

Meinen Eltern

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

**Untersuchung möglicher Zusammenhänge
zwischen koronaren Herzerkrankungen
und chronischer Parodontitis
- Auswertung klinischer Parameter -**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

in dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Marko Reiter
aus Dortmund

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 13.03.2008

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. M. Rothmund
Referent:	PD Dr. M. Stelzel
Coreferent:	Prof. Dr. J. R. Schäfer

1.	Einleitung	7
1.1	Ätiologie und Pathogenese der Parodontalerkrankung	7
1.1.1	Pathogenese der Gingivitis	8
1.1.2	Pathogenese der marginalen Parodontitis	9
1.1.2.1	Verlaufsformen der marginalen Parodontitis	9
1.1.2.2	Die Rolle der Mikroorganismen in der Pathogenese	10
1.1.2.3	Die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese	12
1.1.2.4	Direkte Wirkung des Immunsystems.....	13
1.1.2.5	Reaktion der Mikroorganismen auf das Immunsystem.....	14
1.1.2.6	Indirekte Wirkung des Immunsystems	14
1.2	Ätiologie und Genese der koronaren Herz-erkrankung	18
1.2.1	Das Endothel und die endotheliale Dysfunktion	20
1.2.2	Die Rolle des LDL in der Atherogenese	22
1.2.3	Die Rolle der Thrombozyten in der Atherogenese	25
1.2.4	Proliferation von Gefäßmuskelzellen	26
1.2.5	Die arterielle Plaque	26
1.3	Infektionen und die koronare Herzerkrankung	26
1.4	Ätiologische Gemeinsamkeiten zwischen der marginalen Parodontitis und der koronaren Herzerkrankung.....	28
1.4.1	Parodontopathogene Mikroorganismen und der atherosklerotische Prozess.....	29
1.4.2	Entzündungsmediatoren der Parodontitis und der atheromatöse Prozess	31
1.4.2.1	Die Rolle der Lipopolysaccharide.....	31
1.4.2.2	Die Rolle der hyperreaktiven Monozyten	32
1.4.3	Die Wirkung der freien Sauerstoffradikalen.....	33
1.5	Ziel der Arbeit	34

2.	Material und Methode	35
2.1	Patienten	35
2.2	Studiendesign.....	36
2.3	Aufklärung	37
2.4	Verblindung	37
2.5	Anonymisierung.....	37
2.6	Klinische Untersuchungen	38
2.6.1	Messungen.....	38
2.6.1.1	Sondierungstiefe (ST).....	39
2.6.1.2	Klinischer Attachmentlevel (AL)	40
2.6.1.3	Gingivale Rezession (GR)	40
2.6.1.4	Plaqueindex (PLI) nach SILNESS und LÖE (1964).....	41
2.6.1.5	Bluten nach Sondierung (BOP).....	42
2.7	Statistische Auswertung.....	42
3.	Ergebnisse	46
3.1	Allgemeine Ergebnisse	46
3.2	Altersverteilung.....	46
3.3	Ergebnisse der parodontologisch-klinischen Parameter des Gesamtkollektivs	49
3.4	Vergleich der parodontologisch-klinischen Parameter zwischen Test- und Kontrollkollektiv	50
3.4.1	Vergleich bezüglich Sondierungstiefe, Klinischem Attachmentlevel und Gingivaler Rezession.....	50
3.4.2	Vergleich bezüglich verschiedener Klassifizierungen der Sondierungstiefe.....	55
3.4.3	Vergleich bezüglich Bleeding on Probing (BOP)	58
3.4.4	Vergleich bezüglich Plaqueindex	59
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	60

4.	Diskussion	62
4.1	Diskussion der Methode	62
4.2	Diskussion der Ergebnisse	63
4.3	Literaturübersicht und Betrachtung der Ergebnisse anderer Autoren.....	66
5.	Zusammenfassung	73
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	75
7.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	76
8.	Literaturverzeichnis.....	78
9.	Verzeichnis der akademischen Lehrer und Danksagung	99

1. Einleitung

1.1 Ätiologie und Pathogenese der Parodontalerkrankung

Schon vor ca. 100 Jahren entdeckte Willoughby Dayton MILLER bei seinem Studium der oralen Mikroflora die Interdependenz zwischen der Anwesenheit von Bakterien und der Erkrankung des Parodonts (MILLER 1890).

Ausgehend von den ersten differenzierteren Ergebnissen der Untersuchung mikrobieller Flora durch KRITCHEVSKY & SEGUIN (1918), denen bereits eine Unterscheidung verschiedener Spezies von Spirochäten und deren Assoziation mit parodontalen Läsionen gelang, ist im Laufe der Jahrzehnte die Schlüsselrolle der Mikroorganismen im Hinblick auf die Ätiologie und Pathogenese entzündlicher parodontaler Prozesse durch zahlreiche Studien hinreichend bewiesen worden (LOE et al. 1965; SOCRANSKY 1970; THEILADE & THEILADE 1976; SOCRANSKY 1977; SLOT 1979; LISTGARTEN 1987; SOCRANSKY & HAFFAJEE 1992).

Neben der qualitativen Zusammensetzung der mikrobiellen Plaqueansammlung spielt auch deren Lokalisation bei der Zerstörung parodontalen Gewebes eine große Rolle. Sie steht in enger topographischer Beziehung zur Ausbreitung der entzündlichen Läsionen auf die umliegenden Gewebe. Während die supragingivale Plaque eine entzündliche Gewebsreaktion vorerst im Bereich des supraalveolären Bindegewebes der marginalen Gingiva auslöst, verursacht die subgingivale Plaque Läsionen an Desmodont und Alveolarknochen (HOLT & BRAMANTI 1991; BIRKEDAL-HANSEN et al. 1988; SINGER et al. 1981; ROBERTSON et al. 1982; LINDHE 1986). Über enzymatische, zytotoxische und phlogogene Mechanismen im Rahmen der körpereigenen Immunabwehr kommt es zur Destruktion des parodontalen Gewebes (NISENGARD 1977; SOCRANSKY 1970; OFFENBACHER 1996; BIRKEDAL-HANSEN 1993; TONETTI 1993). Unterschiedliche Stadien der Erkrankung können an mehreren Zähnen gleichzeitig vorliegen. Zu den charakteristischen klinischen Symptomen der Erkrankung gehören Zahnfleischbluten mit ödematöser Schwellung und Rötung der Gingiva, Zahnfleishta-

schen mit Attachmentverlust, horizontaler und vertikaler Knochenabbau, erhöhte Zahnbeweglichkeit und Zahnwanderungen (PAGE & SCHROEDER 1982, LISTGARTEN 1986, ZAFIROPOULOS et al. 1991, MÜLLER 1994).

1.1.1 Pathogenese der Gingivitis

Die marginale Gingiva besitzt als mechanische Barriere das Saumepithel, welches eine organische Verbindung mit der Zahnoberfläche und dem darunter liegenden Bindegewebe herstellt. Durch die lockere Anordnung der Epithelzellen ist seine Barrierefunktion jedoch begrenzt. Durch die relativ große Durchlässigkeit des Saumepithels können sowohl Gewebeflüssigkeit, Zellen und Zellbestandteile nach oral penetrieren als auch Mikroorganismen oder ihre Metaboliten von außen in das Bindegewebe gelangen. Erreichen Bakterien, Bakterienbestandteile oder bakteriell produzierte Noxen das subepitheliale Bindegewebe, verursachen sie dort die **initiale Phase** einer Gingivitis. Die subgingivalen Gefäße reagieren mit erhöhter Permeabilität und erlauben Serum- und Leukodiapedese. Wird die bakterielle Plaque als ursächlicher Reiz nicht entfernt, geht diese initiale Schädigung in eine sogenannte **Frühläsion** über, bei der nun zusätzlich saumepithelnah eine Anreicherung mit Lymphozyten beobachtet wird. Die erhöhte Serumkonzentration bewirkt einen gesteigerten Durchstrom an Sulkusflüssigkeit, das Saumepithel wird weiter aufgelockert.

Aus der Frühläsion entwickelt sich bei persistierender Plaque innerhalb weniger Wochen eine **etablierte Läsion**. Das Epithel proliferiert, es wird intraepithelial aufgelockert, teilweise eingeschmolzen und es reißt ein. So entsteht eine Tasche, die kaum tiefer als 2-3 mm reicht und von bakterieller Plaque besiedelt wird. Dieser chronische Entzündungszustand ist, sofern er das bindegewebige Stützgewebe noch nicht erreicht hat, reversibel und kann über Jahre bestehen.

Die Gingivitis ist auf die marginalen Anteile des Parodontiums beschränkt und hat vorbereitenden Charakter für eine Ausdehnung des marginalen Entzündungsprozesses auf die zahntragenden Strukturen. Bei andauern-

dem Einfluß der schädlichen Noxe kommt es zur Progredienz der Erkrankung und aus der Gingivitis kann sich eine Parodontitis entwickeln. Nicht jede Gingivitis führt jedoch zwangsläufig zur Ausbildung einer Parodontitis. Die Gingivitis sollte vielmehr als Manifestation einer erfolgreichen Körperabwehr betrachtet werden.

1.1.2 Pathogenese der marginalen Parodontitis

Die marginale Parodontitis ist eine entzündliche Erkrankung aller Anteile des Parodontiums, das sich aus Gingiva, Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen zusammensetzt. Die Schwere und Progredienz der Entzündung ist abhängig von der Zusammensetzung der Plaque, der Intensität exogener Reize und der Resistenz des Wirtsorganismus.

1.1.2.1 Verlaufsformen der marginalen Parodontitis

Die marginale Parodontitis kann in verschiedenen Verlaufsformen auftreten, die sich u.a. im Hinblick auf den Zeitpunkt der Manifestation der Erkrankung im Verhältnis zum Alter des Patienten, der Progression sowie der Art und Verteilung des Knochenabbaus unterscheiden. Die hauptsächlich anzutreffenden Erkrankungsformen sind die chronische lokalisierte oder generalisierte Parodontitis und die aggressive lokalisierte oder generalisierte Parodontitis (ARMITAGE 1999)

Chronische Parodontitis

Die häufigste Verlaufsform der Parodontitis ist die chronische Parodontitis. Sie ist eine Infektionserkrankung, die zu Entzündung des Zahnhalteapparates, progressivem Attachment- und Knochenverlust führt. Sie ist durch Bildung von Zahnfleischtaschen und/oder Gingivarezessionen gekennzeichnet und kann in jedem Lebensalter entstehen, wobei sie am häufigsten im Erwachsenenalter auftritt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PARODONTOLOGIE 2002). Die chronische Parodontitis verläuft langsam progredient

und ist durch den Wechsel von aktiven Schüben und passiven Phasen charakterisiert. Die aktive Phase zeichnet sich durch Ulzeration des Tascheneithels sowie gleichzeitig Invasion von Bakterien in das Gewebe aus (SOCRANSKY et al. 1984). Ätiologisch sind für diese Erkrankungsschübe die periodischen Verschiebungen des Gleichgewichts zwischen Wirt und Mikroflora verantwortlich zu machen, welche die Progression der Parodontitis erklären (GOODSON et al. 1982; HAFFAJEE & SOCRANSKY 1986; HAFAJEE & SOCRANSKY 1994).

Die chronische Parodontitis führt erst spät zum Zahnverlust. Das klinische Erscheinungsbild zeigt selten Abszesse oder akute Exacerbationen. Die subgingivale Mikroflora setzt sich bei dieser Verlaufsform zu 75% aus gramnegativen Bakterien und zu 25% aus grampositiven Bakterien zusammen (LINDHE 1986; FLORES-DE-JACOBY 1987; RENGGLI et al. 1984).

1.1.2.2 Die Rolle der Mikroorganismen in der Pathogenese

Bisher wurden in der subgingivalen Plaque über 500 isolierte Bakterienarten gefunden (MOORE & MOORE 1994) und als parodontopathogen identifiziert, von denen jedoch nicht alle ätiologische Relevanz besitzen (ZAMBON et al. 1996; HAFFAJEE und SOCRANSKY 1994; MOORE et al. 1985). Alle parodontitisassoziierten Mikroorganismen können in geringer Anzahl auch in der Mundhöhle vieler parodontal gesunder Patienten nachgewiesen werden (HAFFAJEE & SOCRANSKY 1994; GMÜR & GUGGENHEIM 1994; WOLFF et al. 1993). Ihre Anwesenheit stellt somit eine notwendige, jedoch keine hinreichende Voraussetzung für die Entstehung entzündlicher Parodontalerkrankungen dar. Verschiedene Untersuchungen belegen, dass unterschiedliche Formen parodontaler Erkrankungen mit unterschiedlicher Zusammensetzung mikrobieller Flora in der subgingivalen Plaque vergesellschaftet sind (NEWMAN et al. 1976; LOESCHE et al. 1985).

Drei wesentliche Charakteristika parodontaler Mikroorganismen sind:

- die Eigenschaft zur Kolonisierung,
- die Fähigkeit, antibakteriellen Abwehrmechanismen auszuweichen, und
- die Fähigkeit zur Produktion von Substanzen, welche eine direkte Gewebeerstörung auslösen können.

Parodontopathogene Keime können in oberflächliche Schichten des parodontalen Gewebes eindringen. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* kann epitheliale Zellen transzellulär passieren und in das darunterliegende Bindegewebe eindringen (FIVES-TAYLOR et al. 1995), während *Porphyromonas gingivalis* in epitheliale Zellen eindringen und dort verweilen kann (LAMONT et al. 1995; HOLT & BRAMANTI 1991).

Direkter Effekt der Bakterien

Eine Plaqueanalyse von Patienten mit erhöhtem parodontalen Entzündungslevel ergab eine Reihe von bakteriellen Spezies mit einer ausgeprägten Fähigkeit, eine direkte Entzündungsantwort zu induzieren. So kann sich zum Beispiel eine erhöhte Anzahl von *Fusobacterium nucleatum* an Stellen mit milder Gingivitis durch die Freisetzung metabolischer Nebenprodukte direkt auf das gingivale Gefäßsystem auswirken. Das resultierende Ödem und ein Anstieg in der Produktion von Sulkusfluid stellen genügend Nahrung für potentielle pathogene Keime zur Verfügung, um sich zu vermehren (MOORE & MOORE 1994). Auch toxische und proinflammatorische Nebenprodukte der gingivalen Flora können im gingivalen Sulkus als Substrat für parodontopathogene Bakterien fungieren. Die Parodontitis kann sich sozusagen als Folge einer bakteriellen Superinfektion durch diese Keime entwickeln. *Porphyromonas gingivalis* produziert Enzyme (Proteasen, Kollagenasen, Fibrinolytin, Phospholipase A), welche direkt umgebendes Gewebe in den oberflächlichen Zellagen des Parodontiums abbauen können. Außerdem setzt dieser Erreger metabolische Nebenprodukte wie Schwefelwasserstoff, Ammoniak und Fettsäuren frei, die auf die umliegenden Zellen

toxisch wirken (HOLT & BRAMANTI 1991; BIRKEDAL-HANSEN et al. 1988; SINGER & BUCKNER 1981; ROBERTSON et al. 1982).

1.1.2.3 Die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese

In einer Übersichtsarbeit über die Rolle des Immunsystems bei parodontalen Erkrankungen stellte SHENKER (1987) die Hypothese auf, daß es dann zu einer Entzündung bzw. Destruktion des parodontalen Gewebes kommt, wenn die Proliferation der Bakterien in Kombination mit den schädlichen Stoffwechselprodukten der gesamten Plaqueflora eine bestimmte Schwelle der Wirtsresistenz überschreiten. Nach dieser Hypothese hängt die Entstehung einer Parodontitis vom ersten Kontakt des mikrobiellen Agens mit dem Abwehrsystem des Wirtes ab. Wenn diese Interaktion zu einer effektiven und schnellen Immunabwehr führt, können die Mikroorganismen entweder eliminiert oder ihre Zahl deutlich reduziert werden, so dass es nicht zum Ausbruch einer Erkrankung kommt (HART et al. 1994; MIYSAKI 1991). Wenn es hingegen misslingt, eine geeignete Immunabwehr einzuleiten, können die Mikroorganismen die Tasche besiedeln. Ein Ausbleiben der Immunantwort seitens des Wirtes kann aus verschiedenen Gründen resultieren. Beispiele hierfür sind erstens die genetisch bedingte Unfähigkeit, Pathogene zu erkennen, oder auf Pathogene zu reagieren (MICHALOWICZ 1991; MICHALOWICZ 1994) und zweitens eine Täuschung oder Umgehung des Immunsystems durch den Organismus selbst, z.B. durch die Produktion von immunsuppressiven Faktoren, welche systemisch und lokal funktionieren (SCHENKEIN 1989; CUTLER et al. 1993). Rauchen (TONETTI 1998), systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Funktionsstörungen der neutrophilen Granulozyten und Monozyten (Chediak-Higashi-Syndrom, „Lazy-Leukocyte-Syndrom“, kongenitaler Leukozyten-Adhärenz-Protein-Defekt) sowie Medikation mit Immunsuppressiva (GENCO 1993; LÖE 1993) spielen ebenfalls wichtige Rollen für die Anfälligkeit des Individuums in Bezug auf eine Parodontitis. Derartige Wirtskonditionen führen zu einer Infektion des Organismus durch die initialen Patho-

gene als auch durch sekundär auftretende Mikroorganismen, welche die Infektion weiter unterhalten.

1.1.2.4 Direkte Wirkung des Immunsystems

Neutrophile Granulozyten als Zellen des unspezifischen Immunsystems schädigen und zerstören auf direktem Weg Bakterien durch Phagozytose. Dabei setzen die Neutrophilen während eines als Degranulation bezeichneten Vorgangs Lysozym, Wasserstoffperoxid und Sauerstoffradikale frei. Diese Enzyme und Oxidantien gelangen in den Extrazellularraum, und ziehen auch die neutrophilen Granulozyten und körpereigene Zellen in Mitleidenschaft und führen durch Abbau von Kollagen und Bestandteilen der Basalmembran zu einer Gewebeschädigung.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Beseitigung der Bakterien durch neutrophile Granulozyten (PMN) unter Assistenz von Antikörpern und Komplementproteinen (HART et al. 1994; MIYASAKI 1991).

Beim Gesunden erscheinen neutrophile Granulozyten, um eine Barriere an der Plaque-Gewebe-Kontaktfläche zu bilden, welche die Bakterienanzahl kontrolliert und die Einwanderung von Bakterien und deren Produkten in tiefere Gewebeschichten verhindert. Das humorale Immunsystem unterstützt die Neutrophilen durch die Produktion von Antikörpern zur Opsonierung der Bakterien. Die Antikörper heften sich dabei an die Oberfläche der Mikroorganismen und ermöglichen es den Neutrophilen, alleine oder in Zusammenhang mit dem Komplementsystem, die durch Opsonierung vorbereiteten Bakterien zu erkennen, aufzunehmen und abzubauen. Opsonierende Antikörper fördern die Phagozytose durch Interaktion mit Phagozyten-Fc-Rezeptoren (WILSON et al. 1995; BAKER & WILSON 1989; WILSON & GENCO 1989).

Es werden auch Antikörper produziert, welche spezifische Bakterientoxine und Bakterienenzyme neutralisieren (EBERSOLE 1990; CUTLER et al. 1993). Antikörper können ebenfalls die bakterielle Kolonisation unterbrechen, indem die Adhärenz zum Zahn, zur epithelialen Oberfläche oder zu anderen Bakterien verhindert wird (SAITO et al. 1993).

1.1.2.5 Reaktion der Mikroorganismen auf das Immunsystem

Eine wichtige Eigenschaft nahezu aller pathogenen Mikroorganismen ist die Fähigkeit, die körpereigene Immunabwehr zu umgehen, die für gewöhnlich bakterielle Infektionen kontrolliert und daraus resultierende Erkrankungen verhindert.

Einige Organismen, z.B. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (TSAI et al. 1979) oder *Camphylobacter rectus* (GILLESPIE et al. 1993), produzieren Leukotoxine, die direkt neutrophile Granulozyten eliminieren können, und somit den ersten Abwehrmechanismus im gingivalen Sulkus unterbrechen. Des Weiteren können einige Bakterien wie *Porphyromonas gingivalis* proteolytische Enzyme produzieren, welche Antikörper- und Komplementproteine sowohl im umgebenden Serum als auch im Sulkusfluid abbauen oder auch das Andocken dieser Moleküle auf der bakteriellen Oberfläche verhindern (CUTLER et al. 1993; SCHENKEIN 1989).

Diese Aktivität verhindert eine Ansammlung von chemotaktischen, vom Komplementsystem abgeleiteten Faktoren, welche normalerweise neutrophile Granulozyten zum Ort der Entzündung leiten. Damit wird die Phagozytose der Mikroorganismen verzögert oder verhindert. Einige Bakterien wie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* produzieren Faktoren, welche die Immunantwort gegen sich selbst als auch gegen andere Bakterien unterdrücken (SHENKER et al. 1982; SHENKER et al. 1990), und dadurch die Produktion schützender Antikörper vermeiden. Pathogene Bakterien haben somit verschiedene Mechanismen entwickelt, sich der Kontrolle der Neutrophilen und dadurch dem körpereigenen Immunsystem zu entziehen. Dies geschieht durch Ausschaltung von Abwehrmechanismen wie Opsonierung, Phagozytose und Bakterientötung oder durch direkte Eliminierung der neutrophilen Granulozyten.

1.1.2.6 Indirekte Wirkung des Immunsystems

Es gibt vermehrt Hinweise, dass das Ausmaß der Gewebezerstörung in etablierten parodontalen Läsionen ein Resultat der immunologischen Antwort des Wirtsgewebes durch Aktivierung von Monozyten, Lymphozyten,

Fibroblasten und anderen Wirtszellen ist. Ein Angriff dieser zellulären Elemente durch bakterielle Faktoren, insbesondere durch bakterielle Lipopolysaccharide, wird als Anreiz zur Produktion sowohl kataboler Zytokine als auch Entzündungsmediatoren vermutet, zu denen Arachidonsäuremetaboliten wie Prostaglandin E₂ zählen. Zytokine - Moleküle, die von Wirtszellen der Umgebung ausgeschüttet werden - unterstützen wiederum die Ausschüttung von gewebeschädigenden Enzymen, wie zum Beispiel den Matrix-Metalloproteinasen, welche zerstörend auf die extrazelluläre Matrix und den Knochen wirken (OFFENBACHER 1996, BIRKEDAL-HANSEN 1993). Überdies sind bakterielle Bestandteile ebenso wie Lipopolysaccharide fähig, Knochenresorptionen in vitro auszulösen (HAUSMANN et al. 1970).

Die pathologische Manifestation der parodontalen Läsion und der Mediatoren, die sowohl im Sulkusfluid als auch innerhalb zellulärer Elemente nachweisbar sind, entsprechen dem einer lokalen Infektion mit vorwiegend anaeroben, gramnegativen Bakterien. Zytokine stellen molekulare Signale für andere Zellen bereit und geben dadurch deren weitere Funktion vor. Folgende Zytokine und Entzündungsmediatoren wurden im Zusammenhang mit der Parodontitis untersucht:

1. Interleukin 1 (TATAKIS 1993), IL-1, ist ein proinflammatorisches multifunktionelles Zytokin, welches den Anstieg der Leukozytenzahl im Entzündungsbereich ermöglicht, die Knochenresorption fördert und die Eicosanoidausschüttung durch Monozyten und Fibroblasten stimuliert (DINARELLO 1998). Darüber hinaus wird die Ausschüttung von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) stimuliert, welche Proteine der extrazellulären Matrix abbauen. IL-1-Level sind im Vergleich zum Gesunden in parodontal erkranktem Gewebe (JANDINSKI et al. 1991; STASHENKO et al. 1991), als auch im Sulcusfluid (PREISS & MEYLE 1994; WILTON et al. 1992; YAVUZYILMAZ et al. 1995; HOU et al. 1995) generell erhöht. Erhöhte Level sind als zusammenhängend mit der aktiven Erkrankung im Tierversuch aufgezeigt worden (SMITH et al. 1993). Die dominierende Form im parodontalen Gewebe ist das IL-1 α , welches hauptsächlich von Makrophagen produziert wird (MATSUKI et al. 1991; MATSUKI et al. 1992).

