. BMJ 329: 200-205, 2004

168. Williams R.C.:
Parodontal Disease: The Emergence of a New Paradigm. Suppl. Compendium of Continuing Education in Dentistry 19,1: 4-10, 1998
169. Willius F.A.:
The historic development of knowledge related to the coronary circulation and its diseases. The nineteenth century. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 21: 77-90, 1946
170. Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Dorn J.P., Falkner K.L., Sempos C.T.:
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, 2000
171. Zambon J.J., Grossi S.G., Machtei E.E., Ho A.W., Dunford R., Genco R.J.:
Cigarette smoking increases the risk of subgingival infestation with periodontal pathogens. J Periodontol 67: 1050-1054, 1996
172. Zambon J.J., Reynolds H., Fisher J.G.:
Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol 59: 23-31, 1988
173. Zimmerman, H. A., Scott, R. W.:
Catheterization of the left side of the heart in man. Circulation 1: 357,1950
174. Zink C. :
Pschyrembels Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica. Bearb. von der Wörterbuchredaktion des Verlages unter der Leitung von C. Zink. 256 Auflage, Berlin, New York, De Gryter, 1990

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Todesursachen Statistik für 2005.....	8
Tab. 2: Risikofaktoren zur Entstehung einer KHK.....	9
Tab. 3: Risikofaktoren der Parodontitis nach WILLIAMS (1998)	29
Tab. 4: Der ideale Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Lebensalter	50
Tab. 5: Plaque-Index (PII) nach SILNESS & LÖE (1964).....	54
Tab. 6: SPSS-Statistik: KHK+/- und Zahnlosigkeit	56
Tab. 7: SPSS Statistik: Mittelwerte/Standardabweichung Alter und KHK	58
Tab. 8: SPSS Statistik: Signifikanz Alter und KHK.....	58
Tab. 9: SPSS Kreuztabelle KHK/BMI.....	59
Tab. 10: SPSS Statistik: Signifikanz BMI und KHK	59
Tab. 11: SPSS Statistik: Verarbeitete Fälle Diabetes mellitus und KHK.....	60
Tab. 12: SPSS Kreuztabelle KHK und Diabetes mellitus	61
Tab. 13: SPSS Statistik: Mittelwert u. Standardabweichung bei Lp(a)	64
Tab. 14 :SPSS-Statistik: Verarbeitete Fälle Lp(a) und KHK	64
Tab. 15: SPSS Kreuztabelle Prozentuale Angaben Lp(a) und KHK	65
Tab. 16: SPSS Kreuztabelle PII und KHK	66
Tab. 17: SPSS Tabelle: Rangsumme u. mittlerer Rang PLI	67
Tab. 18: SPSS Statistik Signifikanz PLI.....	67
Tab. 19: SPSS Statistik: Kolmogorov-Smirnov Test	67
Tab. 20: SPSS Tabelle Mittelwerte/Standardabweichung GR, ST, AL \geq 3 mm..	68
Tab. 21: SPSS Statistik: Signifikanz GR, ST, AL \geq 3 mm und KHK.....	68
Tab. 22: SPSS Kreuztabelle KHK und BoP-Bereiche	69
Tab. 23: SPSS Statistik Signifikanz BoP und KHK	69
Tab. 24: KHK und ST $>$ 5 mm	70
Tab. 25: Risikofaktoren für KHK und Indikatoren für PA.....	72
Tab. 26: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse.....	73
Tab. 27: Ergebnisse anderer Autoren.....	84

9 Abkürzungsverzeichnis

Aac	Actinobacillus actinomycetemcomitans
Abb	Abbildung
AGE	advanced glycosylation end product, hochglykosyliertes Endprodukt
AL	Attachmentlevel
B. forsythus	Bacteroides forsythus
BH	Bluthochdruck
BMI	Body-Mass-Index, Körpermassenindex
BoP	Bleeding on probing
ca	circa
c-GMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
C. pneumoniae	Chlamydia pneumoniae
C. rectus	Campylobacter rectus
CHO	Cholesterin
CMV	Cytomegalivirus
DNA	desoxiribonucleid acid, Desoxiribonukleinsäure
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
E. corrdens	Eikenella corrdens
DGP	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EAS	Europäische Arteriosklerose-Gesellschaft
et al.	et alii, und andere
F	Feminin
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
FGF	fibroblast growth factor
GR	Gingivale Rezession
HDL	High-Density Lipoprotein

