

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. Dr. A. Neff
Abteilung für Parodontologie
Leitung: Prof. Dr. N. Arweiler
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Parodontitis und Herzerkrankung mit dem Schwerpunkt auf den Schweregrad der koronaren Herzerkrankung

– Auswertung spezifischer kardiologischer Parameter –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Bernhard Schulte aus Köln
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität

Marburg am

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. M. Stelzel

Korreferent: Prof. Dr. R. Frankenberger

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

GLIEDERUNG

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Parodontitis	2
1.2.1	Einteilung der Parodontiden	2
1.2.2	Entstehung der Parodontitis	3
1.2.3	Modell des „critical pathway“	4
1.2.4	Rolle von Mikroorganismen und Plaquebildung bei der Entstehung der Parodontitis	6
1.2.5	Diagnostik.....	8
1.2.6	Therapie.....	8
1.2.7	Prophylaxe.....	9
1.3	Arteriosklerose	9
1.3.1	Definition der Arteriosklerose.....	9
1.3.2	Aufbau der Arterie	10
1.3.3	Koronare Herzerkrankung.....	10
1.3.4	Ätiologie und Pathogenese der koronaren Herzerkrankung	11
1.3.5	Klassifikation der Arteriosklerose	13
1.3.6	Diagnostik der KHK.....	14
1.3.7	Therapie der KHK	15
1.4	Mechanismen zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen	18
1.5	Übersicht bisheriger Untersuchungen	22
1.6	Vorerkrankungen.....	28
1.6.1	Myokardinfarkt.....	28
1.6.2	Myokarditis	31
1.6.3	Dilatative Kardiomyopathie (DCM).....	36
1.7	Ziel der Arbeit	39
2	Material und Methode	40
2.1	Auswahl der Probanden und des Untersuchungszeitpunktes... 40	
2.2	Ablauf der Untersuchung	40
2.2.1	Patientenrekrutierung.....	40
2.2.2	Einschlusskriterium	40

2.2.3	Probandenaufklärung	41
2.2.4	Untersuchungszeitpunkt	41
2.2.5	Anamnese	41
2.3	Parodontale Parameter	42
2.3.1	Klinische Daten	42
2.3.2	Anamnestische Daten	46
2.4	Kardiologische Parameter	47
2.4.1	Klinische Daten	47
2.4.2	Anamnestische Daten	49
2.5	Studiendesign.....	51
2.6	Statistische Methodik	51
3	Ergebnisse	54
3.1	Stichprobenbeschreibung	54
3.1.1	Demographische Merkmale und Risikofaktoren.....	54
3.1.2	Koronarangiographische Befunde.....	54
3.2	Prüfstatistische Analysen des Zusammenhangs zwischen parodontalen Variablen und kardiologischen Befunden	55
3.2.1	KHK-Erkrankungen bzw. KHK-Schweregrade	55
3.2.2	Zustand nach akutem Infarkt	58
3.2.3	Zustand nach Infarkt	59
3.2.4	Zustand nach ACB-OP.....	61
3.2.5	Zustand nach PCI	62
3.2.6	Verdacht auf Myokarditis/DCM.....	64
3.2.7	Kontrollanalysen	66
3.3	Zusätzliche Auswertungen.....	68
3.3.1	Kardiologische Erkrankungen und Merkmale des Blutdrucks und Stoffwechsels	68
3.3.2	Parodontalindizes und Merkmale des Blutdrucks und Stoffwechsels	69
4	Diskussion	71
4.1	Diskussion der Methode.....	71
4.2	Diskussion des Studiendesigns	72
4.3	Diskussion der Ergebnisse	73
4.4	Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren.....	77

5	Konklusion	87
6	Zusammenfassung	89
7	Summary	91
8	Abkürzungsverzeichnis.....	93
9	Tabellenverzeichnis.....	94
10	Abbildungsverzeichnis.....	96
11	Literaturverzeichnis.....	97
12	Anhang	111
	12.1 Materialien und Dokumentationsvorlagen zur Studie.....	111
	12.2 Lebenslauf	117
	12.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer	118
	12.4 Danksagung.....	119

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

In der letzten Dekade erlebte die mehr als hundert Jahre alte Herdtheorie eine Renaissance in der Zahnheilkunde. Zu Beginn des vorigen Jahrhunderts führte diese Theorie zu einer Art Exodontismus, d.h. avitale und parodontal erkrankte Zähne wurden als nicht erhaltungswürdig eingestuft und extrahiert. Zu einem Umschwung dieses Behandlungskonzeptes kam es v.a. aufgrund des für Patienten und Behandler ärztlich kaum begründbaren Rigorismus. Hinzu kam, dass in den letzten Jahrzehnten die zahnerhaltenden, restaurativen wie präventiven Maßnahmen ein wissenschaftliches Fundament erhielten.

Ende der 80er Jahre wurden von SYRJÄNEN et al. (1989) auf der Basis von zwei bis dato vorliegenden Fall-Kontroll-Studien orale Infektionen, v.a. die Parodontitis, als ein potenzieller Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen (KHK) ins Spiel gebracht, woraufhin eine Reihe von Untersuchungen erfolgten.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit einem möglichen Zusammenhang zwischen koronaren Herzerkrankungen und der Parodontitis. Seit mehreren Jahren nunmehr wird die Vermutung, inwieweit die Parodontitis ein möglicher Risikofaktor für die KHK ist, kontrovers diskutiert und in vielen Studien untersucht.

Entzündliche, mit dentaler Plaque assoziierte Parodontalerkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen. In der Behandlung und Prophylaxe dieser Erkrankungen stehen uns heute sehr wirkungsvolle Behandlungsmethoden zur Verfügung.

Die KHK wiederum ist die häufigste Todesursache in der zivilisierten Welt. Allein in Deutschland stirbt jeder Zweite an den Folgen einer KHK.

Diese Zahlen verdeutlichen, welchen Stellenwert die Therapie bzw. Prophylaxe von Parodontitis einnehmen würde, falls man die Parodontitis in einem unabhängigen Kausalzusammenhang mit der KHK stellen könnte.

Sollte sich zeigen, dass die Parodontitis einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor, wie etwa Rauchen, ein zu hoher Cholesterinspiegel etc., für die KHK darstellt, hätte dies aufgrund der hohen Prävalenz der Erkrankung und den bestehender Möglichkeiten einer Prävention erhebliche gesundheitspolitische Konsequenzen.

In den zahlreichen früheren Studien zu diesem Thema, mit all ihren verschiedenen Designs, kam es teilweise zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Hierauf sind v. a. die zahlreichen gemeinsamen Risikofaktoren beider Erkrankungen, wie z. B. Rauchen, Stress, fortschreitendes Alter, der soziale Status etc., zurückzuführen, so dass bis zum heutigen Tag eine eindeutige Aussage über den möglichen Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis nicht möglich ist.

In dieser Dissertation wird versucht, etwas mehr Licht in diese seit Jahrzehnten diskutierte Theorie zu bringen.

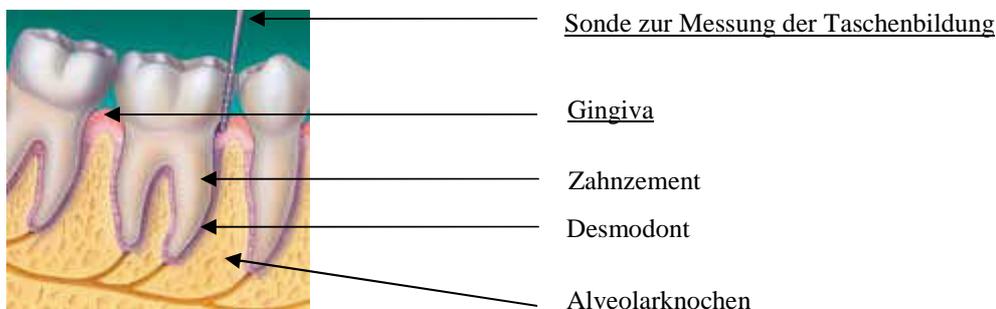
1.2 Parodontitis

1.2.1 Einteilung der Parodontiden

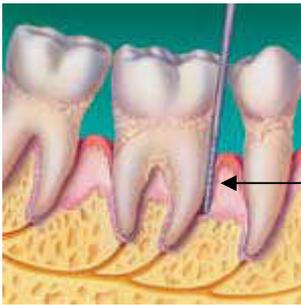
Die Parodontitis ist eine opportunistische Infektion des Zahnhalteapparates. Der Zahnhalteapparat ist eine funktionelle Einheit, bestehend aus der Gingiva, dem Alveolarknochen, dem Desmodont und dem Zahnzement (RATEITSCHAK et al. 1989a). Als Ursache der Parodontitis wird die Bildung von Zahnplaque mit ihren pathogenen Mikroorganismen im Zusammenspiel mit der Immunabwehr des Wirtes angesehen (PAGE & SCHROEDER 1981, GENCO & SLOTS 1984, GENCO 1992). Klinisch führt diese Erkrankung zu einem bindegewebigen Verlust des Attachmentniveaus (s. 2.3.1.5), einem Knochenverlust, einer Sondierungsblutung und erhöhter Zahnbeweglichkeit.