-
2. Interleukin 6 (LOTZ 1995) ist ein Zytokin, welches die Plasmazellproduktion durch die Antikörperproduktion anregt. Es wird von Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten produziert (MATSUKI et al. 1992). IL-6-Level sind in entzündetem Gewebe erhöht. Dabei sind die Konzentrationen bei einer Parodontitis generell höher als bei einer Gingivitis. Ebenfalls kann im Sulkusfluid von an aggressiver Parodontitis erkrankten Patienten ein erhöhter IL-6-Level gemessen werden (YAMAZAKI et al. 1994; REINHARDT et al. 1993; GEIVELIS et al. 1993). IL-6 stimuliert die Osteoklastenbildung. Daher dürfte dieses Zytokin im großem Umfang verantwortlich sein für sowohl die Prädominanz von Plasmazellen in parodontalen Läsionen, als auch für den Knochenabbau.
 3. Interleukin 8 ist ein chemotaktisch wirksames Zytokin, welches hauptsächlich von Monozyten als Antwort auf zelluläre Lipopolysaccharide, IL-1 oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) produziert wird (BICKEL 1993). Es kommt in hoher Konzentration in parodontalen Läsionen vor, hauptsächlich assoziiert mit dem Saumepithel und Makrophagen (TONETTI et al. 1994; FITZGERALD & KREUTZER 1995). Neben seiner chemotaktischen Funktion für Neutrophile scheint es die Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen dieser Zellen zu stimulieren, welche dadurch für die Kollagenzerstörung innerhalb der parodontalen Läsion verantwortlich sind.
 4. TNF- α teilt viele seiner biologischen Aktivitäten (proinflammatorische Eigenschaften, Matrix-Metalloproteinasenstimulation, Eicosanoidproduktion und Knochenabbau) mit IL-1 (RINK & KIRCHNER 1996, MOLDAWER 1994). Seine Ausschüttung durch Monozyten und Fibroblasten wird durch bakterielle Lipopolysaccharide stimuliert.
 5. Prostaglandin E2 (PGE2), ein vasoaktives Eicosanoid, welches von Monozyten und Fibroblasten produziert wird, induziert Knochenabbau und Matrix-Metalloproteinasenausschüttung (OFFENBACHER et al. 1993; OFFENBACHER et al. 1993). Viele Studien haben den Zusam-

menhang von erhöhten PGE2-Levels und Risiko-Parodontitispatienten (aggressive lokalisierte und generalisierte Parodontitis, Diabetes mellitus) gezeigt (ZHOU et al. 1994; HEASMAN et al. 1993; SENGUPTA et al. 1990; OFFENBACHER et al. 1986; OFFENBACHER et al. 1984; OFFENBACHER et al. 1981; GOODSON et al. 1974; OHM et al. 1984). Die wahrscheinliche Bedeutung der Eicosanoide in der Entwicklung der Parodontalerkrankung wird durch Studien unterstützt, die den positiven Effekt nicht-steroidaler, entzündungshemmender Medikamente auf die Parodontitis sowohl im Tierversuch als auch am Menschen demonstrieren (OFFENBACHER et al. 1993; PAQUETTE 1992; HOWELL & WILLIAMS 1993; OFFENBACHER et al. 1992; HEASMAN & SEYMOUR 1989; WILLIAMS et al. 1989).

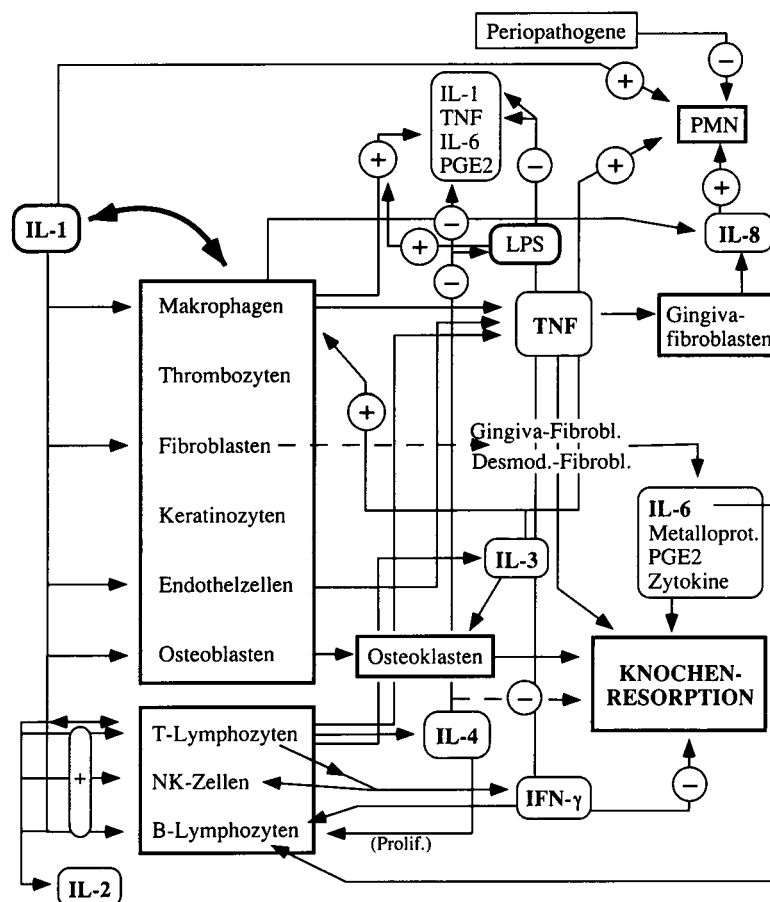


Abb. 1: Graphische Darstellung der häufigeren Interaktionen zwischen Interleukinalzellen
 + = Anregung - = Hemmung
 aus: PLAGMANN, Lehrbuch der Parodontologie, Hanser-Verlag

Zusammenfassend und als vereinfachtes Modell für die Pathogenese der parodontalen Erkrankung gilt Folgendes: virulente Mikroorganismen, die in der Lage sind, parodontalen Stützgewebsverlust zu initiieren oder fortzuführen, müssen in der lokalen Läsion in einer minimal kritischen Menge vorhanden sein. In anfälligen Individuen werden Schutzmechanismen durchbrochen, und damit das darunterliegende Gewebe für bakterielle Komponenten angreifbar gemacht. Zelluläre Komponenten, zu denen auch Monozyten und Fibroblasten gehören, werden konsequent durch bakterielle Komponenten wie Lipopolysaccharide zur Produktion von Zytokinen angeregt. Diese Zytokine können alleine oder im Zusammenspiel agieren und Matrix-Metalloproteinasen freisetzen. Die so eingeleitete Abwehrreaktion des Wirtsorganismus führt zu Abbauprozessen wie Knochenresorption und Kollagenzerstörung.

1.2 Ätiologie und Genese der koronaren Herz- erkrankung

Bereits bei HIPPOKRATES und GALEN wird die Symptomatik der Angina Pectoris beschrieben. HARVEY zeigte bereits im Jahr 1645 Kanäle in der Wand des Herzens, die dessen Ernährung dienen. Die pathologisch-anatomischen Befunde der Koronaratherosklerose wurden 1743 durch MORGAGNI dargestellt. 1788 wurde von HEBERDEN der Begriff der Angina Pectoris geprägt, deren Ursache FOTHERGRILL (1776), PARRY (1799) und JENNER (1801) in den Stenosen und Verkalkungen der Koronararterien sahen.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) wird als stenosierende Veränderung des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer Arteriosklerose verstanden, die zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen kann (Abb. 2).

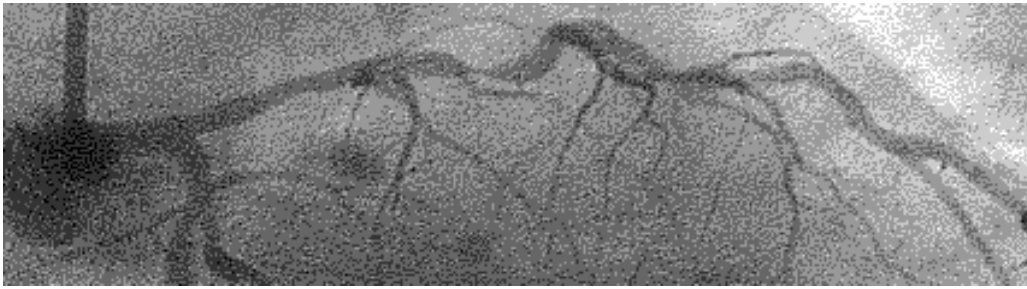


Abb. 2: Darstellung eines stark stenosierte Herzkranzgefäßes (aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie der Philipps-Universität Marburg)

Klinische Manifestationen der KHK können Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sein. Die Ursachen für die Entstehung der KHK sind inzwischen als etablierte Risikofaktoren bekannt. Entsprechend der Framingham-Studie (DRAWER et al. 1951; HUBERT et al. 1983) unterscheidet man unbeeinflussbare Risikofaktoren wie familiäre Disposition (Infarkte in der Familienanamnese), Lebensalter und männliches Geschlecht von den beeinflussbaren Risikofaktoren 1. Ordnung (Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie) und 2. Ordnung (Übergewicht, Bewegungsmangel, emotionaler Streß, Persönlichkeitsstruktur). Sind zwei Risikofaktoren 1. Ordnung vorhanden, ist das Infarktisiko im Vergleich zu einer Normalperson vierfach erhöht, bei Vorliegen von drei Risikofaktoren 1. Ordnung steigt das Infarktisiko auf das Zehnfache.

Die Atherosklerose ist multifaktoriell bedingt und beginnt bereits im Kindes- und Jugendalter (STARY 1989). Die Entwicklung der Koronaratherosklerose als Hauptursache der gestörten Koronardurchblutung ist im Zusammenhang mit der allgemeinen Atherosklerose der Arterien zu sehen, die nach WHO als „*verschiedene Kombination der Veränderungen der Intima der Arterien (im Unterschied zu den Arteriolen), die auf einer Akkumulation von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrotischem Gewebe und Calciumablagerungen beruht,*“ definiert ist (zitiert in: PARSI & PARSI, Kardiologie, Verlag Urban und Fischer 2001).

1.2.1 Das Endothel und die endotheliale Dysfunktion

Eine zentrale Rolle in der Atherogenese kommt dem Endothel und der endothelialen Dysfunktion zu. Das Endothel als innere Auskleidung aller Blutgefäße hat eine zentrale Bedeutung in der Homöostase der Gefäßwand. Es stellt ein wichtiges Organ mit autokrinen und parakrinen Eigenschaften dar, das den Gefäßtonus reguliert und entscheidenden Einfluss auf die zelluläre Zusammensetzung der Gefäße ausübt. Durch seine strategische Lage zwischen vorbeiströmendem Blut und Gefäßwand interagiert das Endothel mit den zellulären und humoralen Bestandteilen beider Kompartimente. Zu den wichtigsten physiologischen Funktionen des Endothels gehört die Regulation des Gefäßtonus, die Kontrolle des Gefäßwachstums, die Vermittlung leukozytenadhäsiver Prozesse sowie die Aufrechterhaltung eines anti-thrombotischen und profibrinolytischen Zustands.

Eine der zentralen und bis heute am besten charakterisierten Substanzen, die vom Endothel gebildet wird und an einer Vielzahl der humoralen und zellulären Interaktionen beteiligt ist, stellt das Stickstoffmonoxid (NO) dar (FURCHGOTT 1987; IGNARRO et al. 1987). Das vasodilatative NO wird im intakten Endothel durch das Enzym NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet und nach luminal und abluminal sezerniert. Zu den wichtigsten Stimuli einer NO-Bildung zählen neben einer Reihe von zirkulierenden und lokal freigesetzten Substanzen insbesondere auch physikochemische Stimuli wie pulsatile Dehnung der Gefäßwand und Scherkräfte. Das Endothel kann somit als ein Biosensor gesehen werden, der kontinuierlich auf unterschiedlichste Einflüsse reagiert und eine an den jeweiligen Bedarf angepasste NO-Freisetzung garantiert (DE CATERINA et al. 1995)

Die bekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus, gehen mit einem Verlust der endothelvermittelten Vasodilatation einher. Dieser Verlust der NO-vermittelten Gefäßerweiterung ist das Kennzeichen einer "endothelialen Dysfunktion", die bereits in der Frühphase der Atherosklerose nachweisbar und ursächlich mit dieser Erkrankung verbunden

ist. Als Folge der gestörten Funktion des Endothels werden seine normalen hämodynamischen Eigenschaften verändert, wobei seine Adhäsivität zu Leukozyten und Thrombozyten und seine Permeabilität erhöht werden. Der Einzug besonderer Typen von Leukozyten in die Arterienwand wird durch bestimmte Adhäsionsmoleküle und chemotaktische Faktoren vermittelt (DONG et al. 1998, COLLINS et al. 2000).

Unter den wichtigen physikalischen Kräften, die Auswirkungen auf die Zellen des endothelialen Monolayers haben, ist der durch turbulente Strömungsbedingungen charakterisierte hämodynamische Stress zu nennen. Dieser tritt hauptsächlich in Regionen mit arteriellen Ästen, Bifurkationen und Kurvaturen auf und hat direkte Auswirkungen auf das Endothel. Diese zuletzt genannten Regionen zeigen eine erhöhte Permeabilität und sind Prädilektionsstellen der Koronaratherosklerose (GIMBRONE 1999).

Die endotheliale Dysfunktion kehrt die antikoagulatorische Wirkung des Endothels in eine prokoagulatorische um und setzt vasoaktive Substanzen wie Zytokine und Wachstumsfaktoren frei (ROSS 1999). Die dadurch chemotaktisch angelockten Monozyten adhärieren an erwähnten Prädilektionsstellen am Endothel und transmigrieren von dort in das Subendothel (ROSENFELD et al. 1987). Die Monozytenadhäsion erfolgt über Adhäsionsmoleküle (interzelluläres Adhäsionsmolekül [ICAM-1], endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül [ELAM-1], vaskuläres Zellen-Adhäsionsmolekül [VCAM-1]), deren Bereitstellung direkt am Endothel entweder durch Lipopolysaccharide in ihren verschiedenen gebundenen Formen oder durch lokal von Zellen freigesetzten proinflammatorischen Zytokinen und Prostaglandinen stimuliert und gesteigert wird. Die mit der Einwanderung verbundene Aktivierung führt zur Umwandlung der Monozyten in Makrophagen. Sie werden so zu kompletten Entzündungszellen, die weitere Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren exprimieren.

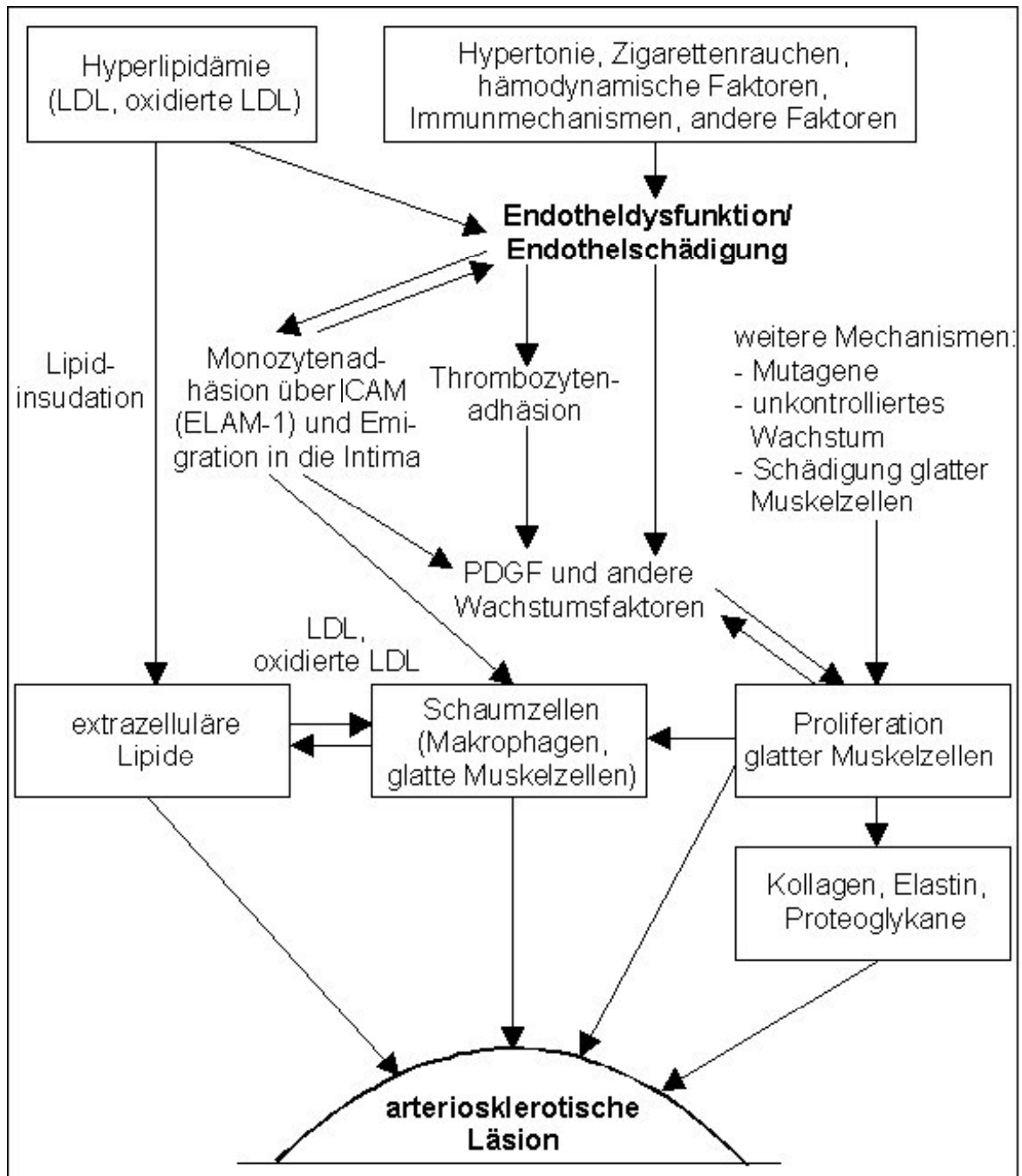


Abb. 3: Schematische Darstellung der Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion nach Ross (HORNBOSTEL et al. 1992)

1.2.2 Die Rolle des LDL in der Atherogenese

Ein primäres initiiertes Ereignis in der Atherogenese ist die Akkumulation von LDL in der subendothelialen Matrix, die hauptsächlich an den erwähnten Prädilektionsstellen stattfindet. Ursprüngliches LDL wird von Makropha-

gen nicht schnell genug aufgenommen, um Schaumzellen zu generieren, und so wurde angenommen, dass LDL in der Gefäßwand „modifiziert“ wird (GOLDSTEIN et al. 1979). Es konnte nachgewiesen werden, dass in der Gefäßwand LDL tatsächlich Modifikationen unterzogen wird, die Oxidation, Lipolyse, Proteolyse und Aggregation beinhalten. In diese Modifikationen sind reaktive Sauerstoffverbindungen verwickelt, die vom Endothel und den Makrophagen gebildet werden (PODREZ et al. 2000, MARATHE et al. 1999, IVANDIC et al. 1999). Diese hochreaktiven Moleküle werden in den Zellen aller sauerstoffabhängigen Organismen als Nebenprodukt des Metabolismus gebildet und versuchen, anderen Molekülen oder Atomen Elektronen zu entnehmen. Durch Reaktionen mit anderen Substanzen kommt es zur Neubildung weiterer Radikale: eine Kettenreaktion wird in Gang gesetzt, in deren Verlauf Elektronen ihren Besitzer wechseln und an deren Ende Punktmutationen, Zellendifferenzierungen oder Enzymstörungen stehen können. Durch endogene Radikalfänger wie der Superoxiddismutase (SOD) werden Sauerstoffradikale in Wasserstoffperoxid umgewandelt, das dann durch Katalase in Wasser und Sauerstoff umgesetzt wird.

Die reaktiven Sauerstoffradikale entstehen im Wesentlichen durch drei Hauptmechanismen:

1. die Aktivierung von NADPH-Oxidase in Phagozyten, besonders in Neutrophilen,
2. die enzymatische Synthese von oxidierten Lipiden durch entzündliche Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen,
3. als eine Konsequenz aus unvollständigem Oxidationsmetabolismus aufgrund geringer Sauerstoffversorgung des Gewebes.

Die „response-to-injury“-Hypothese (Verletzungshypothese) geht davon aus, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren in den Lipiden der LDL-Partikel durch freie Radikale angegriffen und oxidiert werden. Die überwiegend in der Leber lokalisierten LDL-Rezeptoren sind in der Lage, LDL-Partikel zu erkennen und sie aus dem Plasma zu eliminieren. Die Funktion des LDL-Rezeptors besteht in der Aufnahme des cholesterinreichen Lipoproteins in

den Hepatozyten. Das auf den LDL vorkommende Apolipoprotein B dient dabei als Ligand des Rezeptors und bildet eine funktionelle Einheit. Deshalb führen sowohl Störungen in der LDL-Rezeptorbindungsregion des Apolipoproteins B, wie auch im LDL-Rezeptor selbst zu einer Anreicherung der cholesterinreichen Lipoproteine im Plasma. Die erhöhte LDL-Konzentration führt an Stellen mit geschädigtem Endothel zu einer vermehrten Aufnahme von LDL in die Gefäßwand und begünstigt dadurch die Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen (ROSS et al. 1977). Während die „response-to-injury“-Hypothese eine primäre Endothelverletzung mit sekundärer Einlagerung von Lipiden für die Atherosklerose verantwortlich macht, geht die „Lipidhypothese“ davon aus, dass erhöhte Lipoproteine im Blut, speziell LDL, direkt zur Entstehung der Atherosklerose führen (STEBENS et al. 1990). LDL-Partikel sind in der Lage, intakte Endothelzellen zu überwinden und sich im subendothelialen Raum der Intima anzusammeln (NIEVELSTEIN et al. 1991). Dort erfolgt die Modifikation des LDL. Ein Beweis für die „Lipidhypothese“ ist eine genetisch determinierte Stoffwechselerkrankung des Cholesterinmetabolismus, die sog. Familiäre Hypercholesterinämie (FH), die in ihrer homozygoten Form mit einem etwa 3-4fach erhöhten Cholesteringehalt im Blut verbunden ist (BOCAN 1998).

Die schnelle Aufnahme von oxidiertem (und anderweitig modifiziertem) LDL durch Makrophagen, die zur Formation der Schaumzellen führt, wird durch Scavenger-Rezeptoren vermittelt (SUZUKI et al. 1997; FEBBRAIO et al. 2000), deren Expression von Mediatoren wie Transkriptionsfaktoren und Zytokinen ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$) reguliert wird (TONTONOZ et al. 1998).