H. pylori	Helicobacter pylori
ICAM	Integrin
ICAM-1/2	interzelluläres Adhäsionsmolekül-1/2
IgA	Immunglobuline der Klasse A
IgG2	Immunglobuline der Klasse G2
IgM	Immunglobuline der Klasse M
IL-1 β	Interleukin-1 β
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KHK+	an koronarer Herzkrankheit erkrankt
KHK-	Nicht an koronarer Herzkrankheit erkrankt
LDL	Low-Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
LPS	Lipopolysaccharid
m	Meter
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloprotease
M	Masculin
n	Anzahl
N	Newton
NHANES	First National Health and Nutrition Examination
NO	Stickstoffmonoxid
PCR	Polymerase Ketten Reaktion
PDGF	platelet-derived growth factor
PGE2	Prostaglandin E2
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis

P. intermedia	Prevotella intermedia
PII	Plaqueindex nach SILNESS U. LÖE 1964
%	Prozent
p	Wahrscheinlichkeit (mathematische Größe)
PMN	polymorphkerniger Leukozyt
PTGI	Dentalindex nach MATTILA
RAGE	Rezeptor für AGE
R	Rauchen
RR	Blutdruckmessung nach Riva Rocci
S. sanguis	Streptococcus sanguis
S. viridans	Streptococcus viridans
SMC	Smooth muscle cell, glatte Muskelzelle
ST	Sondierungstiefe
Tab.	Tabelle
TGF β	Transforming growth factor β
TGL	Triglyzerid
T. denticola	Treponema denticola
TNF	Tumornekrosefaktor
TXA2	Thromboxan A2
Ü	Übergewicht
u.a.	Unter anderem
VCAM-1	vaskuläres zelluläres Adhäsionsmolekül-1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZIG	Zigarettengebrauch
,00	negativ
1,00	positiv

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung eines stark stenosierten Herzkranzgefäße.....	7
Abb. 2: Pathogenese der Arteriosklerose (response-to-injury-Hypothese).....	13
Abb. 3: Schematische Darstellung der klinisch gesunden Gingiva.....	31
Abb. 4: Schematische Darstellung einer chronisch entzündeten Gingiva	34
Abb. 5: Messung der Sondierungstiefe	51
Abb. 6: Messung der gingivalen Rezession.....	52
Abb. 7: Messung des Attachmentlevels	53
Abb. 8: Alter der Patienten	57
Abb. 9: Exel Grafik: Prozentualer Anteil Raucher KHK+/KHK-.....	60
Abb. 10: Exel Grafik: Prozentualer Anteil Hypertoniker KHK+/KHK-	61
Abb. 11: Exel Grafik Blutfettwerte und KHK	63
Abb. 12: Konzentration von Lp(a).....	65
Abb. 13: Geschlechterverteilung der Probanden.....	66
Abb. 14: Exel Grafik: Häufigkeiten der Indikatoren für mangelhafte Mundhygiene..	71

11 Dem Patienten ausgehändigte Materialien

11.1 Aufklärungsbogen/Einverständniserklärung

Dieser wurde durch Mitarbeiter der Abteilung für Parodontologie der Universitätszahnklinik Marburg und die Untersuchenden erstellt.



Abteilung für Parodontologie

Leiterin: Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby

Dr. M. Stelzel

Aufklärungsbogen

zur Studie:

Vergleich von Patienten mit koronarangiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung (KHK) und Patienten mit ausgeschlossener KHK hinsichtlich Vorliegen einer parodontalen Erkrankung - klinische und mikrobiologische Parameter

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wird eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Dadurch wird der Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung bestätigt bzw. widerlegt.

In jüngster Zeit deuten Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Parodontitis (Entzündung des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparats) und koronarer Arteriosklerose (Erkrankungen der Herzkranzgefäße) hin. Ursächlich für eine Parodontitis sind spezifische Bakterien, die u.a. auch eine Zerstörung des Alveolarknochens verursachen können. In einigen Untersuchungen wurde die Vermutung geäußert, daß zwischen diesen in der Mundhöhle vorkommenden Bakterien und einer koronaren Herzerkrankung möglicherweise ein Zusammenhang besteht. Unsere Studie soll diese Annahme näher untersuchen.

In diesem Zusammenhang würden wir bei Ihnen gerne eine Messung der parodontalen Taschen (Zahnfleischtaschen) vornehmen und aus diesen Taschen Proben für eine mikrobiologische Untersuchung (Bakteriennachweis) entnehmen. Die Messung der Taschen wird an allen Zähnen durchgeführt, die Probenentnahme beschränkt sich auf die vier tiefsten Taschen. Sowohl die Messungen als auch die Probenentnahme sind nahezu schmerzfrei. Als „Nebeneffekt“ liefert die Untersuchung für Sie Informationen über Ihre Zahngesundheit und über einen eventuell erforderlichen Zahnarztbesuch.

Sollten Sie auch Teilnehmer der Studie *„Einfluß einer gegen Chlamydia pneumoniae wirksamen antibiotischen Therapie mit Roxithromycin auf die Progression einer vorhandenen Koronarsklerose und das Auftreten einer Rezidivstenose nach PTCA“* sein, würden wir Sie

gerne nach 6 Monaten im Rahmen des ohnehin anstehenden Kontrolltermins in der Klinik für Innere Medizin nachuntersuchen.