Abb. 1: Vergleich gesunder Zahnhalteapparat versus Zahn mit Parodontitis

Gesunder Zahnhalteapparat



Zahn mit Parodontitis



Taschenbildung mit Knochenabbau

Die gegenwärtig gültige Klassifikation der Parodontalerkrankungen wurde auf dem „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“ 1999 in Oakbrook (Illinois, USA) veröffentlicht (ARMITAGE 1999). Die deutsche Gesellschaft für Parodontologie hat sich gemeinsam mit Hochschul-
lehrern für Parodontologie entschieden, diese Klassifikation als verbindliche Nomenklatur in Deutschland einzuführen.

In dieser werden die Parodontalerkrankungen in acht Kategorien unterteilt:

1. Gingivale Erkrankungen
2. Chronische Parodontitis
3. Aggressive Parodontitis
4. Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen
5. Nekrotisierende parodontale Erkrankungen
6. Abszess des Parodontiums
7. Kombinierte parodontale endodontale Läsionen
8. Entwicklungsbedingte oder erworbene Abweichungen und Bedingungen

1.2.2 Entstehung der Parodontitis

Circa 90 % der erwachsenen Bevölkerung in Industrienationen leiden mindestens einmal im Laufe ihres Lebens an einer Entzündung der Gingiva oder des Parodontiums (PAGE et al. 1997). Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich (OFFENBACHER 1996, PAGE et al. 1997).

Dies deutet darauf hin, dass individuell verschiedene Faktoren den Krankheitsverlauf so beeinflussen, dass sich trotz gleicher Ausgangslage verschiedene Erkrankungen manifestieren. Nach heutiger Vorstellung kommen hierfür vor

allem virulente Keime der parodontopathogenen Bakterien und individuelle Unterschiede in der Aktivität der immunologischen Abwehrmechanismen in Frage (HART & KORNMAN 1997).

Darüber hinaus spielen hierbei auch endogene oder exogene Risikofaktoren eine Rolle, wie z.B. systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischer Nikotinabusus (BECK et al. 1996, GENCO 1996).

Das Modell des „critical pathway“ versucht der Komplexität der Entstehung der Parodontitis gerecht zu werden (OFFENBACHER 1996, SALVI et al. 1997).

1.2.3 Modell des „critical pathway“

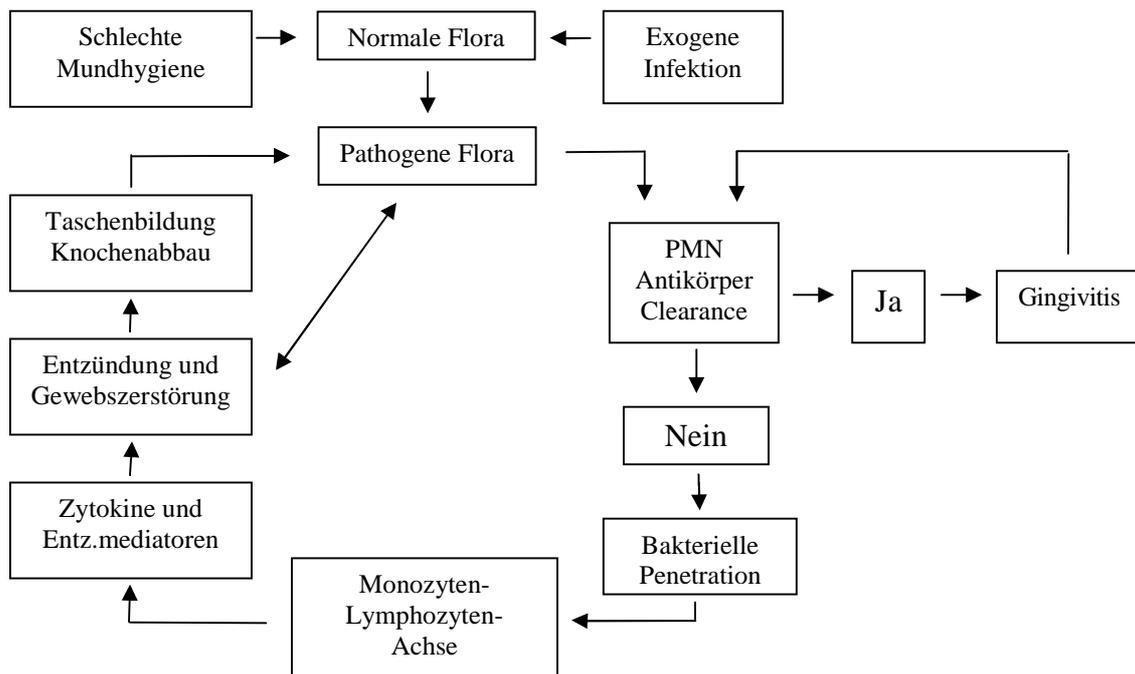
In diesem Modell stellt die mangelnde Mundhygiene die primär krankheits-induzierende Ursache dar. Indem die residente Bakterienflora in eine parodontopathogene Mikroflora im subgingivalen Kompartiment des Zahnes umgewandelt wird, werden immunologische Abwehrmechanismen in Gang gesetzt, die zur klinischen Manifestation einer Entzündung des Parodontiums führen (SALVI et al. 1997).

Wie allgemein in der Immunologie werden zwei Phasen der Bakterienabwehr unterschieden. Die erste Phase lässt sich schnell aktivieren, reagiert aber weitgehend unspezifisch. Vor allem neutrophile Granulozyten, die spezifische und unspezifische Phagozytose betreiben, spielen hierbei die Hauptrolle. Hinzu kommt das unspezifisch wirkende Komplementsystem und zusätzlich gegen invadierende Keime gerichtete Antikörper. Nach dem Modell des „critical pathway“ entscheidet die Effektivität dieser ersten Phase der Immunantwort über den weiteren Verlauf der Erkrankung. Gelingt es, den bakteriellen Angriff erfolgreich abzuwehren und eine weitere Invasion und Vermehrung der Bakterien zu verhindern, bleibt die Entzündung mehr oder weniger auf die marginale Gingiva beschränkt (s. Klasse 1. der Nomenklatur). Gelingt dies jedoch nicht, werden zunehmend die immunologischen Abwehrmechanismen der 2. Phase aktiviert und es kommt zu einer irreversiblen Zerstörung von Teilen des Zahnhalteapparates.

Es sind v. a. die Monozyten bzw. Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES), die in dieser zweiten Phase die Geschehnisse steuern. Denn

durch sie werden die spezifischen Vorgänge der Immunabwehr gesteuert, die v. a. durch Lymphozyten und Plasmazellen ausgeführt werden. Des Weiteren unterstützen sie durch die Produktion von spezifisch gegen die parodontopathogenen Bakterien gerichteten Antikörpern die neutrophilen Granulozyten, die entzündungsauslösenden Bakterien phagozytieren (EBERSOLE et al. 1993, GRBIC et al. 1995). Von den aktivierten Makrophagen und Lymphozyten werden verschiedene Chemokine sezerniert, die neben der Steuerung und Regulation von Plasmazellen und Lymphozyten auch einen Abbau von Knochen und Bindegewebe verursachen. Somit kommt es zu einer irreversiblen Zerstörung des Zahnhalteapparates. Insbesondere die Ausschüttung der Entzündungsmediatoren Interleukin-1 β , Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und Prostaglandin E2, aber auch die verstärkte Produktion von Gewebe abbauenden Enzymen, wie z. B. Matrixmetalloproteinasen Typ 1 und Typ 8, durch Zellen des RES, führen zu Abbau von Gewebe. Das Ausmaß der Aktivierung der Makrophagen steht in einem direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß des Angriffs der parodontopathogenen Bakterien, daraus lässt sich schließen, dass die Gewebszerstörung mit zunehmender Anwesenheit von Bakterien und bakteriellen Toxinen ebenfalls zunimmt.

Im Zuge der Gewebszerstörung kommt es klinisch zu einer Vertiefung des gingivalen Sulcus. Im weiteren Verlauf kommt es ohne therapeutische Gegenmaßnahmen zu einem stetigen Abbau von Knochen und Bindegewebe bis zur Wurzelspitze des betroffenen Zahnes. Dies bedeutet Zahnlockerung und in letzter Konsequenz Zahnverlust.

Abb. 2: Pathogenese der Parodontitis („critical pathway“ nach Salvi et al. 1997)

1.2.4 Rolle von Mikroorganismen und Plaquebildung bei der Entstehung der Parodontitis

Wie bereits erwähnt, wird der mangelnden Mundhygiene eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Parodontitis eingeräumt. Als Folge kommt es zu einer Ablagerung von harten und weichen Belägen auf der Oberfläche des Zahnes, man spricht von Plaque und Zahnstein bzw. subgingivalen Konkrementen. Es handelt sich hierbei um einen mikrobiellen Biofilm (BUSSCHER et al. 1995, BRADSHAW et al. 1996). Unter einem Biofilm versteht man eine Ansammlung von bakteriellen Populationen, die vollständig von einer extrazellulären Matrix umgeben sind und untereinander sowie auf einer anorganischen Unterlage haften (COSTERTON et al. 1995).