Die Mechanismen, durch welche oxidiertes LDL zur Atherogenese führt, sind kürzlich in zwei richtungsweisenden Studien aufgezeigt worden. NAGY et al. (1998) und TONTONOZ et al. (1998) haben die kritische Rolle von 9-HODE (9S-hydroxy-10E,12Z-octadecadienoic acid) aufgeklärt, eines oxidierten Produktes der Linolsäure und damit eines Lipids im Komplex des oxidierten LDL, dem vermutlich eine atherogene Schlüsselrolle zukommt. Dieses Lipid bindet an einen spezifischen nukleären Transkriptionsfaktor (PPAR γ , peroxisome proliferation activating factor gamma), welcher

an bestimmte Promotersequenzen bindet und dadurch die Expression der Scavenger-Rezeptoren CD36 und CD14 auf Monozyten hochreguliert, ebenso wie bestimmte regulatorische Lipidenzyme, die eine Fettspeicherung ermöglichen. CD36 ist der Scavenger-Rezeptor für oxidiertes LDL. 9-HODE-Aktivierung erhöht spezifisch die CD36-Exprimierung auf der Zelloberfläche der Monozyten und die Aufnahme von oxidiertem LDL. Dieses Signal fördert die Atherogenese durch Erhöhung der Cholesterolsynthese, der Cholesteroldeposition und der Schaumzellproduktion. Die Schaumzellen sind das dominierende morphologische Element der sogenannten „fatty streaks“, der ersten Lipoproteinansammlungen in der Intima. Mit der Zeit sterben die Schaumzellen ab und verteilen ihren lipidreichen Inhalt im Kern der Läsion.

1.2.3 Die Rolle der Thrombozyten in der Atherogenese

Eine wesentliche Unterstützung in der Entstehung des atherosklerotischen Prozesses spielen Thrombozyten. Sie adhärieren im Fall von vorhandenen Endothelschädigungen subendothelial (BOLHUIS et al. 1979; DE GROOT & SIXMA 1990; DE GROOT et al. 1999). Es kommt durch rheologische Bedingungen und durch Bindung über spezifische Integrine an das subendotheliale Gewebe zur Thrombozytenaktivierung. Manche Risikofaktoren der Atherosklerose verändern Megakaryozyten und die daraus hervorgehenden Thrombozyten so, dass ihre Aktivierbarkeit im Sinne einer Thrombozytenhyperreagibilität gesteigert ist. Im Verlaufe der Aggregation werden aus den Granula Stoffe freigesetzt, die nicht nur zur Eigenverstärkung der Aktivierung führen, sondern auch Leukozyten anlocken und deren Aktivierung bewirken (KAMEYOSHI et al. 1992; KLINGER et al. 1995). Leukozyten lösen ihrerseits prokoagulatorische Prozesse aus, die unmittelbar den Fortgang der Atherogenese durch Stimulation der Cholesterineinlagerung, Schaumzellbildung und Vasokonstriktion fördern (PALABRICO et al. 1992). Zusätzlich wird die Gerinnungskaskade aktiviert.

1.2.4 Proliferation von Gefäßmuskelzellen

Die Bindegewebsbildung im Rahmen des atherosklerotischen Prozesses ist von der Proliferation glatter Muskelzellen abhängig. Durch Entzündungszellen werden Muskelzellen so modifiziert, dass ihre Kontraktilität einer vermehrten Synthese von Matrixproteinen und Wachstumsfaktoren weicht. Auf chemotaktischen Reiz hin können diese modifizierten Zellen wandern und unter Wirkung von Wachstumsfaktoren proliferieren (LUSIS 2000). Diese Synthese von Wachstumsfaktoren ist für den Fortgang der Intimaverdickung und Fibrosierung dahingehend von Bedeutung, dass der Proliferationsprozess durch die glatten Muskelzellen selbst im Sinne einer Autostimulation unterhalten wird. Durch diesen Vorgang der Sekretion von Matrixproteinen durch die glatten Muskelzellen entwickelt sich eine okklusive, fibröse Plaque, die an Größe gewinnt.

1.2.5 Die arterielle Plaque

Die Zusammensetzung der Plaque kann durch Kalzifizierung und Ulzeration an der luminalen Oberfläche und Blutungen aus kleineren Gefäßen, die aus der Media der Gefäßwand in die atherosklerotische Läsion einsprossen, zunehmend komplexer werden. Obwohl fortgeschrittene Läsionen durchaus Dimensionen erreichen können, welche das gesamte Gefäßlumen blockieren können, ist die wichtigste klinische Komplikation der akute Gefäßverschluss aufgrund der Formation eines Thrombus oder Blutgerinnsels, der sich z. B. in einem akuten myokardialen Infarkt oder einem apoplektischen Insult manifestieren kann. Für gewöhnlich geht der Thrombose ein Riss oder eine Erosion der Läsion voraus.

1.3 Infektionen und die koronare Herzerkrankung

Experimentelle und klinische Studien haben innerhalb der letzten Jahre verstärkt Hinweise darauf geben, dass entzündliche Erkrankungen eine nicht unbedeutende Rolle in der Pathogenese einer Atherosklerose spielen

(NIEMINEN et al. 1993; MASERI 1997; COOK & LIP 1996). Als inzwischen etabliert kann die Tatsache angesehen werden, dass im Rahmen der Atherogenese eine entzündliche Reaktion innerhalb des atherosklerotischen Prozesses eine wesentliche Rolle spielt. So wurde in diversen Studien eine hochgradige Infiltration von atherosklerotischen Läsionen mit Leukozyten, ein Einstrom von insbesondere Neutrophilen in epikardiale Gefäßwände, und Ansammlungen von Entzündungsmediatoren in Bereichen mit akuten Plaquerupturen beobachtet (ROSS 1993; LIBBY 1995; ENTMAN & BALLANTYNE 1993; VAN DER WAL et al. 1994; KLONER et al. 1991; MORENO et al. 1994). Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch virale bzw. bakterielle Infektionen als wesentliche Ursache beachtet werden müssen (NICHOLS et al. 1977; GRIFFITH et al. 1980). Tatsächlich haben mehrere epidemiologische Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer koronaren Herzerkrankung und verschiedenen Infektionskrankheiten aufgezeigt, die sowohl bakterieller als auch viraler Genese waren. Die Feststellung, dass *Helicobacter Pylori* zur Ausbildung von peptischen Magengeschwüren führt, illustriert anschaulich, dass oftmals mikrobielle Pathogene in Erkrankungen verwickelt sind, die – wie am Beispiel des *ulcus ventriculi* – lange Zeit ausschließlich einer exzessiven Produktion von Magensäure zugeschrieben wurden.

In Bezug auf chronische Infektionen wurden in atherosklerotischem Gewebe *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalievirus* und *Helicobacter pylori* entdeckt (GRAYSTONE et al. 1995; KUO et al. 1993; MUHLESTEIN et al. 1996; MELNICK et al. 1994; WU et al. 1992; COOK & LIP 1996). Ferner wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Organismen eine Leukozytenaktivierung bewirken können oder zu einer Transformation von Zellen der Gefäßmuskulatur und des Endothels führen (LIBBY et al. 1997).

Chlamydia pneumoniae ist ein intrazelluläres, gramnegatives Bakterium, welches in der Lage ist, über Jahre in Makrophagen überleben zu können (COOK & HONEYBOURNE 1994). Der Mikroorganismus wurde auch in nekrotischen glatten Muskelzellen von atherosklerotischer Plaque gefunden (TIPPING et al. 1989). Ebenso wurde seine Fähigkeit zur Vermehrung in

Makrophagen nachgewiesen (BLACK & PEREZ 1990). SAIKKU et al. (1988) fanden heraus, dass hohe Antikörpertiter gegen *C. pneumoniae* mit koronaren Herzerkrankungen und akutem Myokardinfarkt assoziiert sind. Eine persistierende Infektion von Alveolarmakrophagen könnte aufgrund der engen topographischen Beziehung zum Blutkreislauf von besonderer Bedeutung sein. Dadurch ist für Bakterien und bakterielle Komponenten wie den Lipopolysacchariden ein leichter Zugang zum Zirkulationssystem gewährleistet. Der schädliche Effekt der Lipopolysaccharide wurde bereits erwähnt. *Chlamydia* und seine LPS induzieren ebenfalls TNF und IL-2 (WILLIAMS et al. 1989; WILLIAMS et al. 1990; SHEMER-AVNI et al. 1990). TNF unterdrückt die Aktivität der Lipoproteinlipase (KAWAKAMI et al. 1983) und führt so zu erhöhtem Lipidmetabolismus und Akkumulation von Triglyceriden im Blut.

Ein möglicher Mechanismus, über den *Helicobacter pylori* das Risiko einer koronaren Herzerkrankung erhöhen kann, ist auch hier die Freisetzung von verschiedenen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF) als Folge der Exprimierung von bakteriellen Zytotoxinen. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des Endothels (POBER 1988) und zu Veränderungen im hämostatischen System durch vermehrte Freisetzung prokoagulanter Substanzen (CHOOI & GALLUS 1989). Unterstützend dazu wird die Fibrinolyseaktivität vermindert (RASI et al. 1982) und somit eine langzeitige endotheliale Dysfunktion verursacht (BHAGAT et al. 1996), welche für die Entstehung einer Atherosklerose von wesentlicher Bedeutung ist.

1.4 Ätiologische Gemeinsamkeiten zwischen der marginalen Parodontitis und der koronaren Herzerkrankung

Sowohl die Parodontitis als auch die koronare Herzerkrankung sind chronische, multifaktorielle Erkrankungen, die in ihrer Ätiologie Gemeinsamkeiten haben. Beide Erkrankungen haben eine komplexe Genese, genetische und

geschlechtliche Prädispositionen, und teilen potentiell viele Risikofaktoren, von welchen der bedeutendste das Rauchen ist. Risikofaktoren für eine Atherosklerose beinhalten das Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Hypercholesterinämie, systemischen Bluthochdruck, Plasmafibrinogenkonzentration und Diabetes mellitus (LOWE 1998; SCHÄFER 1998).

Parodontitis scheint signifikant mit einer KHK in Verbindung zu stehen, und es gibt viele Hinweise, die auf einen epidemiologischen Zusammenhang hindeuten:

1. die direkte Verwicklung parodontopathogener Mikroorganismen in den atherosklerotischen Prozess (HERZBERG & WEYER 1998),
2. die direkte Verwicklung von Entzündungsmediatoren der Parodontitis in den atheromatösen/thrombotischen Prozess (KINANE 1998; BECK et al.1998)
3. gemeinsame Prädispositionsmechanismen, die beide Erkrankungen beeinflussen (KINANE 1998; BECK et al.1998), und
4. Interaktionen von Kombinationen der genannten Mechanismen.

1.4.1 Parodontopathogene Mikroorganismen und der atherosklerotische Prozess

Invasive Eingriffe innerhalb der Mundhöhle, wie beispielsweise Extraktionen, endodontische Behandlung, parodontalchirurgische Eingriffe, Wurzelglättung oder mundhygienische Maßnahmen wie forciertes Zähneputzen könnten zum Eindringen von Mikroorganismen aus der Mundhöhle in die Blutbahn führen (PALMER & KEMPF 1939; SCONEYRS et al. 1973; HOCKETT et al.1977; CARROL & SEBOR 1980; FLEMMIG & NACHNAMI 1991).

Die Wahrscheinlichkeit, dass solche Behandlungsmaßnahmen eine Bakteriämie induzieren, hängt im Wesentlichen von der Menge und der Komplexität der auf Zähnen vorhandenen Plaque (OTTEN et al.1987) und dem klinischen Zustand der befestigten Gingiva ab. Bei einer durch Mikroorganismen

hervorgerufenen entzündlichen Reaktion der Gingiva erfolgt eine symptomatische Vasodilatation und eine damit einhergehende erhöhte Endotheldurchlässigkeit, die nicht nur eine Leukodiapedese transendothelial in den perivaskulären Raum ermöglicht, sondern auch ein Eindringen der Bakterien aus dem extravasalen Raum in das Gefäß und somit in die Zirkulation. Folglich wird auch die Schwere der gingivalen Entzündung das Ausmaß der feststellbaren Bakteriämien bestimmen.

Weniger als eine Minute, nachdem ein oraler Eingriff durchgeführt wurde, können orale Mikroorganismen das Herz, die Lunge und das periphere Kapillarsystem erreicht haben (KILIAN 1982).

Die Mikroorganismen, welche in den Kreislauf gelangen, werden vom körpereigenen Immunsystem innerhalb weniger Minuten eliminiert und führen zu keinen weiteren klinischen Symptomen außer einem möglicherweise geringen Anstieg der Körpertemperatur (VAN VELZEN et al. 1984).

Die im Blut zirkulierenden Mikroorganismen tendieren dazu, sich – sofern sie günstige Bedingungen dafür finden - an bestimmten Orten zu lokalisieren und nach bestimmter Zeit zu proliferieren (NORD & HEIMDAHL 1990). So konnten DESHPANDE et al. (1998) durch in-vitro-Kulturen nachweisen, dass *Porphyromonas gingivalis* fähig ist, in endotheliale Zellen einzudringen. HARASZHTY et al. (2000) fanden *Porphyromonas gingivalis* und andere parodontalpathogene Keime durch PCR in atheromatösen Plaque-Biopsien, und weiterführende histopathologische Untersuchungen ergaben, dass *Porphyromonas gingivalis* extrem häufig in atheromatöser Plaque nachzuweisen ist (CHIU et al. 1998).

Innerhalb des Endothels setzen die eingewanderten Mikroorganismen ihre Stoffwechselprodukte und Endotoxine wie Lipopolysaccharide frei.

1.4.2 Entzündungsmediatoren der Parodontitis und der atheromatöse Prozess

KINANE (2000) diskutierte die Wirkung der Lipopolysaccharide und den Effekt der hyperresponsiven Monozyten als zwei mögliche Hauptprozesse, die einen Zusammenhang zwischen der KHK und der parodontalen Erkrankung offensichtlich erscheinen lassen.

1.4.2.1 Die Rolle der Lipopolysaccharide

LPS sind Endotoxine, die während der Zellteilung und nach dem Zelltod der Mikroorganismen freigesetzt werden (MATTSBY-BALTZER et al. 1991) und in das Parodontium eindringen. Bei der nicht unbeträchtlichen Ausdehnung der bei der marginalen Parodontitis entzündeten Gewebe werden systemisch wirksame Konzentrationen erreicht (EHMKE & FLEMMIG 1997). Nach der Freisetzung können die LPS bioaktive entzündliche Mediatoren stimulieren, wie z.B. Produkte des Cyclooxygenase-Stoffwechsels, Lipooxygenase-Produkte, Thrombozyten-aktivierende Faktoren, den Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α) und verschiedene Interleukine (BAUM et al. 1990, ALEXANDER et al. 1991, CREASY et al. 1991). Bakteriämien oder Invasion von parodontalen Mikroorganismen erhöhen die Serumkonzentration der LPS, was wiederum einen schädlichen Effekt auf den Lipidmetabolismus hat (SAMMALKORPI et al. 1988).

Lipopolysaccharide (LPS) haben eine direkte Wirkung auf das Endothel, die den Prozess einer Atherosklerose vermutlich fördert (PESONEN et al. 1981). LPS wird über ein Plasma-Carrier-Protein, das sogenannte LPS-bindende Protein (LBP), im Serum gebunden (TOBIAS et al. 1997). Wenn LPS an LBP gebunden ist, ist es in der Lage, an CD-14-Rezeptoren zu binden, die sowohl gelöst im Plasma als auch auf dem Endothel oder auf Leukozyten vorkommen. Monozyten bzw. Makrophagen reagieren darauf mit einer Zellaktivierung. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Adhäsionsmoleküle nach Zytokinausschüttung auf den Makrophagen. Leukozyteninfiltration in die Subintima und Proliferation glatter Muskelzellen sind die Folge. Eine erhöhte Fibrinogenproduktion tritt als Sekundäreffekt auf.

Proinflammatorische Zytokine sind in der Lage, Lipoproteinlipase zu inhibieren (BEUTLER & CERAMI 1985). Dieses Enzym ist in der Lage, unter anderem Lipopolysaccharide zu spalten und damit zu inaktivieren.

1.4.2.2 Die Rolle der hyperreaktiven Monozyten

Die hyperreaktiven Monozyten (MØ+) sind Ausdruck eines bestimmten Phenotyps und zeigen bei der Aktivierung eine übersteigerte Immunreaktion, die sich in einer exzessiven Ausschüttung von Zytokinen wie PGE₂, IL-1 und TNF- α manifestiert (OFFENBACHER et al. 1994; KORNMAN et al. 1994). Die Aktivierung erfolgt durch LPS-Präsenz, Matrix-Metalloproteinase-Aktivität oder Prostaglandinfreisetzung. Die verstärkte Zytokinausschüttung hemmt durch eine Inhibierung der Lipoproteinlipase den Abbau von LPS und führt dadurch zu einer Lipidämie, zu einer Steigerung der Produktion von Adhäsionsmolekülen und zu einer vermehrten Fibrinogenproduktion. Die Monozyten können somit aufgrund ihrer Hyperreaktivität sehr effektiv Atherome an entfernten Stellen im Gefäßsystem bilden, besonders an Prädilektionsstellen oder an vorgeschädigten Stellen des Gefäßsystems. Es ist ebenfalls möglich, dass Zellen wie Makrophagen oder Langerhanszellen, die unter normalen Umständen nicht zirkulieren, aktiviert werden und in die Zirkulation gelangen. Diese indirekt aktivierten Zellen wirken ebenfalls an entfernter Stelle. Monozyten können also auf diesem Wege den Prozess der Atherosklerose initiieren und unterstützen (OFFENBACHER et al. 1994; KORNMAN et al. 1994). BECK et al. (1996) halten es für wahrscheinlich, dass in der Ätiologie beider Erkrankungen Gemeinsamkeiten bestehen. Unter Umständen spielen hyperreaktive Monozyten (MØ+) bei beiden Erkrankungen eine zentrale Rolle. Die gewebschädigenden Eigenschaften der Zytokine im Rahmen der parodontalen Erkrankung wurden nachgewiesen (BIRKEDAL-HANSEN 1993), und könnten durch hyperreaktive Monozyten ein größeres Ausmaß an Gewebestruktion provozieren; es besteht die Vermutung, dass Genotyp-positive Patienten ein erhöhtes Risiko für rasch fortschreitende Parodontitiden besitzen (KORNMAN et al. 1997).

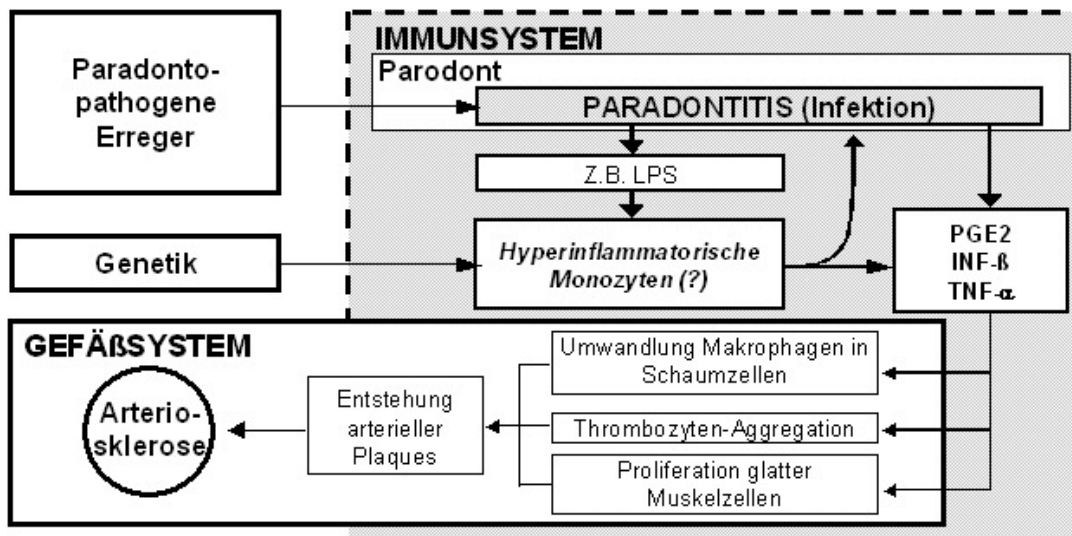


Abb. 4 Modell der Wirkungsweise hyperinflammatorischer Monozyten (nach STELZEL, in Anlehnung an BECK et al. 1998)

1.4.3 Die Wirkung der freien Sauerstoffradikalen

Freie Sauerstoffradikale und die direkte Einwirkung von Cyclooxygenase modifizieren auf irreversible Art und Weise Lipide, die von Serum-LDL transportiert werden. Diese LDLs werden oxidiert durch die Konversion von Linolsäure zu 9-HODE und zu 13-HODE. Parodontitis ist bekannt als eine potente Quelle von Sauerstoffradikalen und Cyclooxygenase. Zum Beispiel erreichen die PGE2-Level bei einer Parodontitis 1-3 μM innerhalb des parodontalen Gewebes. Offenbacher vermutet, dass Parodontitis ein oxidativer Stressauslöser ist, der die Bildung von 9-HODE induziert und somit zu einem Anstieg der Atherogenese führt (OFFENBACHER 1999). Es wird angenommen, dass dieser oxidative Prozess innerhalb des reichlich vaskularisierten Parodontalbettes als eine hämatologische Reaktion auftritt, während das Blut durch diese toxische Umgebung fließt.

Eine Bakteriämie resultiert auch in einer Aktivierung der hepatischen Akute-Phase-Antwort (APA). Diese APA manifestiert sich in einer Erhöhung von Leukozyten, Fibrinogen, c-reaktivem Protein (CRP), Alpha-1 Anti-Trypsin und weiterer Akute-Phase-Proteine. Es gibt viele Untersuchungen, die dar-

auf hinweisen, dass eine parodontale Erkrankung in einer Aktivierung der APA und einer Erhöhung bestimmter Serummarker resultiert (EBERSOLE et al.1997; BUHLIN et al. 2003).

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Parodontitis und einer koronaren Herzerkrankung durch Vergleich der klinischen Parodontalsituation von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und solchen mit ausgeschlossener bzw. ohne Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Herzerkrankung zu überprüfen.

2. Material und Methode

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg insgesamt 271 Patienten untersucht, die in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg, zur koronarangiographischen Untersuchung mittels eines Linksherzkatheters stationär aufgenommen wurden. Bei 39 Patienten war die Katheteruntersuchung aus kardiologischen Gründen nicht mehr erforderlich, sie wurden im Rahmen der Studie nicht weiter berücksichtigt.

Von den 232 katheterisierten Patienten waren 28,9% weiblichen (n=67) und 71,1% männlichen Geschlechts (n=165) bei einer Altersverteilung von 25 bis 87 Jahren. 62 Patienten waren Totalprothesenträger.

Testgruppe („KHK+“): Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung bestätigt hat. Die Diagnose wurde mittels Herzkatheter verifiziert. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung („KHK+“) wird definiert als die angiographisch verifizierte Koronararterien-Stenose > 30%.

Kontrollgruppe („KHK-“): Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung nicht bestätigt hat, d.h. keine 30%ige Stenose im Gefäßstatus. Die Diagnose wurde mittels Herzkatheter verifiziert.

Die parodontale Sondierung erfolgte mindestens 12 Stunden vor der Herzkatheter-Untersuchung, um eine eventuelle Bakteriämie als Folge der parodontalen Sondierung zum Zeitpunkt des Legens des Katheters sicher ausschließen zu können.

Die parodontologische Untersuchung dauerte in Abhängigkeit von der Anzahl vorhandener Zähne etwa 15-30 Minuten.

Es wurden keine Patienten untersucht, die in eine Risikogruppe fielen und aus Gründen der Endokarditisprophylaxe einer antibiotischen Abschirmung bedurft hätten. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Patienten unter intensivmedizinischer Betreuung
- Zustand nach Herzklappenersatz
- Zustand nach Endokarditis
- Aortenstenose oder sonstige Herzklappenfehler
- Aortenisthmusstenose
- Mitralklappenprolaps mit Insuffizienz
- Vorhofseptumdefekt vom Sekundärtyp mit Mitralklappenprolaps
- Morbus Fallot
- Zustand nach inkompletter Korrektur von Herzfehlern
- Patienten im 1. Jahr nach Herzfehler-OP
- Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
- Ventrikelseptumdefekt
- offener Ductus Botalli
- periphere Pulmonalarterienstenose

2.2 Studiendesign

Die Studien wurden im Zeitraum zwischen August 2000 und April 2001 durchgeführt. Es handelt sich um eine doppelt verblindete, unizentrische Studie, in deren Rahmen Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer KHK hinsichtlich parodontologischer Merkmale untersucht wurden. Dabei sind die von internistischer Seite als vorrangig für eine KHK betrachteten Risikofaktoren Blutfettwerte, Alter, Diabetes, Rauchen, Hypertonie und familiäre Belastung (SCHÄFER & HERZUM 1998) berücksichtigt worden. Da die Ent-

wicklung der KHK einen Jahrzehnte dauernden Prozess darstellt, wurde als methodischer Ansatz die Querschnittsuntersuchung gewählt.