Es ist von Bedeutung, daß Sie wissen, daß Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung freiwillig ist und Sie Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen können. Eine Nichtteilnahme oder Abbruch dieser Studie wird für Sie von unserer Seite ohne Nachteil sein.

Hiermit möchten wir Sie bitten an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Die erhobenen Daten sind nur dem Projektleiter und den untersuchenden Ärzten/Zahnärzten bzw. Doktoranden zugänglich und werden streng vertraulich behandelt.

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, ist der aufklärende Arzt, Zahnarzt bzw. Doktorand gerne bereit, diese zu beantworten.

Marburg, den

Unterschrift des aufklärenden
Arztes/Zahnarztes/Doktoranden

Unterschrift des Patienten

11.2 Fragebogen

Dabei handelt es sich um den validierten Ausschnitt eines Fragebogens des Institutes der Deutschen Zahnärzte (IDZ), mit erklärtem Copyright. Als Messgröße gilt die Mundhygiene. Es wurden folgende drei Gesichtspunkte zusammengefasst:

1. Häufigkeit des Zähneputzens (Frage 1)
2. Zeitpunkt des Zähneputzens (Frage 2)
3. Zeitdauer des Zähneputzens (als subjektive Zeiteinschätzung, Frage 3).

Daraus wurde ein dichotomer Index abgeleitet, der folgendes umfaßt :

Als Kriterium "gute Mundhygiene" wurde die Angabe des mindestens zweimal täglichen Zähneputzens und mindestens 2x nach einer Mahlzeit bzw. vor dem Ins-Bett-Gehen angenommen. Dies bei einer Putzdauer von mindestens 2 Minuten.

Unter das Kriterium „schlechte Mundhygiene“ fielen all jene Patienten, die die oben genannten Kriterien in den Fragen 1-3 nicht erfüllten.

Fragebogen zur Mundhygiene

Im Rahmen der Studie "Vergleich von Patienten mit koronarangiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung (KHK) und Patienten mit ausgeschlossener KHK hinsichtlich Vorliegen einer parodontalen Erkrankung" der Abteilung für Parodontologie des Medizinischen Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Philipps-Universität Marburg

Zutreffendes bitte

ankreuzen

1. Wie oft putzen Sie sich gewöhnlich die Zähne?

3mal täglich	<input type="checkbox"/>	1
normalerweise 2mal täglich	<input type="checkbox"/>	2
normalerweise 1mal täglich	<input type="checkbox"/>	3
mehrmals die Woche	<input type="checkbox"/>	4
1mal die Woche	<input type="checkbox"/>	5
weniger als 1mal die Woche	<input type="checkbox"/>	6
eigentlich nie	<input type="checkbox"/>	7

2. Wann putzen Sie sich gewöhnlich die Zähne?

Mehrfachnennungen möglich!

Nach dem Aufstehen, vor dem Frühstück	<input type="checkbox"/>	1
Nach dem Frühstück	<input type="checkbox"/>	2
Nach dem Mittagessen	<input type="checkbox"/>	3
Nach dem Abendessen	<input type="checkbox"/>	4
Nach Zwischenmahlzeiten	<input type="checkbox"/>	5
Bevor ich ins Bett gehe	<input type="checkbox"/>	6
Verschieden – wenn ich gerade daran denke	<input type="checkbox"/>	7

Abteilung Parodontologie des ZMK - Dr. M. Stelzel

Seite 2 von 4

Patienten-Nr.:

3. Wie lange putzen Sie sich die Zähne?

ca. 30 Sekunden		1
ca. 1 Minute		2
ca. 1 ½ Minuten		3
ca. 2 Minuten		4
ca. 3 Minuten		5
länger als 3 Minuten		6

4. Benutzen Sie Zahnseide oder Zwischenraumbürstchen?

Ja		1
Nein		2

5. Wann waren Sie das letzte mal beim Zahnarzt?

Innerhalb der letzten 12 Monate		1
Innerhalb der letzten 2 Jahre		2
Innerhalb der letzten 5 Jahre		3
Länger als 5 Jahre zurückliegend		4
Ich war noch nie beim Zahnarzt		5

6. Ist bei Ihnen jemals vom Zahnarzt eine Behandlung des Zahnfleisches („Parodontose-Behandlung“) durchgeführt worden?

Ja		1
Nein		2

Abteilung Parodontologie des ZMK - Dr. M. Stelzel

Seite 3 von 4

Patienten-Nr.:

7. Ist bei Ihnen jemals vom Zahnarzt eine Behandlung des Zahnfleisches („Parodontose-Behandlung“) durchgeführt worden?

Ich gehe regelmäßig zur Kontrolle	1
Ich gehe manchmal zur Kontrolle	2
Ich gehe nur, wenn ich Schmerzen/Beschwerden habe	3
Ich gehe nicht zum Zahnarzt	4

8. Gehen Sie nur zum Zahnarzt, wenn Sie Schmerzen oder Beschwerden haben, oder gehen Sie manchmal auch zur Kontrolle?

Ich gehe regelmäßig zur Kontrolle	1
Ich gehe manchmal zur Kontrolle	2
Ich gehe nur, wenn ich Schmerzen/Beschwerden habe	3
Ich gehe nicht zum Zahnarzt	4

9. Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zur Zeit?