Bereits nach wenigen Stunden bildet sich auf der Oberfläche eines gereinigten Zahnes ein unstrukturierter Film aus Proteinen und Glycoproteinen, die aus Speichel und Sulcusflüssigkeit stammen (MARSH & BRADSHAW 1995). Bakterien können sich nun an dieser mit speziellen Rezeptoren versehenen Membran binden (SCANNAPIECO 1994). Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um eine Mischflora, bestehend aus aeroben grampositiven Kokken und Stäbchen (MARSH & BRADSHAW 1995).

Über Fimbrien, Pili und die sog. Glycocalyx können sich gramnegative Bakterien in einen weiteren Schritt an die Oberflächen der Pionierkeime anheften (LAMONT et al. 1993, WHITTAKER et al. 1996).

In der Mundhöhle wurden bisher über 500 Mikroorganismen nachgewiesen (SLOTS und RAMS 1992, MOORE und MOORE 1994), die in der Regel mit dem Wirtsorgan in einem nicht krankmachenden ökologischen Gleichgewicht stehen. Unter krankhaften Bedingungen, beispielsweise bei bestehender Parodontitis, sind bestimmte fakultativ pathogene Bakterien in einer erhöhten Anzahl zu finden. Etwa zehn Bakterienarten konnten bei Patienten mit einer Parodontitis als hauptverantwortlich nachgewiesen werden. Dominiert wurde die Szenerie hauptsächlich von anaeroben gramnegativen Bakterien (MOORE & MOORE 1994). Insbesondere *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. a. c*) und *Bacteroides forsythus* spielen eine besondere Rolle (SLOTS & RAMS 1992, ASIKAINEN et al. 1993, SOCRANSKY et al. 1998, HAFFAJEE et al. 1994). Diese Keime weisen für die Pathogenese bedeutende biochemische Eigenschaften auf (GENCO & SLOTS 1984). Sie sind beispielsweise zur Besiedelung (Adhärenz) von Wurzeloberflächen und Taschen befähigt. Des Weiteren haben sie Strategien, um die Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus zu umgehen oder auszuschalten (Leukotoxine) und parodontales Gewebe direkt zu schädigen (Endotoxine). Hierzu stehen ihnen eine ganze Reihe von Mechanismen zur Verfügung. So kann die Produktion und Freisetzung bakterieller Enzyme, z. B. saure Hydrolasen, Lipasen und neutrale Proteasen, das Gewebe direkt schädigen und so ein Vordringen erleichtern. Proteolytische Enzyme, zytotoxische Abbau- und Zerfallsprodukte wirken ebenfalls Gewebe zerstörend. Zytotoxisch wirken Metabolite des Bakterienstoffwechsels wie Indol, Ammoniak, Schwefelwasserstoff und organische Säuren (ISHIKAWA et al. 1997). Die Fimbrien spielen eine Rolle bei der Stabilisierung des Biofilms, da sie es dem Bakterium ermöglichen, an den Rezeptoren von Epithelien und an der Zahnoberfläche zu haften (YOSHIMURA et al. 1984). Polysaccharide, die das Bakterium umgeben wie eine Kapsel, schützen vor Phagozytose. Des Weiteren finden sich Exotoxine, die von den Bakterien sezerniert werden. Eine wichtige Rolle spielen die Lipopolysaccharide (LPS). Diese werden als Endotoxine beim Untergang gramnegativer Bakterien freigesetzt. Sie vermögen heftige Abwehrreaktionen im Gewebe hervorzurufen, in dem sie die Ausschüttung von Entzün-

dungsmediatoren, wie TNF-alpha, Prostaglandin E2, IL-1, und IL-6, steigern (GEMMELL & SEYMOUR 1993, AAGARWAL et al. 1995).

1.2.5 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik stehen uns heute eine Reihe von Methoden zur Verfügung, wie etwa die klinische Erfassung von verschiedenen Indizes, die neben der Bestimmung der Quantität der Plaque (z. B. mittels PLI, s. 2.3.1.7). bzw. von Entzündungsparametern der Gingiva (z. B. BOP s. 2.3.1.6) v. a. den Rückgang der Gingiva (gingivale Rezessionen s. 2.3.1.4), die Tiefe des Sulcus (Sondierungstiefe s. 2.3.1.3), den Attachmentverlust (s. 2.3.1.5) sowie die Lockerung der Zähne erfassen.

Als Entzündungsparameter der Gingiva versteht man neben der visuell erfassbaren entzündlichen Schwellung auch die Blutungsneigung.

Des Weiteren werden bildgebende Verfahren zur Erfassung des knöchernen Lagers sowie mikrobiologische Untersuchungen zur Bestimmung der Erreger angewandt.

Da eine überschaubare Anzahl an Mikroorganismen vorliegt, die man heute mit der Parodontitis in Verbindung bringt, können diese mikrobiologischen Tests einen wichtigen Beitrag im Rahmen der Diagnostik leisten.

Es werden entweder Bakterienkulturen, immunologische oder molekularbiologische Untersuchungen als Testverfahren angewandt (MÜLLER 2001a).

1.2.6 Therapie

Die Parodontitis wird durch Mikroorganismen der Plaque ausgelöst. Die Intensität der Entzündung wird von der Quantität und Qualität der Mikroorganismen und ihrem Zusammenspiel einerseits sowie der immunologischen Antwort des Wirtes (host response) andererseits bestimmt (RATEITSCHAK et al. 1989b).

Da die Abwehrmechanismen des Wirtes bis heute weder vorbeugend noch therapeutisch markant und nachhaltig beeinflussbar sind, beschränkt sich die Therapie auf die Reduktion oder Eliminierung der verursachenden Mikroorganismen von der Zahn- und Wurzeloberfläche (RATEITSCHAK et al. 1989b).

Dieses Ziel kann auf zwei unterschiedliche Weisen bzw. deren Kombination erreicht werden:

- medikamentöse Therapie (systemische oder lokal wirksame Antibiotika)
- mechanisch-instrumentelle Therapie (mit Hilfe geeigneter Instrumente wird die Plaque entfernt)

Dieser Initialtherapie muss eine sog. Erhaltungstherapie folgen, wenn man einen Langzeiterfolg erzielen möchte, diese beinhaltet im Sinne eines Recalls: periodische Nachbefunde, Remotivation, Reinstruktion sowie Plaque- und Zahnsteinentfernung (RATEITSCHAK et al. 1989b).

1.2.7 Prophylaxe

Hauptziel der Prophylaxe ist die Reduktion der Plaque. AXELSSON & LINDHE (1977, 1981a und b) konnten nachweisen, dass eine Parodontitisprophylaxe Erfolg versprechend ist. Hierbei nimmt neben der Compliance des Patienten und den im Recall angewandten Methoden (s. 1.2.6) auch die Beseitigung von iatrogenen Plaqueretentionsstellen, wie überstehende und oder schlecht polierte Füllungen, eine zentrale Rolle ein (RATEITSCHAK et al. 1989b).

1.3 Arteriosklerose

1.3.1 Definition der Arteriosklerose

Der Begriff Arteriosklerose wurde 1833 von Lobstein geprägt und wie folgt erklärt: „zusammengesetzter Name aus Arterie und Sklerose, Kondensation und Induration“ (GIRNDT 1994, JUST et al. 1994).

Unter einer Arteriosklerose versteht man einen morphologischen Symptomenkomplex von Veränderungen der Gefäßintima (s. Abb. 3 „Tunica intima“), bestehend aus örtlichen Ansammlungen von Fetten, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen sowie fibrösem Gewebe und Calcium, verbunden mit Veränderungen der Gefäßmedia. In der Folge kommt es zu einer Verdickung und Verhärtung der Arterienwand (HORNBOSTEL et al. 1992, STOBBE & BAUMANN 1996).

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Arteriosklerose führen, sind komplex und werden in der Regel durch zahlreiche genetische Faktoren

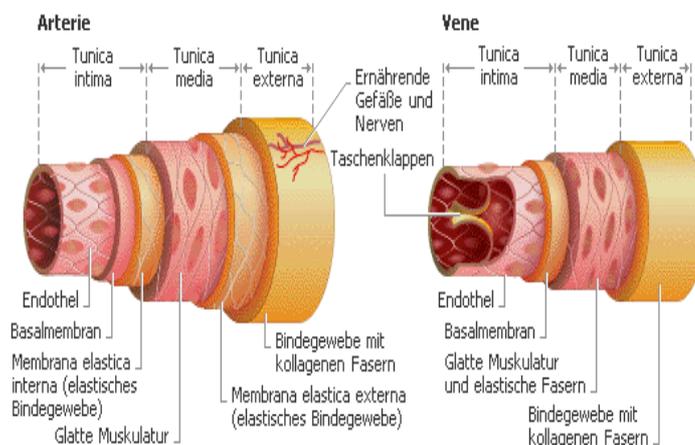
(polygenetisch) sowie Umweltfaktoren beeinflusst (multifaktorielles Geschehen; CHAMBERLAIN & GALTON 1990, GROSS et al. 1996).