2.3 Aufklärung

Vor der parodontologischen Untersuchung wurde jeder Patient eingehend über die Untersuchung informiert und erklärte durch Unterzeichnung eines Aufklärungsbogens seine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie. Ein zusätzlicher Fragebogen zur Mundhygiene wurde, je nach körperlicher oder geistiger Konstitution des Patienten, selbständig oder unter Hilfe eines Mitarbeiters ausgefüllt.

2.4 Verblindung

Die parodontologische Untersuchung der Probanden fand am Tag vor der Katheterisierung statt; somit war den Untersuchern dieser Studie nicht bekannt, ob die Patienten an einer gesicherten KHK erkrankt waren oder ob diese trotz eines Verdachts klinisch ausgeschlossen werden konnte. Das Ergebnis der parodontologischen Untersuchung wurde andererseits nicht an die Kardiologie weitergegeben.

2.5 Anonymisierung

Jedem an der Studie teilnehmenden Patienten wurde eine zufällig vergebene Kennung (ID) innerhalb der Studie zugewiesen, die sich auch auf allen Studienunterlagen des Patienten (Fragebogen, Befunde usw.) befand.

Die Zuordnung der Kennung zu den Patienten ermöglichte eine getrennt aufbewahrte Liste in Papierform, die nur dem Projektleiter und dessen Stellvertreter zugänglich war.

Fehlende Angaben oder Ergebnisse wurden dokumentiert und bei der Auswertung in geeigneter Weise berücksichtigt. Sollten die Daten eines Patienten so unvollständig gewesen sein, dass seine Berücksichtigung bei der Auswertung unmöglich wurde, wurde dies dokumentiert, und bei der Beurteilung entsprechend berücksichtigt.

2.6 Klinische Untersuchungen

2.6.1 Messungen

Alle parodontologischen Messungen wurden mit einer standardisierten Parodontalsonde vorgenommen. Es kam die gerade WHO-Sonde (PCP 11.5 B, Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) zum Einsatz. Sie besitzt ein kugelförmiges Arbeitsende.



Abb. 5: WHO-Sonde, Fa. Hu-Friedy

Die beim Sondieren verwendete Kraft sollte 20-25 g nicht überschreiten, um keine Schmerzreaktion auszulösen. Ein praktischer Test zur Ermittlung dieses Drucks besteht in der sogenannten Fingernagelprobe. Die Sensibilität des Nagelbettes entspricht der des Taschenbodens (AINAMO et al. 1982).

Bei der Sondierung soll die Richtung der Sonde entlang der Längsachse des Zahnes führen und den Boden der Tasche berühren. Während der Sondierung soll das kugelförmige Ende in Kontakt mit dem Zahn stehen und den anatomischen Strukturen der Zahnoberfläche folgen.

Die Messungen wurden von zwei verschiedenen Behandlern vorgenommen. Durch der Studie vorgeschaltete Messreihen wurden deren Untersuchungsbefunde so kalibriert, dass untersucherspezifische Abweichungen bei unter 0,5 mm lagen und damit eine Einschränkung der Vergleichbarkeit weitestgehend vermieden werden konnten. Im Einzelnen wurden folgende klinische Parameter erhoben:

2.6.1.1 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*.

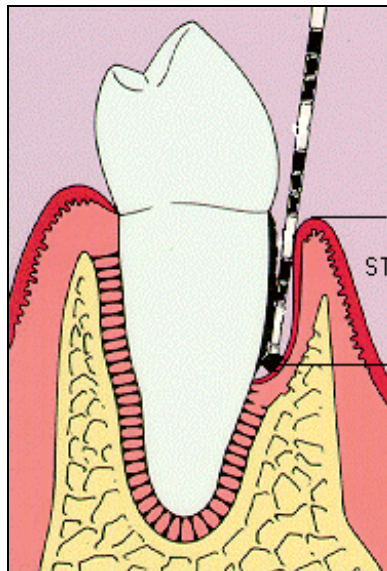


Abb. 6: Messung der Sondierungstiefe

2.6.1.2 Klinischer 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.

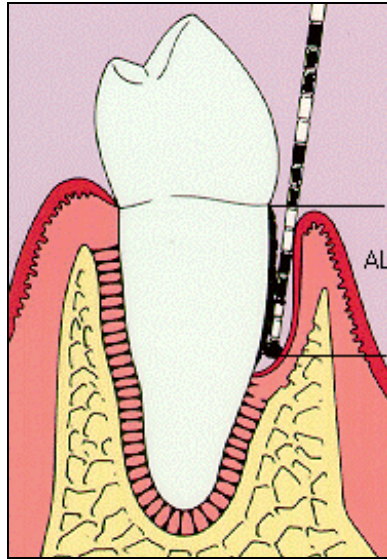


Abb. 7: Messung der Sondierungstiefe

2.6.1.3 Gingivale Rezession (GR)

Die gingivale Rezession stellt die vertikale Strecke von der Schmelz-Zement-Grenze zum Margo gingivae dar. Die Messung erfolgte an den oben genannten vier Flächen.

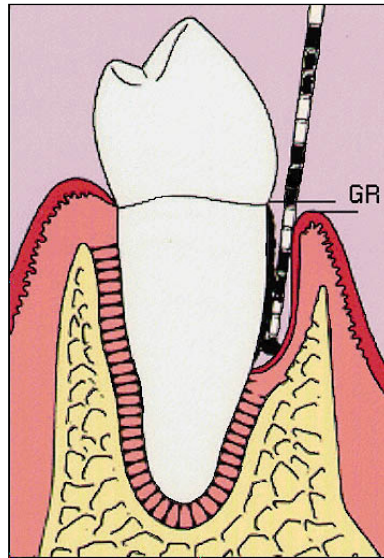


Abb. 8: Messung der gingivalen Rezession

2.6.1.4 Plaqueindex (PLI) nach SILNESS und LÖE (1964)

Es wurde die Plaqueakkumulation quantitativ beurteilt. Die Untersuchung erfolgte visuell mit Mundspiegel und Sonde. Die Zähne wurden vor der Untersuchung mittels Luftstrom getrocknet und an allen Flächen des Zahnes wurde die Plaquedicke bewertet, ohne die Zähne anzufärben.

Die Plaquedicke am Gingivalrand wurde in 4 Grade unterteilt:

- Grad 0: keine Plaque
- Grad 1: hauchdünner Belag, der klinisch nicht sichtbar ist, jedoch beim Abschaben mit einer Sonde an der Spitze haften bleibt
- Grad 2: bandförmige Beläge, die im Sulkus und im gingivanahe Abschnitt des Zahnes angeheftet sind, jedoch den Interdentalraum nicht ausfüllen
- Grad 3: dicke Beläge, die mit bloßem Auge erkennbar sind und den Interdentalraum mit Plaque ausfüllen

2.6.1.5 Bluten nach Sondierung (BOP)

Als eindeutiges Zeichen einer aktiven entzündlichen Reaktion in der parodontalen Tasche kann man die nach Sondierung auftretende spontane Blutung ansehen. Im Rahmen der Untersuchung wurde nach Messung der Sondierungstiefe die Blutung der jeweiligen sondierten Fläche in einem angemessenen zeitlichen Intervall zur Messung (ca. 20 Sekunden) im Befundbogen dokumentiert. Die Quantität der Blutung wurde nicht gesondert beurteilt.

2.7 Statistische Auswertung

Vorausgehend wurden sämtliche kontinuierlichen Parameter der Studie – insbesondere Patientenalter und parodontologisch-klinische Parameter – mittels *Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (K-S-Einstichprobentest)* auf Übereinstimmung mit der Normalverteilung nach Gauß getestet, wobei sich bei allen Variablen signifikante bis hoch signifikante Abweichungen von dieser „idealen“ symmetrischen Verteilungsform ergaben. Als Konsequenz aus dieser Situation wird bei allen anstehenden inferenzstatistischen Analysen zur Beantwortung der Untersuchungsfrage eine non-parametrische bzw. „verteilungsfreie“ Testmethodik realisiert.

Im Falle eines Zwei-Gruppen-Vergleiches (KHK-Patienten versus koronargesunde Patienten bzw. Test- versus Kontrollkollektiv) wird der *Mann-Whitney-U-Test (M-W-Test; U-Test)* angewendet, der prüft, ob zwei unabhängige Stichproben aus der gleichen Population stammen oder nicht, und der davon ausgeht, dass die jeweilige „abhängige“ Variable mindestens Ordinalskalenniveau aufweist. Er ist einer der stärksten nicht-parametrischen Tests; seine Stärke-Effizienz nähert sich mit wachsender Gesamtstichprobengröße (N) dem Wert von 95,5 %. Der M-W-Test repräsentiert von daher eine ausgezeichnete Alternative zum parametrischen t-Test.

Sofern es gilt, die beiden Studienkollektive hinsichtlich Nominal- bzw. Klassenvariablen (z.B. BOP-Bereiche, Sondierungstiefenklassen) prüfstatistisch zu vergleichen, wird auf den in solchen Fällen am häufigsten eingesetzten *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* (χ^2 -Test; Ch^2 -Test) rekurriert, der – wenn kleine Stichprobengrößen beteiligt sind – ggf. durch *Fisher's exakten Test* (*Fisher-Test*) ergänzt werden wird.

Zur Berechnung der Zusammenhänge zwischen Patientenalter und parodontologisch-klinischen Parametern ist der *Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman rho* bzw. r_s (*Spearman-Korrelation*) indiziert. Verglichen mit dem stärksten parametrischen Korrelationsmaß, der Pearson'schen Produktmoment-Korrelation (r), beträgt die Stärke-Effizienz der Spearman-Korrelation ausgezeichnete 91 %.

Bei der Abschätzung der Relation zwischen Kollektivzugehörigkeit (KHK-Patienten versus Koronargesunde) einerseits und der Ausprägung von Sondierungstiefe, Gingivaler Rezession und Klinischem Attachmentlevel andererseits muss aufgezeigt werden, dass eine potentielle signifikante Beziehung nicht durch den *Alterseinfluss* begründet bzw. vermittelt ist. Als bei derartigen Kontroll- bzw. Validierungsrechnungen am häufigsten eingesetztes Verfahren wird eine Ko-Varianzanalyse – genauer: eine dreifache einfaktorielle univariate Ko-Varianzanalyse – mit dem Alter als Kovariate und der Gruppenvariable 'Studienkollektiv' (Test- versus Kontrollkollektiv) als Einflussfaktor durchgeführt. „Dreifach“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine separate Ko-Varianzanalyse für jeden einzelnen parodontologischen Parameter (= abhängige Variable) ausgeführt wird. Da bei diesem Vorgehen sog. *adjustierte arithmetische Mittelwerte* für Test- und Kontrollkollektiv geschätzt werden – genauer gesagt: *altersadjustierte Mittelwerte* – wird eine solche Analyse auch als Adjustierungsanalyse bezeichnet. (Hierbei erfahren selbstverständlich nicht nur die Mittelwerte von ST, AL und GR, sondern insbesondere auch die Streuungen dieser Parameter eine altersbezogene Korrektur.) Alternative *non-parametrische* Verfahren, die eine effiziente Adjustierung um Kovariableneinflüsse ermöglichen, stehen z. Zt. (noch) nicht zur Verfügung.

In Termini des Allgemeinen Linearen Modells (ALM; oder: 'General Linear Model', GLM) ist dieses Vorgehen einer (multiplen) Regressionsanalyse mit dem Patientenalter als Kovariable, der Variable Studienkollektiv als Prädiktor und der jeweiligen parodontologischen Größe (ST/AL/GR) als Kriterium äquivalent. „Äquivalent“ bedeutet hier: ergebnisgleich. Bei dieser Regressionsanalyse würde – ebenso wie bei der tatsächlich durchgeführten Kovarianzanalyse – die Altersvariable sequentiell vorrangig behandelt und in einem ersten Berechnungsschritt aus der betreffenden Kriteriumsvariable (z.B. ST) auspartialisiert bzw. „herausgerechnet“. Mit den beim Kriterium verbleibenden/übrigbleibenden Residuen bzw. Restwerten wird sodann der Zusammenhang/die Relation zu den Studienkollektiven auf Signifikanz geprüft.

Als *deskriptiv-statistische Kennwerte* werden arithmetischer Mittelwert nebst Standardabweichung, Median nebst Quartilabstand, Minimum, Maximum und die Anzahl gültiger Fälle (Stichprobengröße der jeweiligen Analyse) tabuliert. Im Falle der Darstellung uni- oder bivariater Häufigkeitsverteilungen (s. z.B. Kreuztabellen) werden absolute und relative Häufigkeiten, ggf. auch kumulierte Häufigkeiten berichtet, ergänzt um die entsprechenden gültigen Stichprobengrößen bzw. Zellenbesetzungen.

Bei der *grafischen Analyse* bzw. Darstellung kommen Box-Plots und multiple Tortendiagramme zur Anwendung.

Sämtliche bei dieser Studie durchgeführten prüfstatistischen Tests erfolgten unter *zweiseitiger Testung* und unter Zugrundelegung des folgenden – in der Forschung weithin üblichen – *Signifikanzstufensystems*:

„signifikant“: Signifikanzniveau = 5% bzw. $\alpha = 0.05$ ($p \leq 0.05$) (*)
„sehr signifikant“: Signifikanzniveau = 1% bzw. $\alpha = 0.01$ ($p \leq 0.01$) (**)
„hoch signifikant“: Signifikanzniveau = 1‰ bzw. $\alpha = 0.001$ ($p \leq 0.001$) (***) .

Alle statistischen Analysen wurden unter Zugriff auf das Statistik-Programm-System SPSS (Statistical Product and Service Solutions) for Windows, Version 14.0 deutsch, auf einem Server-gestützten Arbeitsplatz-PC

mit Intel-Core-Prozessor der neuesten Generation unter dem Betriebssystem Windows VISTA ausgeführt und grafisch aufbereitet.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurde ein Gesamtkollektiv von 232 Patienten zahnärztlich-parodontologisch untersucht. Nach verifizierter Diagnose mittels Koronarangiographie wurden die Patienten in ein Testkollektiv von KHK-Patienten (positiver Katheterbefund / KHK+) und ein Kontrollkollektiv von koronargesunden Patienten bzw. Patienten ohne KHK (negativer Katheterbefund / KHK-) klassifiziert.

Tab. (1): Stichprobengrößen für Test- und Kontrollkollektiv

Kollektiv	Anzahl Patienten	Prozent Patienten	Anzahl Zahnlose	Prozent Zahnlose
KHK -	58	25,0	13	21,0
KHK +	174	75,0	49	79,0
Gesamt	232	100,0	62	100,00

Anteil Zahnloser am Gesamtkollektiv = 26,7% (n = 62)

Bei 75,0% der Patienten (n = 174) konnte koronarangiographisch eine koronare Herzerkrankung (KHK) nachgewiesen werden (Tabelle 1). 25,0% der Untersuchten (n = 58) wiesen keine Anzeichen einer KHK auf. Der Anteil der Zahnlosen am Gesamtkollektiv belief sich auf 26,7% (n = 62). Davon hatten 79,0% eine KHK (n = 49). Der Anteil der Unbezahnten am Kontrollkollektiv betrug 21,0% (n = 13).

3.2 Altersverteilung

Der jüngste Patient des Totalkollektivs ist 25 Jahre alt, der älteste 87 Jahre. Der arithmetische Gesamtmittelwert ist bei ca. $61,1 \pm 12,2$ Jahren lokalisiert (Tabelle 2, siehe folgende Seite).

Tab. (2): Statistiken des Alters für Test-, Kontroll- und Gesamtkollektiv

Statistik	KHK -	KHK +	Gesamt
Mittelwert	51,19	64,44	61,13
Standardabweichung	14,50	9,23	12,19
Median	50,00	64,00	62,00
Quartilabstand	23,25	12,00	15,00
Minimum	25	37	25
Maximum	81	87	87
Gültige N	58	174	232

Die Altersmittelwerte und -mediane der beiden Studienkollektive liegen relativ markant voneinander entfernt ($M_{\text{KHK-}} = 51,2 \pm 14,5$ Jahre; $M_{\text{KHK+}} = 64,4 \pm 9,2$ Jahre), wobei die KHK-Patienten im Durchschnitt 13 bis 14 Jahre älter sind, aber eine deutlich geringere Streuung d.h. eine größere Altershomogenität aufweisen als die Patienten ohne KHK (s. auch Min.- und Max.-Werte). Abbildung (9) veranschaulicht die altersbezogenen Gruppenunterschiede.

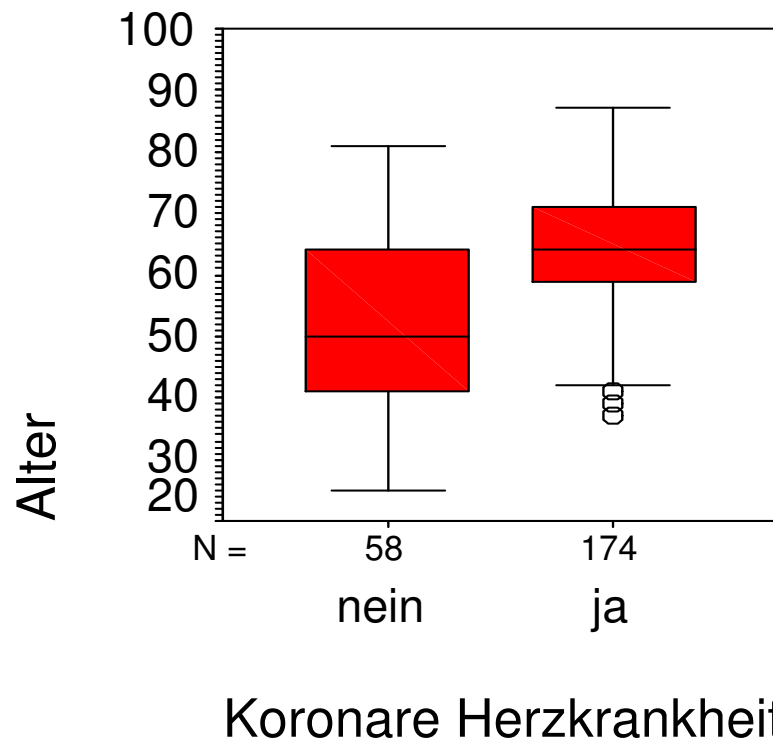


Abb. 9: Boxplot des Alters in den Kollektivgruppen KHK + und KHK -

Der Mann-Whitney-U-Test weist die zwischen Test- und Kontrollkollektiv bestehende Altersdifferenz (s.o.) als hoch signifikant aus ($p \leq 0.001$; Tabelle 3).

Tab. (3): Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim Alter

Statistik	Wert
Mann-Whitney-U	2356,000
Z	-6,080
Signifikanz	,000***

*** hoch signifikant ($p \leq 0.001$)

Tabelle (4) zeigt, dass das Alter der Patienten sehr signifikant bzw. hoch signifikant mit dem Klinischen Attachmentlevel ($\rho = 0.23$) bzw. mit der Gingivalen Rezession ($\rho = 0.36$) korreliert. Dabei ist die Valenz der Korrelationskoeffizienten positiv, d. h., dass mit wachsendem Patientenalter die Werte dieser spezifischen parodontologisch-klinischen Parameter steigen. Dagegen erweisen sich Sondierungstiefe, Bleeding on Probing und Plaque-Index innerhalb der vorliegenden Studienstichprobe als unabhängig von der Altersvariation.

Tab. (4): Spearman-Rangkorrelation (ρ) zwischen den parodontologisch-klinischen Parametern und dem Alter

Index/Parameter	Statistik	Wert
Sondierungstiefe (ST)	Korrelation	,08
	Signifikanz	,311
Gingivale Rezession (GR)	Korrelation	,36
	Signifikanz	,000***
Klin. Attachmentlevel (AL)	Korrelation	,23
	Signifikanz	,002**
Bleeding on Probing (BOP)	Korrelation	,08
	Signifikanz	,297
Plaque-Index (PLI)	Korrelation	,12
	Signifikanz	,123

N = 170

** sehr signifikant ($p \leq 0.01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0.001$)

3.3 Ergebnisse der parodontologisch-klinischen Parameter des Gesamtkollektivs

Bei 170 Patienten (Test- und Kontrollkollektiv ohne unbezahnte Patienten) – dies entspricht 73,3% des Gesamtkollektivs – wurden die Taschentiefen an vier verschiedenen Stellen eines jeden Zahnes gemessen. Tabelle (5) enthält im Überblick die deskriptiven statistischen Kennwerte der parodontologisch-klinischen Parameter Sondierungstiefe, Gingivale Rezession und Klinischer Attachmentlevel für dieses spezifische Teilkollektiv.

Tab. (5): Statistiken von Sondierungstiefe, Gingivaler Rezession und Klinischem Attachmentlevel im Totalkollektiv

Statistik	Sondierungstiefe (ST)	Gingivale Rezession (GR)	Klin. Attachmentlevel (AL)
Mittelwert	2,84	,60	3,44
Standardabweichung	,69	,65	1,05
Median	2,68	,39	3,19
Quartilabstand	,81	,74	1,43
Minimum	1,72	,00	1,88
Maximum	5,41	3,40	6,69
Gültige N	170	170	170

An den 170 bezahnten Patienten wurde ebenfalls das Bluten auf Sondieren gemessen, dessen deskriptive Statistiken Tabelle (6) wiedergibt.

Tab. (6): Statistiken des Bleeding on Probing im Totalkollektiv

Statistik	Bleeding on Probing (BOP)
Mittelwert	14,77
Standardabweichung	13,12
Median	12,00
Quartilabstand	14,00
Minimum	0
Maximum	79
Gültige N	170

Die Einteilung der blutenden Flächen in Prozent der insgesamt gemessenen Flächen pro Patient ergibt die in Tabelle (7) enthaltene Häufigkeitsverteilung. Diese stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten jener Patienten dar, die nach Sondieren z.B. an 0% bis 5%, 6% bis 11% etc. der gemessenen Flächen bluten (BOP-Bereiche), wobei die beiden mittleren Klassen am relativ stärksten besetzt sind.

Die Klassifikation in vier prozentuale Blutungsgruppen soll einen Hinweis auf den Entzündungsgrad der Patienten geben und die Feststellung eines geringen, mittleren oder hohen Entzündungsgrades der parodontalen Gewebe ermöglichen. Eine detaillierte Bestimmung des Entzündungslevels war daher nicht erforderlich. Die Einteilung der vierten Gruppe in 21% bis 79% wurde in einem so großen Intervall gewählt, da ab 20% BOP von einem hohen Entzündungsgrad ausgegangen werden kann, und eine weitere Differenzierung wenig sinnvoll erscheint.