Ich habe noch nie geraucht	1
Ich habe früher geraucht, rauche aber seit mind. einem Jahr nicht mehr	2
Ich habe in den letzten 12 Monaten aufgehört zu rauchen	3
Ich rauche zur Zeit	4

10. Wie würden Sie den Zustand Ihrer Zähne bezeichnen?

Sehr gut		1
Gut		2
Zufriedenstellend		3
Weniger gut		4
Schlecht		5

11. Wie oft trinken Sie Alkohol?

Nie		1
Mehrmals wöchentlich		2
Manchmal		3
Täglich		4

12. Welchen Schulabschluß haben Sie?

Volksschul-/Hauptschulabschluß		1
Abschluß 8. Klasse		2
Mittlere Reife		3
Abschluß 10. Klasse/Polytechnische Oberschule		4
Fachhochschulreife (Abschluß einer Fachoberschule)		5
Abitur (Hochschulreife)		6
Anderen Schulabschluß		7
Nichts davon, habe keinen Schulabschluß		8

11.3 PAR-Bogen

KHK-Studie / PA

Pat.-Nr.: _____ Pat.-Initialen: _____ Datum: _____
 Raucher: ja/n _____ Gewicht: _____ Größe: _____

Sondierungstiefen (ST) + BoP (10 Sec. nach ST)

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	
R																		
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38	

Gingivale Rezession (GR)

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	
R																		
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38	

Attachmentlevel (aus ST/GR berechnet)

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	
R																		
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38	

Plaque-Index (PII) n. Silness u. Loe (nur Ramfjord-Zähne 4 Flächen)

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	
R																		
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38	

Mikrobiolog. Proben (Zahn/Fläche):

--	--	--	--

Ins Labor

Beschriftet
(Pat.-Nr., Init., Datum)

Definition PII: es wird die Plaquebildung im Bereich des Gingivalrandes bewertet. Bestimmt wird die Plaque mit der Sonde ohne vorheriges Anfärben an den vier Flächen der „Ramfjord-Zähne“.

Grad 0 = keine Plaque nachweisbar

Grad 1 = hauchdünner Belag, der klin. nicht sichtbar ist, jedoch an der Sondenspitze haften bleibt

Grad 2 = bandförmige Beläge, die gingivanah angeheftet sind, den Interdentalraum aber nicht ausfüllen

Grad 3 = dickere Beläge, die mit bloßem Auge erkennbar sind und den Interdentalraum ausfüllen

PII = $\frac{\text{Summe der Bewertungsziffern}}{\text{Zahl der bewerteten Flächen}}$

PII:

12 Anhang

12.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Professoren und Privatdozenten:

Aumüller, Austermann, Daut, Dibbets, Feuser, Flores-de-Jacoby, Fruhstorfer, Habermehl, Hochban, Katschinski, Kern, Kohlman, Lehmann, Lotzmann, Mittag, Pieper, Radsak, Ramaswamy, Schachtschabel, Schuhmacher, Seitz, Stachniss, Vohland, Werner, Zelder

12.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. dent. Lavinia Flores-de-Jacoby für die Überlassung des Themas zur Bearbeitung und Herrn PD Dr. med. dent Michael Stelzel für die Betreuung und die Anleitung bei der Arbeit. Insbesondere danke ich ihm auch für die Unterstützung, die er mir während unserer Zusammenarbeit gewährt hat und für die Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Maisch als Direktor der Abteilung für Innere Medizin-Kardiologie der Philipps-Universität Marburg für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Herrn Dr. med. A. M. Sattler möchte ich für die Anregungen bei der Umsetzung des Konzeptes der Studie, für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und der statistischen Auswertung danken.

Dem Zahnarzt und Freund Herrn Marko Reiter danke ich für die gemeinsame Arbeit zur Verwirklichung der Studie.

Meinem Mann danke ich für die seelische und moralische Unterstützung, meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Schwiegervater für die vielen Stunden, die sie mit Korrekturlesen verbrachten.

Und schließlich gilt ein großer Dank auch jenen Probanden, die sich trotz schwerwiegender gesundheitlicher Probleme zur Untersuchung bereiterklärt haben.