Der Systemcharakter der Arteriosklerose bedingt eine hohe Koinzidenz des Befalls mehrerer Stromgebiete, wie der zerebralen, viszeralen, peripheren und koronaren Arterien (HORNBOSTEL et al. 1992). Wobei der koronaren Herzerkrankung eine besondere Bedeutung zukommt, da sie die häufigste Todesursache auf der Welt darstellt (GROSS et al. 1996).

1.3.2 Aufbau der Arterie

Die innere Schicht (Tunica intima) einer Arterie besteht aus einem Endothel mit einer Basalmembran. Diese Schicht ist bei Arterien hin zur mittleren Schicht, der Tunica media, durch eine Membran aus elastischem Bindegewebe begrenzt. Die Tunica media besteht aus Muskelgewebe und einer weiteren elastischen Bindegewebsschicht. Die Tunica externa (oder adventitia) ist aus kollagenem Bindegewebe aufgebaut. Dieser Aufbau ermöglicht es der Arterie, sich optimal an ihre Aufgabe anzupassen.

Abb. 3: Aufbau einer Arterie



1.3.3 Koronare Herzerkrankung

Unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien (GROSS et al. 1996). Bei diesen stenosierenden Veränderungen des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer

Arteriosklerose kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal.

Das sauerstoffhaltige Blut kann nicht mehr in der gewohnten Schnelligkeit im Körper zirkulieren und den Organismus mit einer ausreichenden Menge an Sauerstoff versorgen.

Je nach Ausprägungsgrad der Stenosen kommt es zu den klinischen Bildern der Angina Pectoris und des Myokardinfarktes mit seinen möglichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod (STOBBE & BAUMANN 1996).

1.3.4 Ätiologie und Pathogenese der koronaren Herzerkrankung

Wie bereits oben erwähnt, sind die Ursachen der Arteriosklerose häufig komplexer Natur und können durch zahlreiche genetische Faktoren und Umweltfaktoren modifiziert werden.

Zwar gibt es einige Stoffwechselerkrankungen, die bereits im Kindesalter zur Arteriosklerose führen, aber in der Regel beansprucht ihre Entwicklung mehrere Jahrzehnte. Trotz der Komplexität konnten durch mehrere epidemiologische Studien einzelne Parameter identifiziert werden, deren verstärkte oder verminderte Ausprägung das Arterioskleroserisiko erhöhen (LUSIS et al. 1992). Diese Risikofaktoren sind in der Tabelle 1 zusammengestellt (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Tab. 1: Risikofaktoren für Arteriosklerose

<u>Risikofaktoren für die Arteriosklerose</u>
Männliches Geschlecht
Eigenanamnese einer zerebrovaskulären Erkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung
Familienanamnese einer vorzeitigen KHK (< 55 Jahre bei Eltern und Geschwistern)
Zigarettenrauchen (gegenwärtig mehr als zehn Zigaretten täglich)
Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie)
Niedriges HDL-Cholesterin (< 0,9mmol/l bzw. < 35mg/dl)
Hypertonie
Diabetes mellitus
Hyperinsulinismus
(Abdominale) Adipositas
Hohes Lipoprotein (a)

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist bis heute, trotz zahlreicher morphologischer, biochemischer und epidemiologischer Untersuchungen, nicht eindeutig geklärt (GROSS et al. 1996). In der formalen Pathogenese der Arteriosklerose spielen fünf Komponenten eine entscheidende Rolle: das Endothel, die glatten Muskelzellen (SMC) der Arterienwand, die Monozyten/Makrophagen, die Thrombozyten und die Lipoproteine des Plasmas (HORN-BOSTEL et al. 1992).

Zur Erklärung der Pathogenese werden mehrere Hypothesen herangezogen.

Die Monozytenhypothese legt auf der Grundlage eines einzelnen, in den Läsionen gefundenen Isoenzym nahe, dass die Intimaproliferation wie bei einem benignen Tumor aus der Vermehrung einer einzelnen, individuellen glatten Muskelzelle resultiert (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Die lysomale Hypothese legt dar, dass eine alterierte Lysomenfunktion zur Entstehung der Arteriosklerose beitragen kann (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995).

Die Lipidhypothese geht von der Vorstellung aus, dass mit der Höhe der Cholesterinkonzentration im Blut unmittelbar und kausal das Risiko einer Arteriosklerose verbunden ist (GIRNDT 1994).

Die Response-to-injury-Hypothese (Verletzungshypothese) ist die zurzeit favorisierte Hypothese, da sie mit einer Vielzahl von experimentellen Beweisen

übereinstimmt (HORNBOSTEL et al. 1992, ISSELBACHER & SCMAILZL 1995). Nach dieser Vorstellung sind die Intima auskleidenden Endothelzellen und möglicherweise auch die darunterliegenden glatten Muskelzellen wiederholten oder kontinuierlichen Schädigungen durch mechanische, chemische, immunologische oder toxische Einflüsse ausgesetzt (HORNBOSTEL et al. 1992, ROSS 1993, FUSTER et al. 1996). In der Folge induzieren die geschädigten Zellen eine spezifische, chronische Entzündungsreaktion mit nachfolgender fibroproliferativer Antwort. Die Dysfunktion des Endothels wird durch die verschiedenen Risikofaktoren hervorgerufen und bedingt die Bildung von Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, P-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1) auf der Oberfläche des Endothels. Diese Adhäsionsmoleküle sind in der Lage, zirkulierende Monozyten und T-Lymphozyten zu binden (ROSS 1993, FUSTER et al. 1996).

1.3.5 Klassifikation der Arteriosklerose

Die Klassifikation der Arteriosklerose wurde 1958 von der World Health Organisation Technical Report Series zusammengefasst:

- „fatty streak“ (erste sichtbare, oberflächliche Flecken)
- „fibröse Plaque“ (umschriebene, erhabene feste und grau-weiße Intima-verdickung)
- „Atherom“ (atherosklerotische Plaque mit prädominanter „fettiger“ Erweichung)
- „komplizierte Läsion“ (Läsion mit zusätzlichen Veränderungen wie Blutung, Thrombose, Ulzeration und Verkalkung)

Die American Heart Association hat 1994 eine neue differenziertere Terminologie eingeführt, die sich nicht hauptsächlich auf makroskopische Kriterien bezieht (s. Tab. 2).

Tab. 2: Klassifikation der Arteriosklerose (American Heart Association)

Läsionstyp	Bezeichnung	Komposition
I	Initiale Läsion	Initiale Lipoproteine und vermehrte Makrophagen
II	„Fatty streak“	Typ I + Makrophagenakkumulation/Intrazelluläre Typ Lipide
III	Präatherom	Typ II + extrazelluläre Lipidpools
IV	Atherom	Typ II+ konfluierende extraz. Lipidpools (Atheromkern) und strukturelle Intimaschäden
V	Fibroatherom	Typ IV + fibröse Kappe + Nekrose
VI	Thrombo-Hämorrhagische Läsion	Typ V + thrombotisches Material und/oder Einblutung und/oder Erosion
VII	Kalzifizierte Läsion	Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus kalzifizierten Arealen besteht
VIII	Fibrotische Läsion	Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus Kollagen besteht

1.3.6 Diagnostik der KHK

Neben einer gründlichen Anamnese, dem Ruhe-, Belastungs- und dem Langzeit-EKG mit St-Streckenanalyse können heute folgende Methoden angewandt werden.

- Herz-Ultraschall:

Der Ultraschallkopf zur Herzuntersuchung kann entweder auf die Brustwand aufgesetzt werden oder er wird über die Speiseröhre bis auf Herzhöhe eingeführt.

- Szintigraphie:

Ein bestimmtes Thallium-Isotop, eine schwach radioaktive Substanz, wird in eine Vene gespritzt, verteilt sich daraufhin im Körper und reichert sich relativ gezielt im Herzmuskel an. Wird nun über dem Herzmuskel die (sehr geringe) Radioaktivität gemessen und graphisch dargestellt, erhält man ein Bild der Durchblutungsverhältnisse.

- PET:

Mit der PET ist es möglich, noch lebensfähiges Gewebe in einem abgestorbenen Muskelbezirk aufzudecken. Ist noch lebensfähiges Gewebe vorhanden, lohnt sich ein Wiedereröffnen verengter Herzkranzgefäße ganz besonders.