Tab. (7): Häufigkeitsverteilung von vier BOP-Bereichen bzw. Blutungsgruppen

% der Fläche	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
0 - 5	39	22,90	22,90
6 - 11	45	26,50	49,40
12 - 20	46	27,10	76,50
21 - 79	40	23,50	100,00
Gesamt	170	100,00	

3.4 Vergleich der parodontologisch-klinischen Parameter zwischen Test- und Kontrollkollektiv

3.4.1 Vergleich bezüglich Sondierungstiefe, Klinischem Attachmentlevel und Gingivaler Rezession

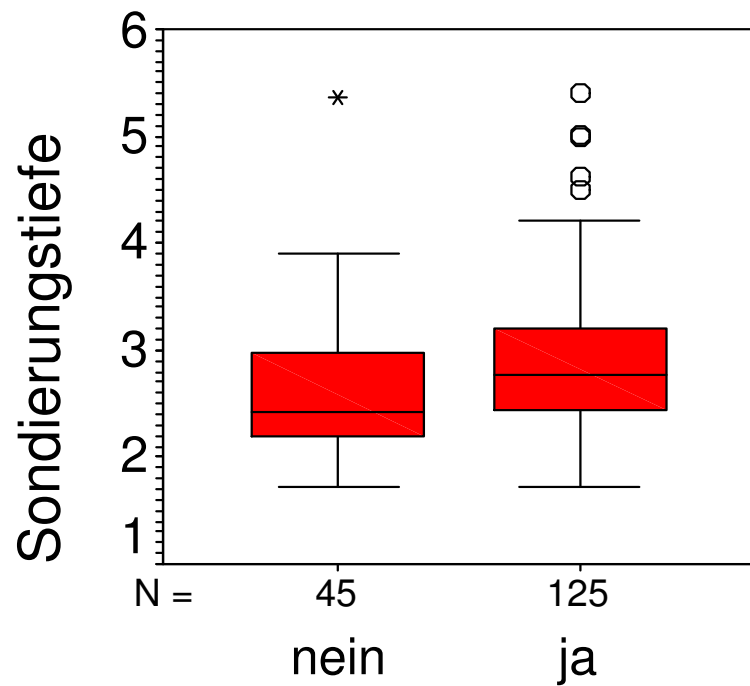
Tabelle (8) (siehe folgende Seite) bietet einen vergleichenden Überblick über die deskriptiv-statistischen Kennwerte von Sondierungstiefe, Klinischem Attachmentlevel und Gingivaler Rezession bei den beiden Studien-

kollektiven. Die Stichprobengrößen von $n_{\text{KHK-}} = 45$ und $n_{\text{KHK+}} = 125$ ergeben sich wiederum als: originäre Stichprobengrößen abzüglich Anzahl der zahnlosen Patienten ($n_{\text{KHK-}} = 58 - 13 \text{ Zahnlose} = 45$; $n_{\text{KHK+}} = 174 - 49 \text{ Zahnlose} = 125$).

Tab. (8): Statistiken von Sondierungstiefe, Gingivale Rezession und Klinischem Attachmentlevel im Test- und Kontrollkollektiv

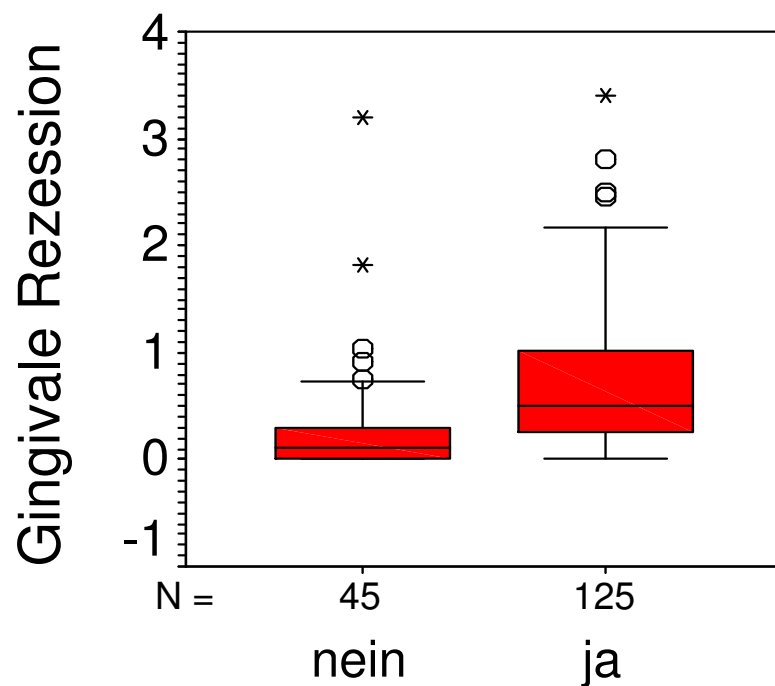
Parameter	Statistik	KHK -	KHK +
Sondierungstiefe (ST)	Mittelwert	2,61	2,92
	Standardabweichung	,64	,69
	Median	2,41	2,76
	Quartilabstand	,81	,78
	Minimum	1,73	1,72
	Maximum	5,36	5,41
	Gültige N	45	125
Gingivale Rezession (GR)	Mittelwert	,31	,71
	Standardabweichung	,56	,65
	Median	,12	,50
	Quartilabstand	,30	,78
	Minimum	,00	,00
	Maximum	3,20	3,40
	Gültige N	45	125
Klinischer Attachmentlevel (AL)	Mittelwert	2,92	3,62
	Standardabweichung	,93	1,03
	Median	2,68	3,38
	Quartilabstand	1,09	,45
	Minimum	1,88	1,99
	Maximum	6,40	6,69
	Gültige N	45	125

Bei allen drei parodontologischen Größen existieren augenfällige Lokationsunterschiede zwischen Test- und Kontrollkollektiv, die auch durch die Abbildungen (11) bis (13) (siehe folgende Seiten) recht markant wiedergegeben werden. Dabei weist in allen Fällen die Gruppe der KHK-Patienten die höhere Mittelwert- bzw. Medianausprägung auf.



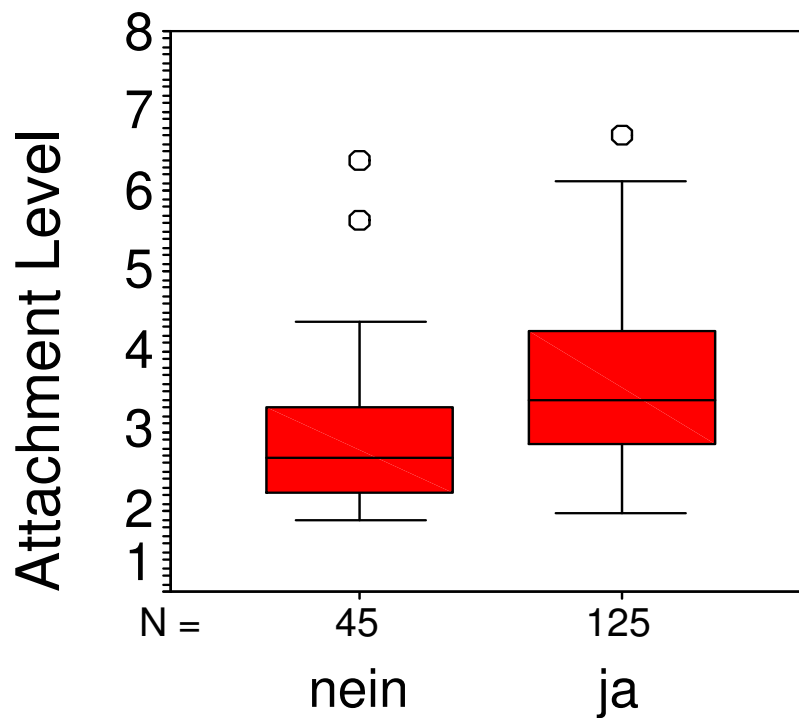
Koronare Herzkrankheit

Abb. 10: Boxplots der Sondierungstiefe bei den Studienkollektiven



Koronare Herzkrankheit

Abb. 11: Boxplots der Gingivalen Rezession bei den Studienkollektiven



Koronare Herzkrankheit

Abb. 12: Boxplots des Attachmentlevels bei den Studienkollektiven

Tabelle (9) mit den Resultaten des Mann-Whitney-U-Testes zeigt, dass die oben beschriebenen Lokationsdifferenzen zwischen KHK-Patienten und koronargesunden Patienten sehr signifikanten (ST) bzw. hoch signifikanten (AL, GR) Kollektivunterschieden entsprechen. KHK-Patienten scheinen somit teststatistisch durch substantiell höhere Parameterausprägungen bei den drei parodontologisch-klinischen Größen gekennzeichnet zu sein.

Tab. (9): Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv bei drei parodontologischen Parametern

Statistik	Sondierungstiefe (ST)	Klin. Attachmentlevel (AL)	Gingivale Rezession (GR)
Mann-Whitney-U	1958,500	1550,000	1351,500
Z	-3,017	-4,459	-5,163
Signifikanz	,003**	,000***	,000***

** sehr signifikant ($p \leq 0.01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0.001$)

Diese Aussage lässt sich mit hinreichender Sicherheit jedoch erst dann treffen, wenn sich aufzeigen lässt, dass die signifikante Relation zwischen Kollektivzugehörigkeit und parodontologischer Parameterausprägung nicht durch den *Alterseinfluss* begründet ist. Eine entsprechende Kontroll- bzw. Validierungsrechnung wird insbesondere deshalb erforderlich, da das Patientenalter seinerseits sowohl eine signifikante Differenz zwischen den beiden Studienkollektiven aufweist, als auch mit Attachmentlevel und Gingivale Rezession signifikant korreliert ist (s.o. Tabellen 2 bis 4).

Die Tabellen (10) und (11) (siehe folgende Seite) zeigen, dass zwei der drei durch den Mann-Whitney-U-Test ermittelten Signifikanzen bei kovarianzanalytischem Replikationsversuch erhalten bleiben: Bei der Sondierungstiefe und dem Klinischen Attachmentlevel unterscheiden sich Test- und Kontrollkollektiv auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$, wobei sich die Mittelwertausprägungen der beiden Studiengruppen im Falle der Sondierungstiefe gegenüber den originären, non-adjustierten Werten nicht verändert haben (vgl. Tabelle 8 mit Tabelle 10). Letzteres ist dadurch begründet, dass Patientenalter und Sondierungstiefe lediglich insignifikant und fast „nullwertig“ miteinander korrelieren ($r = 0.08$; s.o. Tabelle 4).

Tab. (10): Altersadjustierte Mittelwerte der parodontologisch-klinischen Parameter (ST, AL, GR) für Test- und Kontrollkollektiv als Ergebnis der Kovarianzanalyse

Parameter	Kollektiv	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Sondierungstiefe (ST)	Kontrolle	2,61	,12	2,38	2,84
	Test	2,92	,06	2,79	3,04
Klin. Attachmentlevel (AL)	Kontrolle	3,05	,17	2,71	3,38
	Test	3,58	,09	3,39	3,76
Gingivale Rezession (GR)	Kontrolle	,43	,11	,22	,64
	Test	,66	,06	,55	,78

Gesamtmittelwerte: 2,76 (ST); 3,31 (AL); 0,55 (GR)

1. Standardfehler des Mittelwertes

Tab. (11): Ergebnisse der Kovarianzanalyse
für drei parodontologisch-klinische Parameter
Kovariable: Alter
Einflussfaktor: Studiengruppe (Test- vs. Kontrollkollektiv)

Parodontologischer Parameter	F	df	Signifikanz
Sondierungstiefe (ST)	4,616	1	,033*
Klin. Attachmentlevel (AL)	6,510	1	,012*
Gingivale Rezession (GR)	3,195	1	,076

* signifikant ($p \leq 0.05$)

Tabelle (10) zeigt auch, dass durch die Adjustierung der parodontologischen Parameter für den Alterseinfluss die Kollektivdifferenz bei den Mittelwerten der Gingivalen Rezession markant abgenommen hat, so dass von daher die oben erzielte Mann-Whitney-Signifikanz für die Gingivale Rezession (s. o. Tabelle 9) der kovarianzanalytischen Überprüfung/Replikation *nicht* standhält (s. Tabelle 11).

Zusammenfassend existieren wirklich substantielle, prüfstatistisch gesicherte Unterschiede zwischen Test- und Kontrollkollektiv nur bei Sondierungstiefe und Klinischem Attachmentlevel. KHK-Patienten weisen bei beiden Variablen die eindeutig höheren Parameterausprägungen gegenüber koronargesunden Patienten auf.

3.4.2 Vergleich bezüglich verschiedener Klassifizierungen der Sondierungstiefe

Die Tortendiagramme in Abbildung (13) veranschaulichen die Häufigkeiten bzw. Anteile von Individuen mit durchschnittlichen Sondierungstiefen von größer bzw. kleiner/gleich 3,5 mm ($> / \leq 3,5$ mm) bei den KHK-Patienten und den Patienten ohne KHK. Die optische Inspektion indiziert – bei relativierender Berücksichtigung des Anteils der Zahnlosen – einen markant erhöhten Anteilswert von Individuen mit Sondierungstiefen $> 3,5$ mm beim Testkollektiv der KHK-Patienten.

Verteilung der Sondierungstiefen-Klasse
(\leq bzw. $>$ 3,5 mm) bei den Studienkollektiven

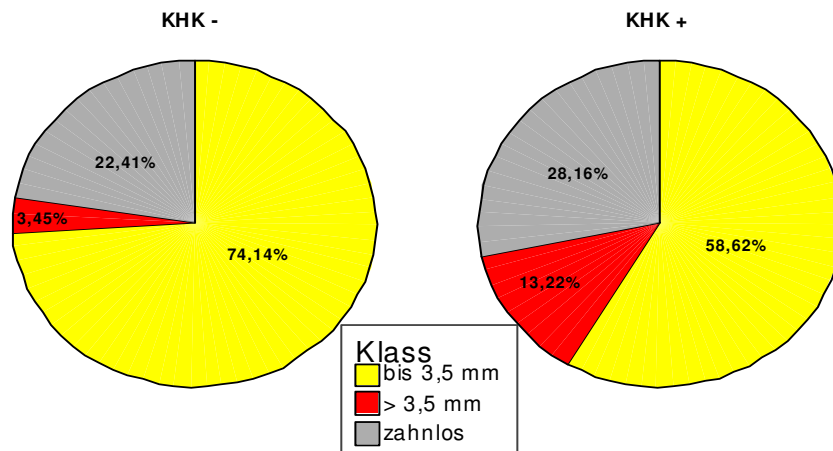


Abb. 13: Verteilung der Sondierungstiefen-Klasse

Tabelle (12) und (13) (siehe folgende Seite) zeigen, dass der Anteil von Patienten mit Sondierungstiefen $>$ 3,5 mm innerhalb des Testkollektivs (18,4 %) signifikant gegenüber dem Kontrollkollektiv (4,4 %) erhöht ist (Chi-Quadrat-Test). Immerhin beträgt das Relative Risiko für das Auftreten derartiger Sondierungstiefen bei KHK-Patienten somit 4,18.

Tab. (12): Kreuztabelle mit den Sondierungstiefen-Klassen (\leq / $>$ 3,5 mm) bei den Studienkollektiven

ST-Klasse	Statistik	Studienkollektiv		Gesamt
		KHK -	KHK +	
\leq 3,5 mm	Anzahl	43	102	145
	Prozent	95,6%	81,6%	85,3%
$>$ 3,5 mm	Anzahl	2	23	25
	Prozent	4,4%	18,4%	14,7%
Gesamt	Anzahl	45	125	170
	Prozent	100,0%	100,0%	100,0%

Phi = 0.17

Tab. (13): Chi-Quadrat-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim Anteil von Patienten mit Sondierungstiefen $> 3,5$ mm

Statistik	Wert	df	Signifikanz
Chi-Quadrat	5,138	1	,023*
Fisher's exakter Test			,026*
Gültige Fälle	170		

* signifikant ($p \leq 0.05$)

Wird eine Patienten-Klassifikation anhand des Kriteriums 'Sondierungstiefen größer bzw. kleiner/gleich 5,0 mm ($> / \leq 5,0$ mm)' durchgeführt, so ergeben sich Anteile von Patienten mit $ST > 5,0$ mm von 1,6% für das Testkollektiv und 2,2% für das Kontrollkollektiv. Chi-Quadrat-Test und Fisher's exakter Test weisen diesen geringen Kollektivunterschied bei der Auftretenswahrscheinlichkeit derartig hoher Sondierungstiefen als *nicht* signifikant aus (Chi-Quadrat = 0.074, $p = 0.786$; Fisher's exakter Test: $p = 1.000$).

Eine weitere Auswertungsmöglichkeit eröffnet sich durch die Berechnung des Prozentsatzes von Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7mm pro Patient bzw. pro Individuum. Tabelle 14 enthält die deskriptiv-statistischen Kennwerte dieser beiden Variablen zum einen für die beiden Studienkollektive, zum anderen für das Gesamtkollektiv. Nullmediane treten innerhalb dieser Tabelle deshalb auf, da mindestens die Hälfte der Patienten des Test- und Kontrollkollektivs Nullwerte bzw. Prozentsätze des Wertes Null aufweisen. Während die arithmetischen Mittelwerte der Variable 'Prozent der Sondierungstiefen größer 7 mm' zwischen den Kollektiven kaum differieren, indizieren die Mittelwerte der 5mm-Variable einen deutlichen Lokationsunterschied zwischen KHK-Patienten und koronargesunden Patienten. Diese deskriptive Aussage eines durchschnittlich höheren Anteils an Sondierungstiefen größer 5 mm¹ bei KHK-Patienten lässt sich auf prüf-

¹ Statt von einem „durchschnittlich höheren Anteils an Sondierungstiefen größer 5 mm“ lässt sich auch von einer „durchschnittlich erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Sondierungstiefen größer 5 mm“ sprechen.

statistischer Ebene durch den Mann-Whitney-U-Test bestätigen (Tabelle 15).

Tab. (14): Statistiken für die Variable 'Prozent an Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7 mm je Patient' bei den Studienkollektiven und im Gesamtkollektiv

ST > ...	Statistik	KHK -	KHK +	Gesamt
5 mm	Mittelwert	,92	1,64	1,45
	Standardabweichung	5,22	5,15	5,16
	Median	,00	,00	,00
	Quartilabstand	,00	1,10	,23
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	35,00	45,00	45,00
	Gültige N	45	125	170
7 mm	Mittelwert	,50	,45	,46
	Standardabweichung	2,98	2,65	2,73
	Median	,00	,00	,00
	Quartilabstand	,00	,00	,00
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	20,00	25,00	25,00
	Gültige N	45	125	170

Tab. (15): Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim 'Prozentsatz an Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7 mm je Patient'

Statistik	ST > 5 mm	ST > 7 mm
Mann-Whitney-U	2275,500	2796,000
Z	-2,505	-,131
Signifikanz	,012*	,896

* signifikant ($p \leq 0.05$)

3.4.3 Vergleich bezüglich Bleeding on Probing (BOP)

Von jenen Patienten, bei denen eine Sondierung durchgeführt wurde, zeigt Tabelle (16; siehe folgende Seite) die Verteilung der vier oben (s. Tabelle 7) definierten BOP-Bereiche bzw. Blutungsgruppen bei den beiden Studienkollektiven. Abgesehen von einer gewissen punktuellen Anteilsdifferenz

zwischen Test- und Kontrollkollektiv im BOP-Bereich 0% bis 5%, scheinen sich KHK-Patienten von koronargesunden Patienten offensichtlich nicht nennenswert hinsichtlich des Prozentsatzes der Blutungsgruppen zu unterscheiden. Dieser deskriptive Eindruck wird durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, welcher eine Insignifikanz für die Assoziation zwischen Studienkollektiv und BOP-Bereich ausweist (Chi-Quadrat = 2.53, df = 3, p = 0.471).

Tab. (16): Kreuztabelle mit Verteilung der BOP-Bereiche auf Test- und Kontrollkollektiv

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

3.4.4 Vergleich bezüglich Plaqueindex

Tabelle (17; siehe folgende Seite) ist zu entnehmen, dass KHK-Patienten gegenüber Koronargesunden deskriptiv durch eine höhere Ausprägung des Plaqueindex gekennzeichnet sind (s. arithmetischer Mittelwert und Median), wobei die Streuung der Scores innerhalb des Testkollektivs kleiner ausfällt und somit homogener um den Mittelwert bzw. Median lokalisiert ist (s. Standardabweichung und Quartilabstand). Allerdings ergibt der Mann-Whitney-U-Test auf Kollektivunterschied beim Plaqueindex nur ein nicht signifikantes Resultat (U = 2332, Z = -1.740, p = 0.082).

Tab. (17): Statistiken des Plaqueindex
bei Test- und Kontrollkollektiv

Statistik	KHK -	KHK +
Mittelwert	1,48	1,89
Standardabweichung	1,35	1,09
Median	1,00	2,00
Quartilabstand	3,00	2,00
Minimum	,00	,00
Maximum	3,00	3,00
Gültige N	45	125

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bisher liegen die Daten von 232 Patienten komplett vor. Das mittlere Alter betrug 61,13 Jahre (25-87 Jahre). 26,7 % der Probanden sind zahnlos. Bei 75% der Patienten (n=174) wurde koronarangiographisch eine koronare Herzkrankheit (KHK) nachgewiesen. Die KHK-Patienten waren mit im Median 64 Jahren älter als die Kontrollen (Median 50 Jahre), wiesen aber eine geringere Altersstreuung auf als die Patienten ohne KHK. Zahnlosigkeit fand sich mit 28,1 % (n=49) in der KHK-positiven Gruppe geringfügig häufiger als bei den Kontrollen (21,0 %, n=13). Die klinisch-parodontologischen Parameter des Gesamtkollektivs betragen im Mittelwert für ST 2,84 mm, GR 0,60 mm und AL 3,44 mm, für das BOP 14,77%. Im Vergleich von Test- und Kontrollkollektiv zeigten ST, GR und AL in der KHK-positiven Gruppe höhere Werte (ST: 2,61 mm gegenüber 2,92 mm; GR: 0,31 mm gegenüber 0,71 mm; AL: 2,92 mm gegenüber 3,62 mm), die Unterschiede zwischen den Kollektiven waren für ST statistisch sehr signifikant ($p \leq 0,01$) bzw. für GR und AL höchst signifikant ($p \leq 0,001$). Um zu prüfen, ob die signifikante Relation zwischen Kollektivzugehörigkeit und parodontologischer Parameterausprägung nicht durch Alterseinfluß begründet ist, wurden die ermittelten Werte einer Ko-Varianzanalyse mit dem Alter als Kovariate und der Gruppenvariable „Studienkollektiv“ unterzogen. Kontrollkollektiv und Testkollektiv hatten danach im Mittelwert ST von 2,61 mm zu 2,92 mm, GR von 0,43 mm

zu 0,66 mm und AL von 3,05 mm zu 3,58 mm. Dabei bleibt die Signifikanz im Vergleich von Test- und Kontrollkollektiv bei den Parametern ST und AL erhalten ($p \leq 0.05$). KHK-Patienten weisen bei diesen beiden Variablen die eindeutig höheren Parameterausprägungen gegenüber koronargesunden Patienten auf.

In der KHK-positiven Gruppe fanden sich bei 18,4% ($n=23$) durchschnittliche ST-Werte von $\geq 3,5$ mm gegenüber 4,4% ($n=2$) in der KHK-negativen Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p \leq 0,05$). Ein Kollektivvergleich anhand des Kriteriums „Sondierungstiefen größer bzw. kleiner/gleich 5,0 mm“ konnte keine statistische Signifikanz vorweisen. Bei Berechnung des Prozentsatzes von Sondierungstiefen größer 5 mm pro *Patient bzw. pro Individuum* kann im Vergleich der Kollektive miteinander ein durchschnittlich höherer Anteil an Sondierungstiefen größer 5 mm bei den KHK-Patienten festgestellt werden ($p \leq 0,05$).

27,2% der KHK-Patienten ($n=34$) und 26,7% der KHK-negativen Patienten ($n=12$) lagen in einem BOP-Bereich von 12-20%. In einem BOP-Bereich von 21-79% lagen 24,8% der KHK-Patienten ($n=31$) und 20,0% der KHK-negativen Patienten ($n=9$), jedoch konnte statistisch keine signifikante Abhängigkeit der Variablen KHK und BOP festgestellt werden. Der Plaque-Index zeigt im Kollektivvergleich bei Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die im Rahmen der Studie vorgenommenen parodontalen Messungen, insbesondere die Messung der Sondierungstiefen, unterliegen durch das konventionelle Verfahren der manuellen Sondierung mittels herkömmlicher Parodontalsonden untersucherabhängigen Ungenauigkeiten. Die Genauigkeit der Ergebnisse hätte durch die Anwendung eines elektronischen Systems zur Sondierung von parodontalen Taschen, z. B. der Florida Disc Probe, optimiert werden können. Dieses System zeigt geringere Abweichungen (BREEN et al. 2002). Dieses Meßsystem stand uns nicht zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der großen Fallzahl treten diese Messungenauigkeiten jedoch in den Hintergrund.