- CT:

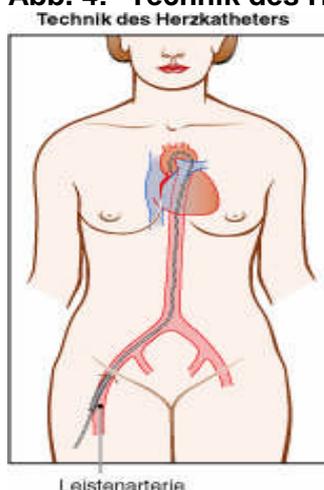
Das CT ist ein Röntgenverfahren, das Schnittbilder des untersuchten Areals liefert. Da sich mit dieser Methode, die sich bei anderen Fragestellungen bereits bestens bewährt hat, noch nicht alle Gefäßabschnitte si-

cher darstellen lassen, befindet sich dieses Verfahren für die Routineanwendung bei koronaren Herzerkrankungen noch in der Entwicklung.

- Koronarangiographie: (1–3 Wanddefekte)

In den 60er Jahren wurde durch die Einführung der selektiven Koronarangiographie eine Beurteilung der morphologischen Manifestationen der KHK in vivo ermöglicht (SONES 1968). Dieses Verfahren stellt den Goldstandard der Herzerkrankung dar. Die Koronarangiographie bietet die Möglichkeit, die Herzkranzgefäße zu röntgen und so verengte Stellen direkt zu erkennen. Hierzu wird ein Kontrastmittel verwendet, das direkt in die Herzkranzgefäße gespritzt wird. Dazu wird ein sehr dünner Schlauch (Katheter) rückwärts über die Leisten-, seltener auch Armarterie bis zur Abzweigung der rechten oder linken Herzkranzarterie aus der Hauptschlagader eingeführt (s. Abb. 4). Nur während des Einspritzens des Kontrastmittels stellt sich das Gefäß dar. Die Gefäßwand ist nicht sichtbar. Frühe Veränderungen können nicht erkannt werden, da das Gefäß erst ab einer Gefäßveränderung von mehr als 40 Prozent eine Einengung aufweist, das heißt, geringe Veränderungen im Röntgenbild bedeuten bereits fortgeschrittene Stadien der koronaren Herzerkrankung mit ausgedehnten Gefäßwandveränderungen. Der Führungsdraht und über ihn der Katheter wird von der Leiste aus vorgeschoben, passiert die Bauchschlagader und gelangt über die Aorta schließlich ins Herz.

Abb. 4: Technik des Herzkatheters



1.3.7 Therapie der KHK

Die Therapie der KHK fußt auf drei Säulen: medikamentöse Behandlung, operative Verfahren und die Ausschaltung von Risikofaktoren.

1.3.7.1 Medikamentöse Therapie:

Nitrate, Calciumkanalblocker und Betablocker erweitern die Herzkranzgefäße und/oder verringern den Sauerstoffbedarf des Herzens. Sie werden einzeln oder in Kombination eingesetzt. Zusätzlich gibt man niedrig dosiert Acetylsalicylsäure, um der Entstehung von Blutgerinnseln vorzubeugen.

1.3.7.2 Operative Verfahren:

Es ist möglich, mit einem Herzkatheter in die Herzkranzgefäße vorzudringen, um dort die Engstelle(n) mittels eines Ballons an der Katheterspitze aufzudehnen. Eine solche Ballondilatation hat eine hohe Erfolgsrate bei relativ geringer Komplikationsrate. Leider verengen sich bis zu 40 % der so aufgedehnten Gefäße binnen sechs Monaten wieder. Wenn das Primärresultat unzureichend oder eine Dissektion vorliegt, ist durch Implantation eines Stents eine Verbesserung des Therapieergebnisses bei Verminderung der Restenoserate möglich. Im Rahmen einer viel aufwendigeren Bypass-Operation werden Gefäßstücke (meist aus einer Beinvene) an die Herzkranzgefäße genäht, um die Engstelle zu umgehen. Je nach Operationsverfahren muss mit einem Verschluss von etwa 10 % bis 50 % der Bypässe innerhalb von zehn Jahren gerechnet werden.

Ballondilatation

Bis vor gut 30 Jahren stand neben der medikamentös-konservativen Therapie nur die aortokoronare Bypass-Operation zur Behandlung der KHK zur Verfügung. Dieser belastende Eingriff ist mit einer Letalität von 1–4 % verbunden. Seit 20 Jahren (MANNEBACH et al. 2002) gibt es jedoch die Möglichkeit, koronare Engstellen kathetertechnisch-interventionell zu erweitern. Dieses Verfahren wird „perkutane, transluminale Koronarangioplastie“ (= Ballondilatation = PTCA) genannt und wurde von Grüntzig im Jahre 1979 erstmals durchgeführt (HÖLSCHER 1992). Das Prinzip dieses Eingriffs ist die Aufdehnung der Gefäßengstelle mittels eines Ballons. Bei der Ballonaufdehnung kommt es neben dem Einreißen

des arteriosklerotischen Plaques zu einer Dehnung der Gefäßwand, die Media und Adventitia umfasst, und zur Kompression von arteriothrombotischem Material (MANNEBACH et al. 2002).

Stentimplantation

Gekennzeichnet ist die PTCA durch das Auftreten akuter Gefäßverschlüsse in 4,4–8,3 % der Läsionen sowie eine Restenosierungsrate von 25–40 % der behandelten Läsionen (WONG et al. 1995). Diesen Komplikationen wollten bereits 1964 Dotter und Judkins mit einem Konzept einer mechanischen Stützung der Gefäßwandung durch Implantation intravaskulärer Stents nach peripherer Gefäßangioplastie entgegenreten (CALIFF et al. 1991). Dieses Konzept der Stentimplantation wurde an menschlichen Koronararterien erstmals 1986 von Sigwart realisiert (GAXIOLA et al. 1997). Eine Verringerung der Restenoserate nach PTCA war und ist heute noch die primäre Zielsetzung der Stentimplantation (HAUDE et al. 1991). Die Indikation zur Stentimplantation erweiterte sich sehr bald auf akute oder drohende Gefäßverschlüsse (BATH et al. 1996). Nachgewiesen werden konnte eine signifikant niedrigere Restenoserate nach Stenttherapie verglichen mit Ballonangioplastie in zwei großen randomisierten Multicenter-Studien (STRESS-Studie und BENESTENT-Studie) (ALONSO et al. 1997).

Bypass-Operation

Obgleich eine heute durchgeführte koronare Bypass-Operation die Nutzung arterieller Gefäße bevorzugen sollte, wird meist zusätzlich Venenmaterial als Bypassgefäß genutzt. Atherosklerotische Degeneration und Thrombosen verursachen innerhalb von zehn Jahren nach der Bypass-Operation bei mehr als 50 % dieser Bypassgefäße eine Schädigung und führen zusammen mit progressiven koronaren Erkrankungen zu Stenosierung oder Verschluss der Bypassgefäße. Letzteres führt zu wiederauftretender Angina bei den Patienten. Die erhöhten Risiken sind Folge von Embolisationen in den degenerierten Venenbypässen. Die Folge von Embolisationen innerhalb des Venenbypasses sind verschlechterte myokardiale Perfusion und Infarkte. Weiter bestehen bei Venenbypässen im Vergleich zu nativen Gefäßen eine erhöhte Restenosegefahr am Stenoseort und ein erhöhtes Risiko von Zielgefäßversagen (KOHRSROW 2008).

Ausschaltung von Risikofaktoren

Dies ist eine gemeinsame Aufgabe von Arzt und Patient. Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Begünstigende Faktoren sind fettreiche Ernährung, Übergewicht und Stress.

1.4 Mechanismen zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen

Falls zwischen der Parodontitis und koronaren Herzerkrankung ein Zusammenhang besteht, und die Parodontitis einen Risikofaktor für diese Erkrankung darstellt, muss es Wege geben, wie diese orale Infektion des Zahnhalteapparates systemische Erkrankungen beeinflussen kann.