Im Rahmen der Studie wurden Patienten untersucht, die sich zur stationären Behandlung in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg befanden. Da die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung mit einem höheren Lebensalter korreliert, ist der Altersdurchschnitt der koronar erkrankten Patienten hoch. Die Vergleichbarkeit der Altersstruktur beider Kollektive ist damit kritisch zu sehen. Durch ein Altersmatching hätte ein Kontrollkollektiv gebildet werden können, dass vom Altersdurchschnitt dem Testkollektiv in etwa gleich gewesen wäre, um so den koinzidenten Einfluss des Alters auf Parodontitis und eventuell Parodontitis-induzierte KHK zu ermitteln. Aus organisatorischen Aspekten war es zum Zeitpunkt der Untersuchungen nicht möglich, ein solches Altersmatching durchzuführen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten liegt bei 61,1 Jahren. Die Patienten des Testkollektivs (KHK+) waren mit durchschnittlich 64,4 Jahren statistisch betrachtet hoch signifikant älter als die Patienten des Kontrollkollektivs (KHK-) mit durchschnittlich 51,2 Jahren, wiesen jedoch eine höhere Altershomogenität auf als die Patienten ohne KHK. Das Lebensalter zählt im Rahmen der Genese sowohl einer Parodontitis als auch einer koronaren Herzerkrankung zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren. Insbesondere die Koronarsklerose unterliegt einer oft jahrelangen Entwicklung, die unbemerkt verlaufen kann und erst in fortgeschrittenem Entwicklungsstadium klinisch manifest wird. Darin liegt begründet, weshalb sich das Testkollektiv der untersuchten Probanden im Vergleich zum Kontrollkollektiv in einem fortgeschrittenen Alter befindet. Die Patienten des Kontrollkollektivs waren wegen anderer kardiologischer Beschwerden, Befunde oder Erkrankungen (Myokarditis, Arrhythmien etc.) in stationärer Diagnostik und/oder Therapie, die zumindest zum Teil nicht alterskorreliert sind, wodurch sich die unterschiedliche Altersverteilung erklärt.

Bei den klinisch-parodontologischen Parametern wiesen die KHK+ Patienten zum Teil deutlich höhere Werte auf als die KHK- Patienten. Statistisch zeigten sich im Vergleich von Sondierungstiefe, gingivaler Rezession und Attachmentlevel sehr bzw. hoch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, die auch altersunabhängig voneinander betrachtet wurden. Nach statistischem Ausschluss des Alterseinflusses durch kovarianzanalytische Überprüfung blieb die Signifikanz bei den Parametern Sondierungstiefe und Klinischer Attachmentlevel erhalten.

Die Kollektive wurden bezüglich verschiedener Klassifizierungen der Sondierungstiefe verglichen, wobei Sondierungstiefen-Klassen größer bzw. kleiner/gleich 3,5 mm ($> / \leq 3,5$ mm), 5 mm ($> / \leq 5$ mm) und 7 mm ($> / \leq 7$ mm) verglichen wurden. Obwohl die Variable $> / \leq 3,5$ mm aufgrund der vermeintlich geringen Sondierungstiefe keine starke Aussagekraft zu haben scheint, konnte ARBES et al. einen starken Zusammenhang zwischen dem

Prozentsatz der Taschen mit einer ST ≥ 3 mm und dem Risiko eines Herzinfarktes feststellen (ARBES et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Variablen KHK und Sondierungstiefen größer bzw. kleiner/gleich 3,5 mm festgestellt werden, wobei 4,4% der Patienten des Kontrollkollektivs (KHK-) durchschnittliche ST von $> 3,5$ mm hatten, die Patienten des Testkollektivs (KHK+) jedoch zu 18,4% Durchschnittswerte der ST von $> 3,5$ mm aufwiesen. Diese Ergebnisse, die inhaltlich die gleiche Aussage treffen wie die Untersuchung von ARBES et al. (1999), bestätigen den klinisch-pathologisch relevanten Zusammenhang zwischen der parodontalen Infektion und deren negativer Auswirkung auf die Genese einer koronaren Herzerkrankung.

Bei der Berechnung des Prozentsatzes von Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7 mm pro Patient bzw. pro Individuum konnte im Kollektivvergleich festgestellt werden, dass das Testkollektiv einen höheren Anteil an Patienten mit durchschnittlichen Sondierungstiefen größer 5 mm aufwies als das Kontrollkollektiv. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die erhobenen Daten liefern aber ebenfalls aufgrund der geringen Patientenzahl, die in diese Parametergruppe fallen, nur einen sehr dezenten Hinweis auf mögliche Abhängigkeiten zwischen KHK und erhöhten Sondierungstiefen größer 5 mm, und können daher an dieser Stelle nicht sinnvoll diskutiert werden.

Erhöhte Sondierungstiefen des Testkollektivs gegenüber dem Kontrollkollektiv können verschiedene Ursachen haben. Eingangs wurde schon dargelegt, dass die KHK-positiven Patienten des Testkollektivs einen höheren Altersdurchschnitt aufweisen als die KHK-negativen Patienten des Kontrollkollektivs. Patienten mit höherem Lebensalter weisen auch vermehrt parodontale Probleme wie erhöhte Sondierungstiefen, Attachmentverlust und gingivale Rezessionen auf (MATTILA et al. 2000). Da die parodontale Infektion langsam progredient fortschreitet, können sich das Alter und die durch den Knochenverlust erhöhten Sondierungstiefen proportional zueinander entwickeln. Gerade diese Entwicklung aber unterstützt die Studienhypothese, dass die Parodontalerkrankung und die koronare Herzerkrankung mit-

einander korrelieren, und zwar dahingehend, dass die Parodontalinfektion negativen und somit beschleunigenden Einfluß auf die Entstehung und Progression einer koronaren Herzerkrankung hat. In der Einleitung wurden bereits wesentliche Pathomechanismen aufgezeigt, die einen derartigen Zusammenhang pathophysiologisch begreifbar und nachvollziehbar machen, zum Beispiel die direkte Verwicklung parodontopathogener Mikroorganismen in den atherosklerotischen Prozess (HERZBERG & WEYER 1998) und die direkte Beteiligung von Entzündungsmediatoren der Parodontitis an der atheromatösen/thrombotischen Genese (KINANE 1998; BECK et al.1998).

Ein wesentlicher Parameter bei der Erst- und Verlaufsdiagnostik einer Parodontalerkrankung stellt das Bluten auf Sondieren (BOP, „Bleeding on Probing“) dar. Statistisch konnten keine Abhängigkeiten zwischen diesem Parameter und dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung festgestellt werden. Patienten des Kontrollkollektivs waren vermehrt im unteren BOP-Prozentbereich (0-5%) angesiedelt, während in der Prozentgruppe von 21-79% die Mehrheit von Patienten des Testkollektivs gebildet wurde. Es kann daher lediglich vorsichtig vermutet werden, dass bei Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung das BOP erhöht in Erscheinung tritt und damit auch die Prävalenz einer Parodontitis. Prävalenz ist definiert als die Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Eine Ursache für die relativ gleichmäßige Verteilung bzw. das Auftreten von BOP in beiden Kollektiven kann in der allgemeinen Prävalenz einer Gingivitis liegen. Die bislang erhobenen Daten lassen eine weite Verbreitung von 80-100% bei Erwachsenen erkennen (PAGE & SCHROEDER 1982; PLAGMANN 1997). Diese Angaben werden auch durch CPITN-Studien (Community Periodontal Index of Treatment Needs) der letzten Jahre bestätigt. In vielen Fällen kann es durch Berührung oder Sondierung des entzündeten gingivalen Gewebes zu sofortigen oder leicht verzögerten Blutungen kommen. Um zwischen einer Sondierungsblutung aufgrund einer Gingivitis oder eine Parodontitis unterscheiden zu können, müssen die Sondierungstiefen und das BOP pro Individuum miteinander abgeglichen werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Das war im Rahmen dieser Studie

jedoch nicht vorgesehen und hätte bei der Beantwortung der Fragestellung nicht weitergeholfen.

Gingivitis ist in allen Fällen eine durch dentale Plaque induzierte Erkrankung. Die durch die Erhebung eines Plaque-Indexes (PLI) ermittelte Plaquebesiedelung der untersuchten Patienten deutet darauf hin, dass KHK-Patienten einen höheren Plaque-Index aufwiesen als die Nicht-KHK-Patienten. Im statistischen Testverfahren konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven festgestellt werden. Betrachtet man die Ergebnisse von PLI, BOP und ST, GR und AL beider Kollektive miteinander, wird deutlich, dass bei all diesen Parametern die Patienten des Testkollektivs signifikant bis höchst signifikant höhere Werte haben als die Patienten des Kontrollkollektivs. Entsprechend einer möglichen ätiologischen Abfolge Plaque-Gingivitis-Parodontitis und vor dem Hintergrund, dass die Parodontalerkrankung pathophysiologisch unterstützend auf die Entwicklung einer Atherosklerose und somit einer koronaren Herzerkrankung wirken kann, geben die Ergebnisse dieser Studie Hinweise auf die Existenz eines Zusammenhangs der beiden Erkrankungen.

4.3 Literaturübersicht und Betrachtung der Ergebnisse anderer Autoren

Bislang haben sich verschiedene epidemiologische Studien mit einer möglichen Assoziation zwischen oralen Infektionen und Atherosklerose bzw. koronaren Herzerkrankungen beschäftigt. Die Arbeitshypothese, dass chronische Infektionen zu koronaren Herzkrankheiten führen könnten, und die klinische Erfahrung, dass chronische orale Infektionen bei Herzinfarktpatienten sehr häufig anzutreffen sind, wurden dabei in verschiedenen prospektiven Studien als auch in Fall-Kontroll-Studien untersucht.

MATTILA et al. (1989) untersuchten diesen Zusammenhang in einer zweiteiligen Fall-Kontroll-Studie an 100 akuten Herzinfarktpatienten und 102 vergleichbaren, „altersgematchten“ bzw. altersangepaßten Kontrollperso-

nen. Die klinischen Befunde wurden in einem Dentalindex, die radiologischen in einem Pantomographieindex (OPT-Index) erfasst. Der Dentalindex wurde von einem Zahnarzt erhoben, der den Schweregrad der oral-dentalen Erkrankungen anhand einer Indexbewertung von 0-10 einstuft und den arithmetischen Mittelwert aus den Ergebnissen pro Individuum zog. Sowohl Karies als auch periapikale Läsionen und parodontale Erkrankungen flossen getrennt voneinander bewertet in das Gesamtergebnis des Index mit ein. Beide Indizes waren bei den Herzpatienten signifikant höher als bei den Personen der Kontrollgruppen. Patienten mit akutem Herzinfarkt hatten einen rund doppelt so hohen Dental- und OPT-Index wie die Kontrollpersonen. Auffallend war aber ebenfalls, dass bekannte Risikofaktoren wie Serumcholesterol, Serumlipide, Diabetes, Hypertonie, Rauchen, Alter und soziale Schicht bei den Untersuchten weniger signifikant mit Herzinfarkt assoziiert waren, als ihr Dentalindex. Abweichend von unserer Studie waren die Kontrollgruppen bei MATTILA et al. (1989) „altersgematched“ und hinsichtlich demographischer und geographischer Charakteristika der Testgruppe angepasst. Eine derartige Optimierung der Kontrollgruppe war in der vorliegenden Untersuchung nicht möglich. Der Verzicht auf die Erhebung eines dentalen Gesamtindex in der vorliegenden Studie und die objektive Bewertung der parodontalen Situation aufgrund der gemessenen Sondierungstiefen lassen jedoch ein aussagestärkeres Ergebnis im Hinblick auf eine mögliche Assoziation zwischen koronaren Herzerkrankungen und Parodontitis zu, als es der „Total Dental Index“ bei MATTILA (1989) kann.

Die Ergebnisse von MATTILA et al. (1989) waren Anlass für eine weitere Studie, die den Zusammenhang zwischen oraler Gesundheit und koronaren Herzkrankheiten untersuchte (DE STEFANO et al. 1993). 9760 Personen zwischen 25 und 74 Jahren, die 1971-74 am ersten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) und seinen Folgestudien teilgenommen hatten, wurden zahnärztlich untersucht und dann während 14 Jahren bezüglich der Inzidenz von Hospitalisation oder Tod infolge koronarer Erkrankungen beobachtet. Personen, die schon vorher eine Herz-Kreislauf-Anamnese aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Autoren verwendeten spezielle Statistikmodelle, um Korrelationen zwischen erstens Herz-Kreislauf-bedingter Hospitalisation oder Tod und zweitens zwi-

schen totaler Sterblichkeit während der Studie und den oralen Anfangsbefunden aufzuzeigen. Andere mögliche Einflüsse wie Alter, Geschlecht, Rasse, Ausbildung, Blutdruck, Serumcholesterin, Körpermasse, Diabetes, Alkohol und Rauchen wurden adjustiert. Das Risiko für Koronarleiden war bei den Patienten mit Parodontitis und Zahnlosigkeit um 25% erhöht. Wurden aus der untersuchten Gruppe von 9760 Personen nur die 1600 männlichen Probanden im Alter unter 50 Jahren berücksichtigt, so resultierten noch deutlichere Risiken. Männer mit Parodontitis und Zahnlose hatten ein rund 70% höheres Koronarrisiko als Gesunde.

Es bleibt ungeklärt, ob die aufgezeigten signifikanten Assoziationen kausal sind. Die Tatsache, dass orale Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gemeinsame ätiologische Faktoren wie soziale Schicht, Rauchen, Diabetes etc. aufweisen, erklärt die Resultate allein nicht, insbesondere deshalb, weil demographisch „balancierte“ Test- und Kontrollgruppen untersucht wurden und die statistischen Modelle bezüglich bekannter Herz-Kreislauf-Risiken standardisiert waren. Nicht auszuschließen ist aber der mögliche Zusammenhang, dass Personen, welche auf ihre orale Gesundheit achten, auch allgemein gesundheitsbewusster leben. Trotzdem meinten DE STEFANO et al. (1993), dass die gefunden Korrelationen zu stark ausgeprägt waren, um sie einfach als Artefakte oder Zufall interpretieren zu können.

JOSHIPURA et al. (1996) untersuchten 44119 Männer, die in Gesundheitsberufen tätig waren, auf mögliche Zusammenhänge zwischen einer koronaren Herzerkrankung und einer parodontalen Erkrankung bzw. der Anzahl der vorhandenen Zähne. Sämtliche Daten wurden ausschließlich über die Auswertung eines Fragebogens erhoben, den die Probanden auszufüllen hatten. Es wurde festgestellt, dass parodontal erkrankte Männer mit 10 oder weniger Zähnen ein erhöhtes Risiko hatten, an einer KHK zu erkranken, als Männer mit 25 oder mehr Zähnen. Bei den Probanden, die nicht parodontal erkrankt waren, konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Ebenso wenig wurde eine Assoziation zwischen einer Parodontalerkrankung und einer koronaren Herzerkrankung gefunden.

Alle erhobenen Daten beruhen ausschließlich auf den subjektiven Angaben der Probanden, es wurden keine nachvollziehbaren klinischen Untersu-

chungen unternommen oder in anderer Weise die tatsächliche klinische Situation der Probanden festgestellt. Obwohl über 50% der untersuchten Männer Zahnärzte waren, lassen sich wesentliche Parameter wie der Parodontalstatus oder der Grad der Stenosierung der Koronargefäße und damit das Vorliegen einer KHK nicht exakt bestimmen. Um aber ein verwertbares Ergebnis der von JOSHIPURA et al. (1996) untersuchten Zusammenhänge zu erhalten, sind exakte Messungen unverzichtbar. Im Gegensatz zu der Untersuchung von JOSHIPURA et al. wurden alle teilnehmenden Patienten der vorliegenden Studie sowohl parodontal als auch koronarangiographisch eingehend untersucht, die Studienergebnisse basieren auf validierbaren Daten. ARMITAGE (1996) stellte im gleichen Jahr der Untersuchung von JOSHIPURA et al. fest, dass die Messung der Sondierungstiefen bzw. des klinischen Attachmentlevels durch Sondieren der parodontalen Taschen der zuverlässigste Weg ist, um den Grad bzw. das Ausmaß der parodontalen Zerstörung zu erfassen.

WU et al. (2000) untersuchten 9962 Teilnehmer im Alter von 25 bis 74 Jahren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer parodontalen Erkrankung und cerebrovaskulären Erkrankungen. Da sowohl koronare als auch cerebrale Gefäßerkrankungen eine ähnliche Ätiologie und Genese aufweisen, werden die Ergebnisse von WU et al. (2000) im Vergleich mit der vorliegenden Studie betrachtet. WU et al. (2000) schöpften dabei ebenso wie DE STEFANO et al. (1993) aus dem gleichen Patientenpool, nämlich der NHANES I und ihrer Folgestudien. Patienten, die zu Beginn der Studie eine cerebrovaskuläre Anamnese oder eine Apoplex-Anamnese aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Untersuchungszeitraum, der von 1971 bis 1992 im Rahmen der NHEFS (National Health Epidemiologic Follow-up Study) lag, erkrankten 803 Patienten an einem cerebrovaskulären Insult und wurden im Hinblick auf ihre Parodontalsituation miteinander verglichen. WU et al. (2000) folgerten, dass ein schlechter PA-Status mit erhöhtem Vorkommen von cerebrovaskulären Insulten und erhöhter Mortalität assoziiert ist und somit Parodontitis einen signifikanten Risikofaktor für eine cerebrovaskuläre Erkrankung darstellt.

Die zahnärztliche Grunduntersuchung, die zu Beginn der NHANES I-Studie bei allen Probanden durchgeführt wurde, erfasste die jeweilige parodontale Situation mit einer groben Einteilung der Erkrankungsstufen nur sehr ungenau. Mögliche Fehleinschätzungen des parodontalen Zustandes könnten nach statistischer Auswertung eine Unterschätzung des Risikos zur Folge haben. Das Auftreten einer Parodontalinfektion nach Erhebung der zahnärztlichen Grunduntersuchung 1971-1974 bleibt völlig unberücksichtigt, da in den Folgestudien keine weiteren zahnärztlichen Untersuchungen durchgeführt wurden. Auch hierbei kann eine Assoziation unterschätzt werden. Eine Erfassung der parodontalen Situation im Rahmen der Folgestudien hätten das Ergebnis möglicherweise verdeutlicht.

In einer Studie der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz aus dem Jahr 2003 wurden 101 Patienten eines Testkollektives mit gesicherter Diagnose einer koronaren Herzerkrankung mit ebenfalls 101 gesunden Patienten eines Kontrollkollektives hinsichtlich klinisch-parodontologischer Parameter verglichen (WILLERSHAUSEN et al. 2003). Im Rahmen von kardiologischen Routineuntersuchungen wurde bei den Patienten des Testkollektives ein Dental- und Parodontalstatus einschließlich einer Panoramaschichtaufnahme erhoben. Die Sondierung der Taschentiefen erfolgte hier nur an den sogenannten RAMFJORD-Zähnen. RAMFJORD (1959) entwickelte einen Index zur Bestimmung des Schweregrades einer Parodontitis, wobei eine für das gesamte Gebiss repräsentative Auswahl von 6 Zähnen (16, 21, 24, 36, 41 und 44) untersucht wird. Die Blutung auf Sondierung wurde mittels des Van-der-Weiden Blutungsindex erfasst. Vorhandene Plaque wurde ebenso wie in der vorliegenden Studie mittels des Plaque-Index nach SILNESS & LÖE (1964) ermittelt. Die durchschnittliche Sondierungstiefe betrug 3,4 mm für das Testkollektiv und 2,8 mm für das Kontrollkollektiv. Ebenfalls konnten bei den herzkranken Patienten signifikant höhere Werte im Vergleich von Plaque-Index und Blutungsindex festgestellt werden als bei den gesunden Kontrollpatienten.

Der Grund für die deutliche und damit aussagestarke Differenz der verglichenen Sondierungstiefen könnte in der selektiven Sondierung begründet liegen. Bei den Ramfjord-Zähnen stehen zwei Frontzähne vier Seitenzäh-

nen gegenüber, die bei einer parodontalen Erkrankung in Bezug auf den horizontalen oder vertikalen Knochenabbau meist mehr betroffen sind. Im Hinblick auf die Arbeitshypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung könnte somit ein weniger aussagekräftiges Ergebnis die Folge sein, da verstärkt parodontal erkrankte oder parodontal anfällige Zähne in die Auswertung einfließen. Ein an Parodontitis erkrankter Patient wird folglich höhere durchschnittliche Sondierungstiefen bei Beschränkung der Untersuchung auf die Ramfjord-Zähne haben als ein parodontal gesunder Patient, dessen Durchschnittswerte bei Abwesenheit der Parodontitis unabhängig von der Art oder Anzahl der untersuchten Zähne nicht variieren.

Alle erwähnten Studien und Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie die vorliegende Studie zeigt.

Zu anderen Ergebnissen gelangte die Arbeitsgruppe um HUJOEL et al. Bei der Auswertung der Daten von 8032 Probanden konnten sie kein signifikant erhöhtes KHK-Risiko zwischen Personen mit Parodontitis oder Gingivitis gegenüber parodontal Gesunden feststellen (HUJOEL et al. 2000). In einem Brief an den Herausgeber des Journal of the American Medical Association (JAMA), in dem HUJOEL et al. (2000) ihre Studie publizierten, nahmen gemeinschaftlich verschiedene Wissenschaftler Stellung zu dem Ergebnis der Untersuchung, und bezeichneten es als unbegründet und voreilig (GENCO et al. 2001). Die Patientendaten, die HUJOEL et al. (2000) in ihrer Studie verwendeten, stammten aus dem First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Die dabei vorgenommenen parodontalen Messungen seien subjektiv und weniger präzise als die Messungen, die im Rahmen des NHANES III durchgeführt worden seien. Damit sei eine Fehleinordnung der parodontalen Situation zu Beginn von NHANES I wahrscheinlich, denn eine Langzeituntersuchung mit objektiven Messungen zeigt einen starken Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und KHK (BECK et al. 1996). Eine weitere Limitation sei die Tatsache, dass bei der NHANES I nur zu Beginn eine parodontale Untersuchung stattgefunden hat. Die Veränderungen und Entwicklungen im Parodontalstatus der nachfolgenden 20 Jahre bleiben dabei unberücksichtigt.

In einer späteren Studie verglich die Arbeitsgruppe um HUJOEL die KHK-Inzidenz von Zahnlosen mit Nicht-Zahnlosen an 4027 Probanden: Sie konnte bei Zahnlosen keine Reduktion des KHK-Risikos beobachten und folgerete, dass die dento-mikrobielle Belastung zu keiner Veränderung des KHK-Risikos führt (HUJOEL et al. 2001). Unberücksichtigt bleibt bei dieser Untersuchung, dass die Notwendigkeit der Entfernung der Zähne auf einen gewissen Schweregrad dentaler Erkrankungen schließen lässt. Die hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese zahnlosen Patienten über einen langen Zeitraum einer erhöhten dento-mikrobiellen Belastung ausgesetzt waren, beispielsweise durch eine Parodontalerkrankung, bleibt unbeachtet. Dabei ist gerade beim zahnlosen Patienten die Progression einer atherosklerotischen Gefäßveränderung aufgrund der erwähnten und bekannten Pathomechanismen durch parodontalpathogene Keime sehr wahrscheinlich. In einem von LARKIN (2001) veröffentlichten Artikel wird diese Ansicht unterstrichen, indem jegliche Art von Langzeitinfektion als eine mögliche Ursache für eine koronare Herzerkrankung betrachtet wird.