In einem seiner Artikel mutmaßt PAGE (1998), dass die Parodontitis die Empfindlichkeit des Wirtes gegenüber systemischen Erkrankungen auf drei Wegen beeinflusst:

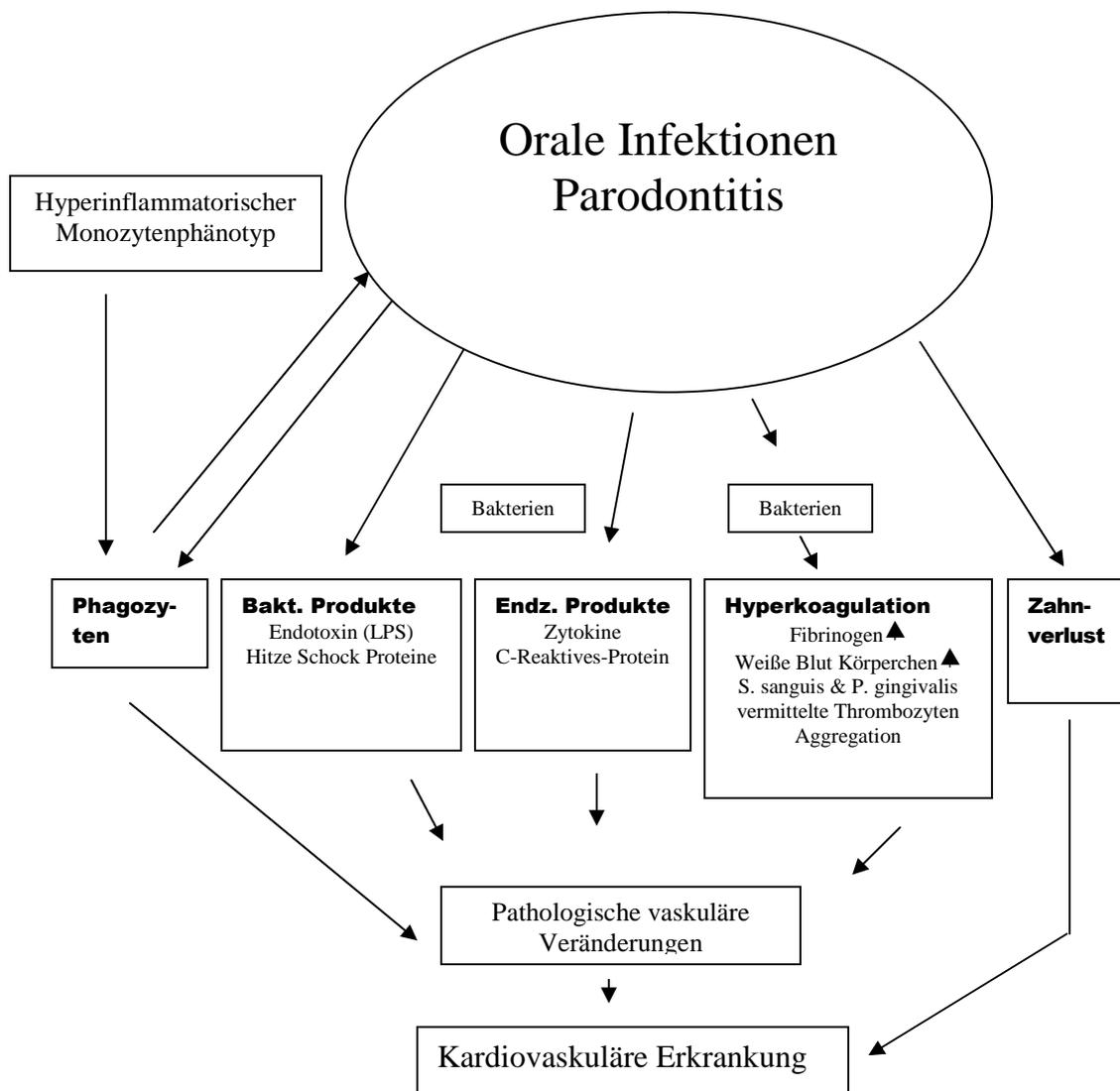
- über gemeinsame Risikofaktoren
- über den subgingivalen Biofilm, der als Reservoir für gramnegative Bakterien fungiert
- über das Parodontium, das als Reservoir für Entzündungsmediatoren fungiert.

Als gemeinsame Risikofaktoren konnten unter anderem Rauchen, Stress sowie zunehmendes Alter identifiziert werden (PAGE 1998).

Es ist wahrscheinlich, dass parodontale Erkrankungen beim Patienten eine Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen schaffen können, da zahlreiche gramnegative Bakterienarten sowie leicht nachweisbare proinflammatorische Zytokine involviert sind und diese mit schweren Immun- und Entzündungsinfiltraten, hohen Plasmafibrinogenwerten und erhöhten Leukozytenzahlen einhergehen (KINANE 1998).

Es sind verschiedene Mechanismen denkbar, nach denen Parodontalerkrankungen durch die direkte oder indirekte Wirkung oraler Bakterien den Weg für kardiovaskuläre Erkrankungen bereiten können (s. Abb. 5).

Abb. 5: Mechanismen der Wirkung oraler Bakterien auf das Herz



Als Infektion ist die Parodontitis in der Lage, die Leber zur Produktion von C-reaktivem Protein (CRP; Entzündungsparameter) anzuregen. Dieses bildet wiederum Ablagerungen an verletzten Blutgefäßen.

Indem CRP sich an beschädigten Zellen anlagert und Komplement bindet, werden Phagozyten aktiviert. Diese Zellen setzen Stickoxid frei und tragen somit zur Bildung von Atheromen bei (GENCO 1998). EBERSOLE et al. (1997) fanden heraus, dass Patienten mit einer adulten Parodontitis höhere CRP- und Hap-

toglobinwerte aufwiesen als Personen mit gesundem Zahnhalteapparat. Sowohl der CRP-Wert als auch der Haptoglobinspiegel sinken nach einer Parodontitis-Behandlung beträchtlich.

Des Weiteren zeigt sich eine ungewöhnlich starke Reaktion des Patienten auf eine bestimmte mikrobielle Besiedlung oder auf LPS, die sich in der Freisetzung großer Mengen an proinflammatorischen Mediatorsubstanzen wie PGE₂, TNF-alpha und IL-1beta äußert (HERNICHEL et al. 1994). Diese Mediatoren werden mit interindividuellen Unterschieden im T-Zell-Repertoire und der sekretorischen Kapazität von Monozyten in Verbindung gebracht. Typisch ist, dass periphere Monozyten bei Patienten mit hyperinflammatorischen Monozytenphänotyp drei- bis zehnmal mehr dieser Mediatorensubstanzen als Reaktion auf LPS absondern als Patienten, die einen normalen Monozytenphänotyp aufweisen (HERNICHEL et al. 1994).

Verschiedene Forscher haben darauf hingewiesen, dass Gene, welche die Immunantwort der T-Zellen und Monozyten und die Wirtsreaktion auf bestimmte Mikroben regulieren, die inflammatorische Reaktion direkt auslösen und anpassen können. Patienten mit bestimmten Parodontalerkrankungen wie beispielsweise der aggressiven Parodontitis besitzen einen hyperinflammatorischen Phänotyp (HERNICHEL et al. 1994, SHAPIRA et al. 1994).

Aus einigen Studien geht hervor, dass ein spezifisches Hitzeschockprotein, HSP65, das Bindeglied zwischen kardiovaskulären Risiken und Wirtsreaktion darstellt (XU et al. 1992, XU et al. 1993a und b). Hitzeschockproteine sind wichtig, um die Zellfunktion aufrechtzuerhalten und spielen möglicherweise auch als Virulenzfaktoren zahlreicher Bakterienarten eine Rolle (YOUNG et al. 1989). Mithilfe von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Immunisierung von Kaninchen mit bakteriellem Hsp65 atherosklerotische Läsionen hervorruft (XU et al. 1993 a). Eine darauf folgende Studie bestätigte diesen Zusammenhang zwischen der Menge an Hsp65-Antikörpern im Serum und dem Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen (XU et al. 1993 b). Aus diesen Studien entwickelte sich die Theorie, dass bakterielle Infektionen die Wirtsreaktion auf Hsp65, ein sehr wichtiges immundominantes Antigen zahlreicher Bakterienarten, stimulieren. Man nimmt an, dass die Interaktion zwischen exprimiertem Hsp65 und der Immunantwort, die durch die bakterielle Infektionen ausgelöst

wird, verantwortlich für die Entstehung erster arteriosklerotischer Läsionen ist (XU et al. 1993 a). So gibt es Hinweise, dass chronische Oralinfektionen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko große Mengen an HSP65 freisetzen (LOESCHE et al. 1998).

Wenn dann Antikörper, die gegen bakterielle Hitzeschockproteine gerichtet sind mit exprimierten, körpereigenen Hitzeschockproteinen kreuzreagieren, vor allem, wenn diese an den Wänden der Blutgefäße zu finden sind, dann können orale Bakterienarten als Bindeglied zwischen oralen Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen fungieren (LOESCHE et al. 1998).

Außerdem wurden bei Patienten mit schweren Parodontalerkrankungen in 42 % der untersuchten Atherome parodontale Krankheitserreger gefunden (HARASZTHY et al. 1998).

In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich *P. gingivalis* aktiv an Herzendothelzellen von Rinderföten, bovinen Aortenendothelzellen und humanen Endothelzellen der Umbilikalvenen anlagert und in diese eindringen kann (DEPHANDE et al. 1998). 1999 wurden proteolytische Enzyme untersucht, die in großen Mengen von *P. gingivalis* freigesetzt werden (POTEMPA et al. 1999). Wenn diese in den Blutkreislauf gelangen, können sie den Blutgerinnungsfaktor X, Prothrombin sowie das Protein C aktivieren, wodurch die Thromboseneigung schließlich durch die Freisetzung von Thrombin, die darauf folgende Thrombozytenaggregation, die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und die Bildung intravaskulärer Blutgerinnsel gefördert wird.