Auch in einer weiteren Studie, deren Ergebnisse HUJOEL et al. in 2002 präsentierten, konnte kein erhöhtes Risiko für eine KHK durch Parodontitis oder Gingivitis bei Patienten mit bestehender KHK festgestellt werden. Die Verifizierung der KHK erfolgte bei dieser letzten Studie allerdings nicht klinisch, sondern basierte lediglich auf den Angaben der Patienten auf die Frage nach bereits existierenden KHK. Wie bereits dargelegt, erfolgte die Festlegung des KHK-Befundes in unserer Studie durch eine koronarangiographische, invasive Untersuchung mittels eines Linksherzkatheters.

5. Zusammenfassung

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der koronaren Herzkrankheit (KHK) wird in der Literatur seit langem diskutiert. Die hierzu vorliegenden Untersuchungen zeigen divergente Ergebnisse. In keiner der Studien wurde das Vorliegen einer KHK bisher mittels invasiver Diagnostik objektiviert. Ziel der vorliegenden Untersuchung war, einen potentiellen Zusammenhang zwischen der parodontalen Erkrankung und dem Vorliegen einer koronarangiographisch gesicherten KHK darzulegen.

232 Probanden wurden zur koronarangiographischen Diagnostik mittels eines Linksherzkatheters in der Klinik für Kardiologie stationär aufgenommen und präoperativ zahnärztlich-parodontologisch untersucht. Hierbei wurden wesentliche parodontologische Parameter erfasst. Nach Auswertung des Ergebnisses der Katheteruntersuchung wurden die Patienten in ein Testkollektiv mit den koronar erkrankten Patienten (KHK+) und in ein Kontrollkollektiv mit den koronar gesunden Patienten (KHK-) eingeteilt. Test- und Kontrollkollektiv wurden hinsichtlich der Ergebnisse der zahnärztlich-parodontalen Untersuchung gegenübergestellt, wobei die klinischen Parameter altersunabhängig voneinander betrachtet wurden.

Das mittlere Alter liegt bei 61,13 Jahren. 26,7 % der Probanden sind zahnlos. Bei 75 % der Patienten (n=174) konnte koronarangiographisch eine koronare Herzkrankheit (KHK) nachgewiesen werden. Die KHK-Patienten waren mit im Median 64 Jahren höchst signifikant älter als die Patienten des Kontrollkollektivs (Median 50 Jahre).

Die durchschnittliche Sondierungstiefe war im Testkollektiv (KHK+) mit 2,92 mm sehr signifikant größer als mit 2,61 mm im Kontrollkollektiv (KHK-). Bei statistischer Altersadjustierung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven festgestellt werden. Bei den KHK-positiven Patienten haben 18,4% durchschnittliche Sondierungstiefen von $\geq 3,5$ mm, bei den KHK-negativen Patienten nur 4,4%. Die durchschnittlichen gingivalen Resessionen weisen bei den KHK-negativen Patienten mit 0,31 mm und bei

den KHK-positiven Patienten mit 0,71 mm einen höchst signifikanten Unterschied auf. Bezogen auf den Attachmentlevel lag der Durchschnitt des Testkollektivs mit 3,62 mm höchst signifikant über dem Durchschnitt des Kontrollkollektivs mit 2,92 mm. Der Plaqueindex wies bei den KHK-positiven Patienten höhere Werte auf als bei den KHK-negativen Patienten, ergab aber ebenso wie das Bluten auf Sondieren (BOP) keine statistisch erfassbaren Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Aufgrund der bisher verfügbaren Daten ergeben sich diskrete Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer parodontalen Erkrankung und der KHK.

Das quantitative Ausmaß dieser Beziehung muss noch genauer definiert werden. Ferner muss geklärt werden, ob es sich bei der Beziehung zwischen Parodontitis und Atherosklerose lediglich um ein Epiphänomen handelt, oder ob parodontale Erkrankungen tatsächlich eine kausale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose haben. Prospektive Interventionsstudien zur Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs wären wünschenswert.

6. Abkürzungsverzeichnis

9-HODE	9S-hydroxy-10E,12Zoctadecadienoic acid
AL -	klinischer Attachmentlevel
APA -	Akute-Phase-Antwort
BOP -	Bluten auf Sondieren (Bleeding on Probing)
CRP -	c-reaktives Protein
ELAM1	endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül
GR -	gingivale Rezession
ICAM1 -	interzelluläres Adhäsionsmolekül
IFN- γ -	Interferon gamma
IL-1 -	Interleukin 1
IL-6 -	Interleukin 6
IL-8 -	Interleukin 8
KHK -	koronare Herzkrankheit
LBP -	LPS-bindendes Protein
LDL -	Low Density Lipoprotein
LPS -	Lipopolysaccharide
MMP -	Matrix-Metalloproteinase
M ϕ + -	hyperreaktive Monozyten
NO -	Stickstoffmonoxid
PCR -	Polymerase-Kettenreaktion
PDGF -	platelet derived growth factor
PGE2 -	Prostaglandin E2
PLI -	Plaqueindex
PMN -	neutrophile Granulozyten (polymorphkernige Granulozyten)
PPAR- γ	“peroxisome proliferation activating factor gamma”
SOD -	Superoxiddismutase
ST -	Sondierungstiefe
TNF- α -	Tumornekrosefaktor alpha
VCAM1	vaskuläres Zellen-Adhäsionsmolekül
WHO -	Weltgesundheitsorganisation

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen:

Tab. (1):	Stichprobengrößen für Test- und Kontrollkollektiv	46
Tab. (2):	Statistiken des Alters für Test-, Kontroll- und Gesamtkollektiv	47
Tab. (3)	Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim Alter	48
Tab. (4):	Spearman-Rangkorrelation (ρ) zwischen den paradonto- logisch-klinischen Parametern und dem Alter	48
Tab. (5):	Statistiken von Sondierungstiefe, Gingivaler Rezession und Klinischem Attachmentlevel im Totalkollektiv	49
Tab. (6):	Statistiken des Bleeding on Probing im Totalkollektiv	49
Tab. (7):	Häufigkeitsverteilung von vier BOP-Bereichen bzw. Blutungsgruppen	50
Tab. (8):	Statistiken von Sondierungstiefen, Gingivaler Rezession und Klinischem Attachmentlevel im Test- und Kontrollkollektiv	51
Tab. (9):	Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv bei drei parodontologischen Parametern	53
Tab. (10):	Altersadjustierte Mittelwerte der parodontologisch-klinischen Parameter (ST, AL, GR) für Test- und Kontrollkollektiv als Ergebnis der Kovarianzanalyse	54
Tab. (11):	Ergebnisse der Kovarianzanalyse für drei parodontologisch- klinische Parameter	55
Tab. (12):	Kreuztabelle mit den Sondierungstiefen-Klassen (\leq / $>$ 3,5 mm) bei den Studienkollektiven	56
Tab. (13):	Chi-Quadrat-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim Anteil von Patienten mit Sondierungs- tiefen $>$ 3,5 mm	57
Tab. (14):	Statistiken für die Variable 'Prozent an Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7 mm je Patient' bei den Studien- kollektiven und im Gesamtkollektiv	58
Tabl. (15):	Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied zwischen Test- und Kontrollkollektiv beim 'Prozentsatz an Sondierungstiefen größer 5 mm bzw. größer 7 mm je Patient'	58
Tab. (16):	Kreuztabelle mit Verteilung der BOP-Bereiche auf Test- und Kontrollkollektiv	59
Tab. (17):	Statistiken des Plaqueindex bei Test- und Kontrollkollektiv	60

Abbildungen:

Abb. 1:	Graphische Darstellung der häufigeren Interaktionen zwischen Interleukinalzellen	17
Abb. 2:	Darstellung eines stark stenosierten Herzkranzgefäßes.....	19
Abb. 3:	Schematische Darstellung der Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion	22
Abb. 4	Modell der Wirkungsweise hyperinflammatorischer Monozyten	33
Abb. 5:	WHO-Sonde, Fa. Hu-Friedy.....	38
Abb. 6:	Messung der Sondierungstiefe	39
Abb. 7:	Messung der Sondierungstiefe	40
Abb. 8:	Messung der gingivalen Rezession	41
Abb. 9:	Boxplot des Alters in den Kollektivgruppen KHK + und KHK - ...	47
Abb. 10:	Boxplots der Sondierungstiefe bei den Studienkollektiven	52
Abb. 11:	Boxplots der Gingivalen Rezession bei den Studienkollektiven.	52
Abb. 12:	Boxplots des Attachmentlevels bei den Studienkollektiven.....	53
Abb. 13:	Verteilung der Sondierungstiefen-Klasse.....	56

8. Literaturverzeichnis

AINAMO, J., BARMES, D., BEAGRIE, G., CUTRESS, T., MARTIN, J., SARDO-INFIRRI, J.

Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN)

Int Dent J. 1982 Sep, 32(3); 281-91

ALEXANDER, H.R., DOHERTY, G.M., BURESH, C.M., VENZO, D.J., NORTON, J.A.

A recombinant human receptor antagonist to Interleukin 1 improves survival after lethal endotoxemia in mice

Experiment Med 1991, 173; 1029-1032

ARBES, S.J. JR., SLADE, G.D., BECK, J.D.

Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data.

J Dent Res. 1999 Dec, 78(12); 1777-82.

ARMITAGE, G.C.

Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions

Ann Periodontol 1999, 4; Vol 1; 1-6

ARMITAGE, G.C.

Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment.

Periodontol 2000 1996, 12; 33-39

BAKER, P.J., WILSON, M.E.

Opsonic IgG antibody against Actinobacillus actinomycetemcomitans in localized juvenile periodontitis

Oral Microbiol Immunol 1989, 4; 98-105

BAUM, T.D., HEARD, S.O., FELDMANN, H.S., LATKA, C.A., FINK, M.P.

Endotoxin-induced myocardial depression in rats: effect of ibuprofen and SDZ 64-688 a platelet activation factor receptor antagonist

J Surg Res 1990, 48; 629-634

BECK, J., GARCIA, R., HEISS, G., VOKONAS, P.S., OFFENBACHER, S.

Periodontal Disease and Cardiovascular Disease

J Periodontol 1996, 67(10 Suppl); 1123-1137

BECK, J.D., OFFENBACHER, S., WILLIAMS, R., GIBBS, P., GARCIA, R.

Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?

Ann Periodontol 1998, 3; 127-141

BEUTLER, B.A., CERAMI, A.

Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells

J Immunol 1985, 135; 3969-3971

BHAGAT, K., MOSS, R., COLLIER, J., VALLANCE, P.

Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction?

Cardiovasc Res 1996, 32; 822-829

BICKEL, M.

The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation

J Periodontol 1993, 64; 456-460

BIRKEDAL-HANSEN, H., TAYLOR, R.E., ZAMBON, J.J., BARWA, P.K., NEIDERS, M.E.

Characterization of collagenolytic activity from strains of Bacteroides gingivalis

Journal of Periodontal Research 1988, 23; 258-264

BIRKEDAL-HANSEN, H.

Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction

J Periodont Res 1993, 28; 500-510

BLACK, C.M., PEREZ, R.

Chlamydia pneumoniae multiplies within human macrophages. In: Abstracts of the 90th Annual Meeting of the American Society for Microbiology.

Washington DC: American Society for Microbiology, 1990; 80

BOCAN, T.M.

Animal models of atherosclerosis and interpretation of drug intervention studies.

Curr Pharm Des 1998; 4(1): 37-52. [Review]

BOLHUIS, P.A., SAKARIASSEN, K.S., SIXMA, J.J.

Adhesion of blood platelets to human arterial subendothelium: role of factor VIII-Von Willebrand factor

Haemostasis. 1979;8(3-5):312-23

BREEN, H.J., ROGERS, P.A., JOHNSON, N.W.

Improvements in methods of periodontal probing: comparison of relative attachment level data selected by outlier reduction protocols from Florida disc probe measurements

J Clin Periodontol. 2002 Aug, 29(8) ; 679-687

BUHLIN, K., GUSTAFSSON, A., POCKLEY, A.G., FROSTEGARD, J., KLINGE, B.

Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis

Eur Heart J. 2003 Dec;24(23):2099-107

CARROL, G.C., SEBOR, R.J.

Detal flossing and ist realtionship tp transient bacteremia
J Periodontol 1980, 51; 691-692

CHIU, B.

Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques.
In: International symposium in infection and atherosclerosis INSERM (abstr.)
1998; 95

CHOOI, C.C., GALLUS, A.S.

Acute phase reaction, fibrinogen level and thrombus size
Thromb Res 1989, 53; 493-501

**COLLINS, R.G., VELJI, R., GUEVARA, N.V., HICKS, M.J., CHAN, L.,
BEAUDET, A.L.**

*P-selectin or intercellular adhesion molecules (ICAM-1) deficiency substan-
tially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*
J Exp Med 2000, 191; 189-194

COOK, P.J., LIP, G.Y.H.

Infectious agents and atherosclerotic vascular disease
Quintessence J Med 1996, 89 ; 727-735

COOK, P.J., HONEYBOURNE, D.

Chlamydia pneumoniae
J Antimicrob Chemother 1994, 34; 859-873

CREASY, A.A., STEVENS, P., KENNEDY, J.

*Endotoxin and cytokine profile in plasma of baboons challenges with lethal
and sublethal Escherichia coli*
Circ Shock 1991, 33; 84-91

CUTLER, C.N., ARNOLD, R.R., SCHENKEIN, H.A.

*Inhibition of C3 and IgG proteolysis enhances phagocytosis of Porphyromo-
nas gingivalis*
J Immunol 1993, 151; 7016-7029

**DE CATERINA, R., LIBBY, P., PENG, H.B., THANNICKAL, V.J.,
RAJAVASHISTH, T.B., GIMBRONE, M.R. jun., SHIN, W.S., LIAO, J.K.**

*Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide
selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proin-
flammatory cytokines.*
J Clin Invest. 1995 Jul;96(1):60-8

DE GROOT, P.G., SIXMA, J.J.

Platelet adhesion
Br J Haematol 1990, 75 ; 308-312

DE GROOT, P.G., IJSSELDIJK, M.J., SIXMA, J.J.

Platelet adhesion to the subendothelium under flow

Methods Mol Biol 1999, 96; 159-170

DESHPANDE, R.G., KHAN, M.B., GENCO, C.A.

Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis.

Infect Immun 1998, 66; 5337-5343

**DE STEFANO, F., ANDA, R.F., KAHN, H.S., WILLIAMSON, D.F.,
RUSSELL, C.M.**

Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality

Br. Med. J. 1993, 306; 688-691

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PARODONTOLOGIE

Klassifikation der Parodontalerkrankungen

Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie, Kassenzahnärztliche Vereinigung Hessen, Landes Zahnärztekammer Hessen; Quintessenz Verlags-GmbH 2002; 21-22

DINARELLO, C.A.

Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist

Int Rev Immunol 1998, 16; 457-499

**DONG, Z.M., CHAPMAN, S.M., BROWN, A.A., FRENETTE, P.S., HYNES,
R.O., WAGNER, D.D.**

The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis

J Clin Invest 1998, 102; 145-152

DRAWER, T.R., MEADORS, G.F., MOORE, F.E.

Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study

Am. J. Pub. Health. 1951; 41:279.

EBERSOLE, J.L.

Systemic humoral immune response in periodontal disease

Crit Rev Oral Biol Med 1990, 1; 283-331

EBERSOLE, J.L., MACHEN, R., STEFFEN, M., WILLMANN, D.

Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis

Clin Exp Immunol 1997, 107; 347-352

EHMKE, B., FLEMMIG, F.

Marginale Parodontitis – Ein Risikofaktor für systemische Erkrankungen

Zahnärztliche Mitteilungen 1997, 15; 34-35

ENTMAN, M.L., BALLANTYNE, C.M.

Inflammation in acute coronary syndromes

Circulation 1993, 88; 800-803

FEBBRAIO, M., PODREZ, E.A., SMITH, J.D., HAJJAR, D.P., HAZEN, S.L., HOFF, H.F., SHARMA, K., SILVERSTEIN, R.L.
Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD 36 protects against atherosclerosis lesion development in mice
J Clin Invest 2000,105; 1049-1056

FLEMMIG, T., NACHNAMI, S.
Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planning
J Periodontol 1991, 62 ; 602-607

FLORES-DE-JACOBY, L.
Mikrobiologie der Parodontopathien
Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 1987, 42; 54-58

FITZGERALD, J.E., KREUTZER, D.L.
Localization of interleukin-8 in human gingival tissue
Oral Microbiol Immunol 1995, 10; 297-303

FIVES-TAYLOR, P., MEYER, D., MINTZ, K.
Characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans invasion of and adhesion to epithelial cells
Adv Dent Res 1995, 9; 55-62

FURCHGOTT, R.F.
An historical survey and prospects of research on EDRF
Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi. 1987 Dec, 23(6); 435-40

GEIVELIS, M., TURNER, D.W., PEDERSON, E.D., LAMBERTS, B.
Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease
J Periodontol 1993, 64; 980-983

GENCO, R.J., LÖE, H.
The Role of systemic conditions and disorders in periodontal disease
Periodontology 2000 1993, 2; 98-116

GENCO, R.J., TREVISAN, M., WU, T., BECK, J.
Periodontal Disease and Risk of Coronary Heart Disease – Letter to the Editor
JAMA 2001, 285(1); 40

GILLESPIE, M.J., SMUTKO, J., HARASZTHY, G.G., ZAMBON, J.J.
Isolation and partial characterization of the Campylobacter rectus toxin
Microb Pathog 1993, 14; 203-215

GIMBRONE, M.A. JR.
Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis
Am J Pathol 1999, 155; 1-5

GMÜR, R., GUGGENHEIM, B.

Interdental supragingival plaque – a natural habitat of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides forsythus, Campylobacter rectus, and Prevotella nigrescens.

J Dent Res 1994, 73; 1421-1428

GOLDSTEIN, J.L., HO, Y.K., BASU, S.K., BROWN, M.S.

Binding sites on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition

Proc Natl Acad Sci USA 1979, 76; 333-337

GOODSON, J.M., DEWHIRST, F.E., BRUNETTI, A.

Prostaglandin E2 levels and human periodontal disease

Prostaglandins 1974, 6; 81-85

GOODSON, J.M., TANNER, A.C.R., HAFFAJEE, A. D., SORNBERGER, G.C., SOCRANSKY, S.S.

Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease

Journal of Clinical Periodontology 1982, 9; 472-481

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 1995, 92; 3397-3400

GRIFFITH, P.D., HANNINGTON, G., BOOTH, J.C.

Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study.

Lancet 1980, 28; 1387-1389

HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.

Attachment level changes in destructive periodontal disease.

Journal of Clinical Periodontology 1986, 13; 461-472

HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.

Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases

Periodontology 2000 1994, 5; 78-111

HARASZTHY, V.I., ZAMBON, J.J., TREVISAN, M., SHAH, R., ZEID, M., GENCO, R.J.

Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques.

J Periodontol 2000 Oct, 71 (10); 1554-1560

HART, T.C., SHAPIRA, L., VAN DYKE, T.E.

Neutrophil defects as a risk factor for periodontal disease

J Periodontol 1994, 65; 521-529

HAUSMANN, E., RAISZ, L.G., MILLER, W.A.

Endotoxin: Stimulation of bone resorption in tissue culture
Science 1970, 168; 862-864

HEASMAN, P.A., COLLINS, J.G., OFFENBACHER, S.

Changes in crevicular fluid levels of Interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane E2 and tumor necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans
J Periodont Res 1993, 28; 241-247

HEASMAN, P.A., SEYMOUR, R.A.

The effect of a systemically-administered nonsteroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) on experimental gingivitis in humans
J Clin Periodontol 1989, 16; 551-556

HERZBERG, M.C., WEYER, M.W.

Dental plaque, platelets, and cardiovascular disease
Ann Periodontol 1998, 3; 151-160

HOCKETT, R.N., LOESCHE, W.J., SODEMAN, T.M.

Bacteremia in asymptomatic human subjects
Arch Oral Biol 1977, 22; 91-98

HOLT, S.C., BRAMANTI, T.E.

Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis
Crit Rev Oral Biol Med 1991, 2; 177-281

HORNPOSTEL, H., KAUFMANN, W., SIRGENTHALER, W.

Innere Medizin in Praxis und Klinik
Hrsg.: H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Sirgenthaler, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag 1992, 1394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4

HOU, L.T., LIU, C.M., ROSSOMANDO, E.F.

Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment
J Clin Periodontol 1995, 22; 162-167

HOWELL, T.H., WILLIAMS, R.C.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression
Crit Rev Oral Biol Med 1993, 4; 177-196

HUBERT, H.B., FEINLEIB, M., MCNAMARA, P.M., CASTELLI, W.P.

Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study
Circulation 1983; 67:968-977

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.

Periodontal disease and coronary heart disease risk

J Am Med 2000, 284; 1406-1410

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.

Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections

JADA 2001, 132; 883-889

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.

Pre-existing Cardiovascular Disease and Periodontitis : A Follow-up Study

J Dent Res 2002, 81(3); 186-191

IGNARRO, L.J., BUGA, G.M., WOOD, K.S., BYRNS, R.E., CHANDHURI, G.

Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Dec, 84(24); 9265-9

IVANDIC, B., CASTELLANI, L.W., WANG, X.P., QIAO, J.H., MEHRABIAN, M., NAVAB, M., FOGELMAN, A.M., GRASS, D.S., SWANSON, M.E., DE BEER, M.C.

Role of group II secretory phospholipase A2, in atherosclerosis I. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2

Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999, 19; 1284-1290

JANDINSKI, J.J., STASHENKO, P., FEDER, L.S., LEUNG, C.C., PEROS, W.J., RYNAR, J.E., DEASY, M.J.

Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue

J Periodontol 1991, 62; 36-43

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 1996, 75 ; 1631-1636

KAMEYOSHI, Y., DORSCHNER, A., MALLET, A.I., CHRISTOPHERS, E., SCHRÖDER, J.M.

Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils

J Exp Med 1992, 176; 587-592

KAWAKAMI, M., PEKALA, P.H., LANCE, M.D., CERAMI, A.

Lipoprotein lipase suppression in 3T3 L1 cells by an endotoxin-induced mediator from exudate cells

Proc Natl Acad Sci USA. 1983, 79; 912-916

KILIAN, M.

Systemic disease: manifestation of oral bacteria

In: McGhee JR, Michalek SM, Cassell GH, eds. Dental microbiology. Philadelphia: Harpers & Row, 1982; 832-838

KINANE, D.F., LOWE, G.D.O.

How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease

Periodontology 2000, 23; 121-126

KINANE, D.F.

Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms

Ann Periodontol 1998, 3; 142-150

**KLINGER, M.H., WILHELM, D., BUBEL, S., STICHERLING, M.,
SCHRÖDER J.M., KÜHNEL, W.**

Immunocytochemical localization of the chemokines RANTES and MIP-1 alpha within human platelets and their release during storage

Int Arch Allergy Immunol 1995, 107; 541-546

KLONER, R.A., GIACOMELLI, F., ALKER, K.J., HALE, S.L., MATTHEWS, R., BELLOWS, S.

Influx of neutrophils into the wall of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion

Circulation 1991, 84; 1758-1772

KORNMAN, K.S., HOLT, S.C.

Host response in patients with generalized refractory periodontitis

J Periodontol 1994, 65;8-16

KORNMAN, K.S., CRANE, A., WANG, H.Y., DI GIOVINE, F.S., NEWMAN, M.G., PIRK, F.W., WILSON, T.G. JR, HIGGINBOTTOM, F.L., DUFF, G.W.

The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease

J Clin Periodontol 1997, 24; 72-77

KRITCHEVSKY, B., SÉGUIN, P.

The pathogenesis and treatment of pyorrhoea alveolaris

Dental Cosmos 1918, 60; 781-784

**KUO, C.C., SHOR, A., CAMPBELL, L., FUKUSHI, H., PATTON, D.L.,
GRAYSTONE, J.T.**

Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries

J Infect Dis 1993, 167; 841-849

**LAMONT, R.J., CHAN, A., BELTON, C.M., IZUTSU, K., VASEL, D.,
WEINBERG, A.**

Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells

Infect Immun 1995, 63; 3878-3885

LARKIN, M.

Link between gum disease and heart disease disputed
The Lancet 2001, 358; 303

LIBBY, P.

Molecular basis of the acute coronary syndromes
Circulation 1995, 91; 2844-2850

LIBBY, P., EGAN, D., SKARLATOS, S.

Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research
Circulation 1997, 96; 4095-4103

LINDHE, J.

Klinische Parodontologie
Deutsche Übersetzung, 1986, Verlag G. Thieme, Stuttgart

LISTGARTEN, M. A.

Nature of periodontal disease: Pathogenic mechanisms
Journal of Periodontal Research 1987, 22; 172-178

LÖE, H., THEILADE, E. JENSEN, S. B.

Experimental gingivitis in man
Journal of Periodontology 1965, 36; 177-187

LÖE, H.

Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus
Diabetes Care 1993, 16(1); 329-334

LOESCHE, W.J., SYED, S.A., SCHMIDT, E., MORRISON, E.C.

Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis
Journal of Periodontology 1985, 56; 447-456

LOTZ, M.

Interleukin-6: A comprehensive view
Cancer Treat Res 1995, 80; 209-233

LOWE, G.D.O.

Etiopathogenesis of cardiovascular disease: Hemostasis, thrombosis, and vascular medicine
Ann Periodontol 1998, 3; 121-126

LUSIS, A.

Atherosclerosis
Nature 2000, 407 (6801); 233-241

MARATHE, S., KURIAKOSE, G., WILLIAMS, K.J., TABAS, I.

Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherosclerosis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix

Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999, 19; 2648-2658

MASERI, A.

Inflammation, atherosclerosis and ischemic events: exploring the hidden side of the moon

N Engl J Med 1997, 336; 1014-1016

MATTSBY-BALTZER, I., LINDGREN, K., LINDHOLM, B., EDEBO, L.

Endotoxin shedding by enterobacteria: free and cell-bound endotoxin differ in limulus activity

Infect Immun 1991; 59; 689-695

MATSUKI, Y., YAMAMOTO, T., HARA, K.

Interleukin-1-mRNA-expressing macrophages in human chronically inflamed gingival tissues

Am J Pathol 1991, 138; 1299-1305

MATSUKI, Y., YAMAMOTO, T., HARA, K.

Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingival by combined in situ hybridisation and immunohistochemistry

Immunol 1992, 76; 42-47

MATTILA, K.J.

Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction

J Intern Med 1989, 225; 293-296

MATTILA, K.J., ASIKAINEN, S., WOLF, J., JOUSIMIES-SOMER, H., VALTONEN, V., NIEMINEN, M.

Age, dental infections, and coronary heart disease

J Dent Res. 2000 Feb;79(2):756-60.

MELNICK, J.L., HU, C., BUREK, J., ADAM, E., DEBAKEY, M.E.

Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis

J Med Virol 1994, 42; 170-174

MICHALOWICZ, B.S., AEPPLI, D., VIRAG, J.G., KLUMP, D.G., HINRICHS, J.E., SEGAL, N.L., BOUCHARD, T.J. JR, PIHLSTROM, B.L.

Periodontal findings in adult twins

J Periodontology 1991, 62; 293-299

MICHALOWICZ, B.S.

Genetic and heritable risk factors in periodontal disease

J Periodontology 1994, 65 (5 Suppl); 479-488

MILLER, W.D.

The micrororganisms of human mouth pp22, 333
Philadelphia: S. S. White Dental Mfg. Co. 1890
(Reprinted 1973, Basel: S. Karger)

MIYASAKI, K.T.

The neutrophil: Mechanisms of controlling periodontal bacteria
Journal of Periodontology 1991, 62; 761-774

MOLDAWER, L.L.

Biology of porinflammatory cytokines and their antagonists
Crit Care Med 1994, 22; 3-7

**MOORE, W.E.C., HOLDEMAN, L.V., CATA, E.P., SMIBERT, R.M.,
BURMEISTER, J.A., PALCANIS, K.G., RANNEY, R.R.**

Comparative bacteriology of juvenile periodontitis.
Infection and Immunity 1985, 48; 507- 519

MOORE, W.E.C., MOORE, L.V.H.

The bacteria of periodontal disease
Periodontology 2000 1994, 5; 66-77

**MORENO, P.R., FALK, E., PALACIOS, I.F., NEWELL, J.B., FUSTER, V.,
FALLON, J.T.**

Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture
Circulation 1994, 90; 775-778

MÜLLER, H.P.

Klinische und mikrobiologische Untersuchungen zu Verbreitung, Verlauf und Therapie unterschiedlicher Formen der mit Actinobacillus actinomycetemcomitans assoziierten marginalen Parodontitis.
Habilitationsschriften der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde, Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin 1994, 32-34

**MUHLESTEIN, J.B., HAMMOND, E.H., CARLQUIST, J.F., RADICKE, E.,
THOMSON, M.J., KARAGOUNIS, L.A., WOODS, M.L., ANDERSON, J.L.**

Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease
J Am Coll Cardiol 1996, 27; 1555-1561

NAGY, L., TONTONNOZ, P., ALVAREZ, J.G.A., CHEN, H., EVANS, R.M.

Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR gamma
Cell 1998, 93; 229-240

NEWMAN, M.G., SOCRANSKY, S.S., SAVITT, E.D., PROPAS, D.A., CRAWFORD, A.

Studies of the microbiology of periodontosis.
Journal of Periodontology 1976, 47; 474-479

NICHOLLS, A.C., THOMAS, M.

Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction
Lancet 1977, 23; 883-884

NIEMINEN, M.S., MATTILA, K., VALTONEN, V.

Infection and inflammation as risk factors für myocardial infarction
Eur Heart Journal 1993, 14 (suppl K); 12-16

NIEVELSTEIN, P.F., FOGELMAN, A.M., MOTTINO, G., FRANK, J.S.

Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue.
Arterioscler Thromb. 1991 Nov-Dec;11(6):1795-805

NISENGARD, R. J.

The role of immunology in periodontal disease
Journal of Periodontology 1977, 48; 505-516

LISTGARTEN, M.A.

Pathogenesis of periodontitis
J Clin Periodontol 1986, 13(5); 418-430

NORD, C.E., HEIMDAHL, A.

Cardiovascular infection: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis
J Clin Periodontol 1990, 17; 494-496

OFFENBACHER, S., COLLINS, J.G., HEASEMAN, P.A.

Diagnostic potential of host response mediators
Adv Dent Res 1993, 7; 175-181

OFFENBACHER, S., COLLINS, J.G., YALTA, B.

Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients
In: GENCO, R., HAMADA, S., LEHNER, T., MCGHEE, J., MERGENHAGEN, S. (Hrsg.): Molecular Pathogenesis of Periodontal Diseases. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 1994; 203-214

OFFENBACHER, S., FARR, D.H., GOODSON, J.M.

Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid
J Clin Periodontol 1981, 8; 359-367

OFFENBACHER, S., HEASEMAN, P.A., COLLINS, J.G.

Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression
J Periodontol 1993, 64; 432-444

- OFFENBACHER, S., ODLE, B.M., GRAY, R.C., VAN DYKE, T.E.**
Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients
J Periodont Res 1984, 19; 1-13
- OFFENBACHER, S., ODLE, B.M., VAN DYKE, T.E.**
The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss
J Periodont Res 1986, 21; 101-112
- OFFENBACHER, S., WILLIAMS, R.C., JEFFCOAT, M.K., HOWELL, T.H., ODLE, B.M., SMITH, M.A., HALL, C.M., JOHNSON, H.G., GOLDHABER, P.**
Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss
J Periodont Res 1992, 27; 207-213
- OFFENBACHER, S.**
Periodontal disease: Pathogenesis
Ann Periodontol 1996, 1; 821-878
- OFFENBACHER, S., MADIANOS, P.N., CHAMPAGNE, C.M.E., SOUTHERLAND, J.H., PAQUETTE, D.W., WILLIAMS, R.C., SLADE, G., BECK, J.**
Periodontitis-atherosclerosis syndrome. An expanded model of pathogenesis
J Periodont Res 1999, 34; 346-352
- OHM, K., ALBERS, H.K., LISBOA, B.P.**
Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay
J Periodont Res 1984, 19; 501-511
- OTTEN, J.E., PELZ, K., CHRISTMANN, G.**
Anaerobic bacteremia following tooth extraction and removal of osteosynthesis plates
J Oral Maxillofac Surg 1987, 45; 477-480
- PAGE, R.C., SCHROEDER, H.**
Periodontitis in Man and other Animals. A Comparative Review
Karger-Verlag 1982, Medical and scientific Publishers, Basel and New York
- PALABRICO, T., LOBB, R., FURIC, B.C., ARONOWITZ, M., BENJAMIN, C., HSU, Y.M., SAJER, S.A., FURIE, B.**
Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets
Nature 1992, 359; 848-851
- PALMER, H.D., KEMPF, M.**
Streptococcus viridans bacteremia following extraction of teeth
J Am Med Assoc 1939, 113; 1788-1792

PAQUETTE, D.

Potential role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of periodontitis

Compendium Cont Educ Dent 1992, 13; 1174-1179

PESONEN, E., KAPRIO, E., RAPOLA, J., SOVERI, T., OKSANEN, H.

Endothelial cell damage in piglet coronary artery after intravenous administration of E.coli endotoxin

Atherosclerosis 1981, 40; 65-73

PLAGMANN, H.-C.

Epidemiologie der entzündlichen marginalen Parodontopathien.

In: HEIDEMANN, D.(Hrsg.): Parodontologie, Urban&Schwarzenberg, München 1997, S. 75

POBER, S.

Cytokine-mediated activation of vascular endothelium

Am J Pathol 1988, 133; 426-433

PODREZ, E.A., FEBBRAIO, M., SHEIBANI, N., SCHMITT, D., SILVERSTEIN, R.L., HAJJAR, D.P., COHEN, P.A., FRAZIER, W.A., HOFF, H.F., HAZEN, S.L.

Macrophage scavenger receptor CD 36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species

J Clin Invest 2000, 105; 1095-1108

PREISS, D.S., MEYLE, J.

Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid

J Periodontol 1994, 65; 423-428

RAMFJORD, S.P.

Indices for prevalence and incidence of periodontal disease

J Periodontol 1959, 30; 51

RASI, V., IKKALA, E., VALTONEN, V.

Plasma beta-thromboglobulin in severe infections

Thromb Res 1982, 26; 267-274

REINHARDT, R.A., MASADA, M.P., KALDAHI, W.B., DUBOIS, L.M., KORNMAN, K.S., CHOI, J.I., KALKWARF, K.L., ALLISON, A.C.

Gingival fluid IL-1 and IL-6 in refractory periodontitis

J Clin Periodontol 1993, 20; 225-231

RENGGLI, H.H., MÜHLEMANN, H.R., RATEITSCHAK, K.H.

Parodontologie

3. überarbeitete und erweiterte Auflage, 1984, Verlag G. Thieme, Stuttgart

RINK, L., KIRCHNER, H.

Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field

Int Arch Allergy Immunol 1996, 111; 199-209

ROBERTSON, P.B., LANTZ, M., MARUCHA, P.T., KORNMAN, K.S., TRUMMEL, C.L., HOLT, S.C.
Collagenolytic activity associated with Bacteroides species and Actinobacillus actinomycetemcomitans
J Periodont Res 1982, 17; 275-283

ROSENFELD, M.E., TSUKADA, T., GOWN, A.M., ROSS, R.
Fatty streak initiation in Watanabe heritable hyperlipemic and comparable hypercholesterolemic fat-fed rabbits
Atherosclerosis 1987, 7; 9-23

ROSS, R., GLOMSET, J., HARKER, L.
Response to injury and atherogenesis
Am J Pathol 1977, 86; 675-684.

ROSS, R.
The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.
Nature 1993, 362; 801-809

ROSS, R.
Atherosclerosis is an inflammatory disease
Am Heart J 1999, 138; 419-420

SAIKKU, P., LEINONEN, M., MATTILA, K.
Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction
Lancet 1988, ii; 983-986

SAITO, A., HOSAKA, Y., NAKAGAWA, T., SEIDA, K., YAMADA, S., TAKAZOE, I., OKUDA, K.
Significance of serum antibody against surface antigens of Actinobacillus actinomycetemcomitans in patients with adult periodontitis
Oral Microbiol Immunol 1993, 8; 146-153

SAMMALKORPI, K., VALTONEN, V., KERTTULA, Y., NIKKILA, E., TASKINEN, M.R.
Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infection
Metabolism 1988, 37; 859-865

SCHAEFER, J.R.
Präventive Kardiologie. Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit
Stuttgart-New York: Schattauer 1998

SCHAEFER, J.R., HERZUM, M.
Arteriosclerosis and coronary heart disease--strengths and weaknesses in the classical risk factor concept
Herz. 1998 May, 23(3); 153-162

SCHENKEIN, H.A.

Failure of Bacteroides gingivalis W83 to accumulate bound C3 following opsonization with serum

J Periodont Res 1989, 24; 20-27

SCONEYRS, J.R., CRAWFORD, J.J., MORIARTY, J.D.

Relationship of bacteremia to tooth brushing in patients with periodontitis

Appl Microbiol 1973, 87; 616-622

SENGUPTA, S., FINE, J., WU-WANG, C., GORDON, J., MURTY, V.L., SLOMIANY, A., SLOMIANY, B.L.

The relationship of prostaglandins to CAMP, IgG, IgM and alpha-2-macroglobulin in gingival crevicular fluid in chronic adult periodontitis

Arch Oral Biol 1990, 35; 593-596

SHEMER-AVNI, Y., HOLTMANN, H., WALLACH, D., SAROV, I.

Cytokine-cell interactions resulting in Chlamydia trachomatis inhibition – mechanisms involved.

In: Bowei WR, CaldwellHD, Jones RP, Mardh PA, Ridgway GL, Schacher J et al.; eds. Chlamydial Infections.

Cambridge: Cambridge University press, 1990; 173-176

SHENKER, B.J., TSAI, C.C., TAICHMAN, N.S.

Suppression of lymphocyte response by Actinobacillus actinomycetemcomitans

J Periodont Res 1982, 17; 462-465

SHENKER, B.J., VITALE, L.A., WELHAM, D.A.

Immune suppression induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans: Effects on immunoglobulin production by human B cells

Infect Immun 1990, 58; 3856-3862

SHENKER, B.J.

Immunologic dysfunction in the pathogenesis of periodontal disease

Journal of Clinical Periodontology 1987, 14; 489-498

SILNESS, J., LÖE, H.

Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation between oral Hygiene and Periodontal Condition

Acta Odontol Scand. 1964 Feb, 22; 121-135

SINGER, R.E., BUCKNER, B.A.

Butyrate and propionate: Important components of toxic dental plaque extracts

Infect Immun 1981, 32; 458-463

SLOT, J.

Subgingival micorflora and periodontal disease

Journal of Clinical Periodontology 1979, 6; 351-382

SMITH, M.A., BRASWELL, L.D., COLLINS, J.G., BOYD, D.L., JEFFCOAT, M.K., REDDY, M., LI, K.L., WILENSKY, S., VOGEL, R., ALFANO, M.,
Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey

Infect Immun 1993, 61; 1453-1459

SOCRANSKY, S.S.

Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease

Journal of Dental Research 1970, 49; 203-207

SOCRANSKY, S.S.

Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations

Journal of Periodontology 1977, 48; 497-504

SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D.

The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts

Journal of Periodontology 1992, 63; 322-331

SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D., GOODSON, J.M., LINDHE, J.

New Concepts of destructive periodontal disease

Journal of Clinical Periodontology 1984, 11; 21-32

STARY, H.C.

Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults

Atherosclerosis, Jan-Feb 1989, 9(Suppl); 19-32

STASHENKO, P., FUJIYOSHI, P., OBERNESSER, M.S., PROSTAK, L., HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.

Levels of interleukin-1 beta in tissue from sites of active periodontal disease

J Clin Periodontol 1991, 18; 548-554

STEBBENS, W.E., DAVIS, P.S., MARTIN, B.J.

Hemodynamic induction of atherosclerosis. Localization, morphology and biochemistry.

Monogr Atheroscler 1990, 15; 1-12

SUZUKI, H., KURIHARA, Y., TAKEYA, M., KAMADA, N., KATAOKA, M., JISHAGE, K., UEDA, O., SAKAGUCHI, H., HIGASHI, T., SUZUKI, T., TAKASHIMA, Y., KAWABE, Y., CYNCHI, O., WADA, Y., HONDA, M., KURIHARA, H., ABURATANI, H., DOI, T., MATSUMOTO, A., AZUMA, S., NODA, T., TOYODA, Y., ITAKURA, H., YAZAKI, Y., KODAMA, T., ET AL.

A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection

Nature 1997, 386; 292-296

TATAKIS, D.N.

Interleukin-1 and bone metabolism : A review

J Periodontol 1993, 64; 416-431

THEILADE, E., THEILADE, J.

Role of plaque in the etiology of periodontal disease and caries
Oral Science Review 1976, 9; 23-63

TIPPING, P.G., MALLIAROS, J., HOLDSWORTH, S.R.

Procoagulant activity expression by macrophages from atheromatous vascular plaques
Atherosclerosis 1989, 79; 237-243

TOBIAS, P.S., GEGNER, J., TAPPING, R., ORR, S., MATHISON, J., LEE, J.D., KRAVCHENKO, V., HAN, J., ULEVITCH, R.J.

Lipopolysaccharide-dependent cellular activation
J Periodont Res 1997,32; 99-103

TONETTI, M.S., IMBODEN, M.A., GERBER, L., LANG, N., LAISSUE, J., MUELLER, C.

Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections
Infect Immun 1994, 62; 4005-4014

TONETTI, M.S.

Etiology and pathogenesis

In: Lang N, Karring T, editors. *First European Workshop on Periodontology*.
Ittingen: Quintessenz-Verlag, 1993; 54-89

TONETTI, M.S.

Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease

Ann Periodontol. 1998 Jul, 3(1); 88-101

TONTONOZ, P., NAGY, L., ALVAREZ, J.L., THOMASZY, V.A., EVANS, R.M.

PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL

Cell 1998, 93; 241-252

TSAI, C.C., MCARTHUR, W.P., BAEHNI, P.C., HAMMOND, B., TAICHMAN, N.

Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism

Infect Immun 1979, 25; 427-439

VAN DER WAL, A.C., BECKER, A.E., VAN DER LOOS, C.M., DAS, P.K.

Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology

Circulation 1994, 89; 36-44

- VAN VELZEN, S.K.T., ABRAHAM-INPIJN, L., MOORER, W.R.**
Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept
J Clin Periodontol 1984, 11; 209-220
- WILLERSHAUSEN, B., KRAHWINKEL, T., VALENTINIS, L., TODT, M.**
Correlation between inflammatory periodontal disease and cardiovascular disease
Eur J Med Res 2003, 8; 449-504
- WILLIAMS, D.M., BONEWALD, L.F., ROODMAN, G.D., BYRNE, G.I., MAGEE, D.M., SCHACHTER, J.**
Tumor necrosis factor alpha is a cytotoxin induced by murine Chlamydia trachomatis infection
Infect Immun 1989, 57; 1351-1355
- WILLIAMS, D.M., MAGEE, D.M., BONEWALD, L.F., SMITH, J.G., BLEICKER, C.A., BYRNE, G.I., SCHACHTER, J.**
A role in vivo of tumor necrosis factor alpha in host defense against Chlamydia trachomatis
Infect Immun 1990, 58; 1572-1576
- WILSON, M.E., GENCO, R.J.**
The role of antibody, complement and neutrophils in host defense against Actinobacillus actinomycetemcomitans
Immunol Invest 1989, 18; 187-209
- WILSON, M.E., BRONSON, P.M., HAMILTON, R.G.**
Immunglobulin G2 antibodies promote neutrophil killing of Actinobacillus actinomycetemcomitans
Infect Immun 1995, 63; 1070-1075
- WILTON, J.M., BAMPTON, J.L., GRIFFITHS, G.S., CURTIS, M.A., LIFE, J.S., JOHNSON, N.W., POWELL, J.R., HARRAP, G.J., CRITCHLEY, P.**
Interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross-sectional study
J Clin Periodontol 1992, 19; 53-57
- WOLFF, L.F., AEPPLI, D.M., PIHLSTROM, B., ANDERSON, L., STOLTENBERG, J., OSBORN, J., HARDIE, N., SHELBURNE, C., FISCHER, G.**
Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease.
J Clin Periodontol 1993, 20; 699-709
- WU, T.C., 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 2000, 160; 2749-2755

WU, T.C., HRUBAN, R.H., AMBINDER, R.F., PIZZORNO, M., CAMERON, D.E., BAUMGARTNER, W.A., REITZ, B.A., HAYWARD, G.S., HUTCHINS, G.M.

Demonstration of cytomegalovirus nucleic acids in the coronary arteries of transplanted hearts

Am J Pathol 1992, 140; 739-747

YAMAZAKI, K., NAKAJIMA, T., GEMMELL, E., POLAK, B., SEYMORE, G., HARA, K.

IL-4 and IL-6 levels and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue

J Oral Pathol Med 1994, 23; 347-353

YAVUZYILMAZ, E., YAMALIK, N., BULUT, S., OZEN, S., ERSOY, F., SAATCI, U.

The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor levels in patients with rapidly progressive periodontitis

Aust Dent J 1995, 40; 46-49

ZAFIROPOULOS, G.G.K., ZIMMERMANN, A., FLORES-DE-JACOBY, L., TSALIKIS, L.

Äthiopathogenese der Parodontalerkrankungen: Die Rolle der Mikroorganismen.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 1991, 101; 151-161

ZAMBON, J.J., HARASZTHY, V.I., HARIHARAN, G., LALLY, E.T., DEMUTH, D.R.

The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic Actinobacillus actinomycetemcomitans strains with localized juvenile periodontitis

Journal of Periodontology 1996, 67; 282-290

ZHOU, J., ZOU, S., ZHAO, W., ZHAO, Y.

Prostaglandin E2 level in gingival crevicular fluid and its relation to the periodontal pocket depth in patients with periodontitis

Chin Med Sci 1994, 9; 52-55

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Austermann, Coca, Daut, Dibbets, Feuser, Flores-de-Jacoby, Gente, Geus, Hochban, Katschinski, Kern, Koolman, Lehmann, Lotzmann, Mengel, Mittag, Pieper, Radsak, Ramaswamy, Schumacher, Stachniss, Stelzel, Stoll, Umstadt, Werner, Zelder

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Flores-de-Jacoby für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Bei Herrn PD Dr. Michael Stelzel bedanke ich mich herzlich für die stets freundliche und aufmerksame Unterstützung während der Durchführung der Untersuchungen und der Abfassung dieser Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt den ärztlichen Kollegen der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg, die unsere Untersuchungen durchweg unterstützten und die vorliegende Studie überhaupt erst möglich gemacht haben. Hierbei gilt besonderer Dank Herrn Dr. Alexander Sattler, der uns als Ansprechpartner immer kompetent zur Seite stand und uns bei allen kardiologischen Fragen eine große Hilfe war.

Danken möchte ich Herrn Dr. Karl W. Weich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Für viele fachliche und sachliche Ratschläge gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Dr. Jürgen Radtke.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern und allen Freunden danken, die mich im Verlauf dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Schließlich gilt mein Dank auch den Patienten, die durch ihre Bereitschaft zur Mitarbeit den Grundstein dieser Untersuchung ausmachen.