So gibt es den Hinweis darauf, dass orale Bakterien wie *P. gingivalis* und *Streptococcus sanguis* die Verklumpung von Thrombozyten bewirken. Dies hätte wiederum eine Thrombusbildung zur Folge (HERZBERG et al. 1996). Wird Kaninchen intravenös *S. sanguis* injiziert, treten eine Reihe von herzattackenähnlichen Symptomen auf. Es wird vermutet, dass sich Antikörper gegen parodontale Organismen im Herzen sammeln und dort eine Komplementaktivierung und somit eine Reihe von Ereignissen auslösen, die zu Herzerkrankungen führt. Des Weiteren wird ein Mechanismus in Betracht gezogen, der die Möglichkeit beschreibt, dass ein Zusammenhang zwischen bakteriellen und inflammatorischen Produkten besteht, die bei der Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen entstehen. LPS aus parodontalen Organismen, die als Folge einer Bakteriämie oder einer bakteriellen Invasion ins Serum gelangen, können einen

direkten Einfluss auf die Endothelien haben, so dass Atherosklerose begünstigt wird (PESONEN et al. 1981).

Sie können außerdem eine vermehrte Ausschüttung inflammatorischer Zellen in die größeren Blutgefäße auslösen sowie eine Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur, die fettige Degeneration der Gefäße, die intravaskuläre Koagulation und die Thrombozytenfunktion stimulieren. Diese Veränderungen gehen auf den Einfluss verschiedener biologischer Mediatoren, wie z.B. PGs, IIs, und TNF-alpha, auf das vaskuläre Epithel und die glatte Muskulatur zurück (BECK et al. 1996).

Erhöhte Fibrinogen- und Leukozytenwerte, wie sie bei Parodontitis-Patienten festgestellt wurden, können ein Sekundäreffekt der oben beschriebenen Mechanismen oder eine grundlegende Besonderheit jener sein, die zur Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen führen (KWEIDER 1993).

Schließlich verursachen orale Infektionen auch Zahnausfall. Es hat sich gezeigt, dass zahnlose Personen mit und ohne Prothese und Personen mit fehlenden Zähnen ihre Essgewohnheiten ändern (NEILL et al. 1970, WAYLER et al. 1982, CHAUNCEY et al. 1984, CHEN et al. 1984, VAN DER BILT et al. 1993). Sie verzichten dabei häufig auf nährstoffreiche Lebensmittel, die ihnen Probleme beim Kauen bereiten, und greifen stattdessen zu kalorienreichen, stark fetthaltigen Nahrungsmitteln. Und eben eine solche fetthaltige Nahrung ist ein anerkannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (WILLET 1990).

1.5 Übersicht bisheriger Untersuchungen

Mit unterschiedlichen Studiendesigns wurde dem vermuteten Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis nachgegangen. Neben histopathologisch immunologischen Untersuchungen, In-vitro-Laboruntersuchungen und Tierexperimenten waren es v. a. epidemiologische Studien, mit denen man die Vermutung auf ein wissenschaftliches Fundament stellen wollte.

Im Folgenden soll eine Übersicht über einige dieser bisher veröffentlichten Arbeiten gegeben werden.

Histopathologisch-immunologische Untersuchungen:

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurde von einigen Autoren eine mögliche Beziehung zwischen Infektionen und atherosklerotischen Läsionen aufgezeigt (WIESNER et al. 1906, FROTHINGHAM et al. 1911, OPHÜLS et al. 1921).

Ende der 80er Jahre wurde erstmals auf der Basis auffälliger serologischer Befunde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen akutem Myokardinfarkt bzw. chronischen koronaren Herzerkrankungen und chronischen Infektionen mit Chlamydien aufmerksam gemacht (SAIKKU et al. 1988).

Kurz darauf konnten *C. pneumonia*, *H. pylori*, Herpesviren und andere Mikroorganismen in atheromatöser Plaque mit histologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden (SHOR et al. 1992, MAASS et al. 1998, ESPOSITO et al. 1999, CHIU et al. 1999, HARASZTHY et al. 2000).

HARASZTHY et al. (1998) konnten mithilfe der PCR-Methode die DNA von oralen Mikroorganismen in 27 Atheromas nachweisen. Die nachgewiesenen Bakterien waren *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6/27, 22 %), *Porphyromonas gingivalis* (6/27, 22 %) und *Prevotella intermedia* (7/27, 26 %).

Anhand immunhistochemischen und In-situ-Hybridisierungsverfahren konnten CHIU et al. (2000) *Porphyromonas gingivalis* in arteriosklerotischer Plaque nachweisen.

CHOI et al. (2002) isolierten Hitze-Schock-Proteine von *P. gingivalis* in arteriosklerotischer Plaque von Probanden mit Arteriosklerose.

Über eine DNA-Nachweismethode konnten TAYLOR-ROBINSON et al. (2002) mehrere Entzündungs-Mediatoren aus großen arteriosklerotisch veränderten Arterien isolieren. Unter diesen waren *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Prevotella intermedia*.

2003 wurde in einer Studie von PUSSINEN et al. (2003) nachgewiesen, dass hohe Konzentrationen an Antikörpern gegen *P. gingivalis* ein zwei- bis dreimal höheres Risiko für KHK ergeben.

In-vitro-Untersuchungen:

DESHPANDE et al. (1998) konnten aufzeigen, dass Fimbrien enthaltene Teile von *P. gingivalis* aktiv in kultivierte endotheliale Zellen, die aus Ochsenherzen, Ochsenarteria und menschlichen Umbilicalvenen isoliert wurden, eindringen können.

DORN et al. (1999) demonstrierten, indem sie Kulturen von menschlichen Koronararterien-Endothel sowie Muskelzellen benutzten, dass beide Zelltypen der Vaskularwand von einigen oralen Mikroorganismen infiltriert wurden.

Epidemiologische Studien:

Epidemiologische Studien, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis erkennen lassen, enthalten cross-sectional, Fall-Kontroll- und prospektive Studien (s. Tab. 3–6).

Vielleicht eine der ersten Studien, die einen Zusammenhang vermuten lassen, wurde 1965 von MACKENZIE und MILLARD (1965) erstellt. Sie untersuchten die Beziehung von Diabetes und dem Verlust des alveolären Stützknorpels. 54 Patienten mit Arteriosklerose, aber ohne Diabetes, waren mit einbezogen, und es zeigte sich, dass 64 % dieser Gruppe einen Verlust des alveolären Stützknorpels aufwiesen, deutlich mehr als die gesunde Kontrollgruppe.

Eine von MATTILA et al. (1989) durchgeführte Studie ergab, dass der Zustand der Zähne bei Patienten mit akutem Myokard-Infarkt schlechter war als bei der Kontrollgruppe (OR = 1,3). Diese Beziehung hielt einer Miteinbeziehung der Risikofaktoren Alter, sozialer Status, Rauchen, Serum-Lipid-Konzentration und Diabetes stand.

SYRJÄNEN et al. (1989) untersuchten Patienten, die einen ischämischen zerebralen Infarkt erlitten hatten in Bezug auf ihre Zahngesundheit. In dieser Studie zeigte sich, dass bei Männern die Zahngesundheit schlechter war als in der Kontrollgruppe.

1990 brachten SYRJÄNEN et al. (1990) auf der Basis dieser beiden Fall-Kontroll-Studien (MATTILA et al 1989, SYRJÄNEN et al. 1989) orale Infektionen und insbesondere die chronische Parodontitis als potenziellen Risikofaktor ins Spiel.

Eine von MATTILA (1993) angefertigte Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Koronarstenosen und dem röntgenologisch erfassten Zustand des alveolären Stützknorpels. Es ergab sich eine OR = 1,4, bekannte Risikofaktoren wurden mit einbezogen.

DE STEFANO et al. (1993) gaben in ihrer Studie an, dass von 9.760 untersuchten Patienten diejenigen mit progressiver Parodontitis gegenüber Personen mit chronischer Parodontitis ein um 25 % erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen

kungen hatten. Bei Männern unter 50 Jahren stellte die Parodontitis ein relatives Risiko von 1,22 dar, koronare Herzerkrankungen zu entwickeln.

PAUNIO et al. (1993) benutzten in einer „Cross-sectional“-Studie die Daten von 1.384 Menschen im Alter von 45–64 Jahren. Die Daten wiesen einen schwachen Zusammenhang zwischen KHK und fehlenden Zähnen auf.

Eine weitere Studie von MATTILA et al. (1995) konnte eine schwache Verbindung zwischen KHK und parodontalen Läsionen vermuten lassen. Die Daten von insgesamt 214 Patienten wurden über eine Dauer von im Durchschnitt 7,2 Jahren gesammelt. Mit einbezogen wurden die Daten aus einer früheren Fall-Kontroll-Studie (MATTILA et al. 1989). Bei dieser prospektiven Kohorten-Studie ergab sich ein um 21 % (CI 1,08–1,36) gesteigertes Risiko, eine KHK zu entwickeln, bei Individuen mit parodontalen Erkrankungen als bei denen ohne.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie De Stefano in seiner Studie (DE STEFANO et al. 1993) kamen BECK et al. (1996). Die über 18 Jahre gesammelten Daten von 1.147 Menschen wurden in dieser prospektiven Studie analysiert. Diese Studie zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Taschentiefe und Knochenverlust in Bezug auf KHK, wobei sich ein relatives Risiko von 1,49 (CI 1,07–2,15) ergab.

GENCO et al. (1997) stellten fest, dass das Alveolarknochenniveau in Verbindung mit KHK steht. Bei Personen unter 60 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeitsrate für den Einfluss des Knochenniveaus auf koronare Herzerkrankung 2,68, wobei Einflüsse durch das Geschlecht und die Dauer der Diabeteserkrankung berücksichtigt wurden.

DESVARIEUX et al. (2003) untersuchte den Zusammenhang zwischen Zahnverlust und Parodontitis mit subklinisch kardiovaskulärer Erkrankung. Es zeigte sich in dieser Studie, dass mit zunehmendem Zahnverlust eine Zunahme der Parodontitis einherging sowie eine Zunahme der arteriellen Plaque.

Neben diesen Studien, die einen möglichen Zusammenhang eher stützen, gibt es auch einige, die dies nicht tun.

JOSHIPURA et al. (1996) fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen schlechter Mundgesundheit und erhöhtem Myokardinfarkt-Risiko. Bei dieser sich über einen Zeitraum von sechs Jahren erstreckenden Longitudinal-Studie ergab sich ein relatives Risiko von nur 1,04 (CI 0,86–1,25).

MATILLA et al. (2000) konnten in dieser Fall-Kontroll-Studie mit 138 Patienten (85 mit nachgewiesener KHK und 53 als Kontrollgruppe) keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen. HUJOEL et al. (2000) untersuchten mit dieser Longitudinal-Studie den Zusammenhang zwischen KHK und parodontalen Erkrankungen, ohne einen signifikanten Nachweis zu erhalten. Sie beobachteten eine nicht signifikante Erhöhung des Risikos (14 %) bei KHK-Patienten mit Parodontitis (RR 1,14, CI 0,96–1,36).

In einer weiteren Studie von HUJOEL et al. (2001) wurde keinerlei Reduktion des Risikos koronarer Herzerkrankungen nach Extraktion aller Zähne gefunden.

HOWELL et al. (2001) konnten ebenfalls von keinem signifikanten Zusammenhang berichten. Bei dieser sich über 12,5 Jahre erstreckenden Studie betrug das relative Risiko RR 1,20 (CI 0,76–1,89). Weitere Studie von HUJOEL et al. (2002a und b) sowie von LAVELLE (2002) konnten des Weiteren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und der Erkrankung des Zahnhalteapparates finden.

Tab. 3: Fall-Kontroll-Studien (KHK/Parodontitis)

Anzahl der Patienten u. Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar (Lavelle 202)
Matilla et al. 1989 100 Patienten < 50 Jahren mit MI 102 Patienten < 50 J. ohne MI als Kontrollgruppe		
1. Reihe: 40 Patienten mit MI 41 Patienten ohne MI 2. Reihe: 44 Männer u. 16 Frauen mit MI 44 Männer u. 17 Frauen ohne MI	signifikanter Unterschied (p < 0,001) signifikanter Unterschied (p < 0,001)	Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Mundinfektionen und MI wird eingeschränkt von der unbewiesenen Zuverlässigkeit des „total dental index“ und des „total pantomographik index“ zur Bestimmung der Mundgesundheit
Matilla et al. 2000 85 Patienten mit KHK und 46 Patienten ohne KHK als Kontrollgruppe	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen KHK der Mundgesundheit	Die Ergebnisse waren evtl. wegen des höheren Alters im Vergleich zu früheren Studien beeinträchtigt
Loesche et al. 1998 320 Veteranen > 60 Jahren	Mundgesundheit war stärker mit KHK assoziiert, als Rauchen, der body mass index und der Cholesterinspiegel	In dieser Studie waren keine Kontrollen mit einbezogen
Emingil et al. 2000 60 Patienten mit akuten MI und 60 mit chronischer KHK	Parodontale Erkrankungen sind vielleicht verknüpft mit akutem MI	In dieser Studie waren keine Kontrollen mit einbezogen
Grau et al. 1997 66 Patienten mit Infarkt 60 Patienten als Kontrollgruppe	Parodontale Erkrankungen waren bei den Infarkt-Patienten stärker ausgeprägt	Unkonventionelle und unbesätigte Beurteilung des parodontalen Status

MI = Myokard Infarkt, CPITN = Community Periodontal Index of Treatment Need

Tab. 4: Retrospektive Studien (KHK/Parodontitis)

Anzahl der Patienten u. Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar (Lavelle 202)
Morrison et al. 1999 Retrospektive Studie 10.368 Personen ohne KHK (nach eigenen Angaben) und 11.251 mit cerebrovasculären Erkrankungen aus der Nutrition Canada Survey von 1970-1972	signifikanter Zusammenhang zwischen parodontalen und cardiovaskulären Erkrankungen	Der cross-sectional-Studiendesigncharakter behindert die Aussagekraft der Ergebnisse.

Tab. 5: Prospektive Studien (KHK/Parodontitis)

Anzahl der Patienten u. Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar (Lavelle 202)
De Stefano et al. 1993 Prospektive Kohorten Studie 9.769 Erwachsene aus der NHANES I, die für im Schnitt 14 Jahre beobachtet wurden (der Russell's periodontal index wurde zur Beurteilung der parodontalen Gesundheit herangezogen)	Schwacher Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK, nur bei > 50 jährigen stärker assoziiert	Ungenauigkeit durch die Anwendung des Russell's periodontal index
Matilla et al. 1995 Prospektive Studie 214 Patienten, die im Schnitt über 7.2 Jahre beobachtet wurden	Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen oralen Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen	Beurteilung des Zusammenhanges zwischen Mundinfektionen und Koronararterienstenosen I wird eingeschränkt von der unbewiesenen Zuverlässigkeit des „total dental index“ u. des „total pantomographik index“ zur Bestimmung der Mundgesundheit
Beck et al. 1996 Prospektive Studie 1.147 Personen zwischen 21–80 Jahren zu Beginn der Studie, die für 18 Jahre beobachtet wurden	Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass parodontale Erkrankungen mit KHK in Zusammenhang stehen	
Joshi-pura et al. 1996 Prospektive Befragungs-Studie 44.119 Teilnehmer der Health Professionals Folge-Studie , die über sechs Jahre kontinuierlich via Post kontaktiert wurden und eigene Angaben machten	Kein Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK	Ungenauigkeit durch die eigenständig gemachten Angaben
Genco et al. 1997 Prospektive Studie 1.372 amerikanische Ureinwohner mit bekanntem hohem Risiko für Diabetes, untersucht für zehn Jahre	Alveolärer Knochenlevel zeigte einen Zusammenhang mit KHK bei Personen < 60 Jahren	
Christen et al. 1998 Prospektive Studie 22.037 Physiker 40–84 Jahre alt aus der US Physicians' Health Study, die für 12,3 Jahre beobachtet wurden	Parodontale Erkrankungen konnte nicht als ein unabhängiger Faktor für KHK nachgewiesen werden	
Hujoel et al. 2000 Prospektive Kohorten Studie 8.032 Personen aus NHANES I Folge-Studie, Beobachtung für im Schnitt 17 Jahre	Die Eliminierung chronischer Zahninfektionen führte zu keiner Reduktion des KHK Risikos	Kein überprüfter Beweis, dass zahnärztliche Therapiemaßnahmen das KHK Risiko senken, im Vergleich zu unbehandelten
Howell et al. 2001 Prospektive Studie 22.071 amerikanische Physiker, die im Schnitt für 14 Jahre beobachtet wurden	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen eigenständig angegebenen parodontale Erkrankungen	Fehlende Präzision bei eigenständiger Beurteilung von parodontalen Erkrankungen

Tab. 6: „Cross-sectional“-Studien (KHK/Parodontitis)

Anzahl der Patienten u. Charakteristika	Ergebnisse	Kommentar (Lavelle 2002)
Paunio et al. 1993 Aufzeichnungen von Versicherungsunternehmen von 1.384 Personen, 45–64 Jahre alt	Schwacher Zusammenhang zw. fehlenden Zähnen und ischämischen Herzerkrankungen	Unklare Aussagekraft von fehlenden Zähnen über die Mundgesundheit
Mattila et al. 1993 88 Patienten wurden mittels koronar Angiographie untersucht	Statistischer Zusammenhang zwischen der Stärke von Koronarstenosen und der radiologisch beurteilten Stärke von parodontalen Schäden	Beurteilung des Zusammenhanges zwischen Mundinfektionen und Koronararterienstenosen I wird eingeschränkt von der unbewiesenen Zuverlässigkeit des „total dental index“ u. des „total pantomographik index“ zur Bestimmung der Mundgesundheit
Arbes et al. 1999 5.564 Personen > 40 Jahre aus NHANES III	Signifikante Beziehung zwischen klinisch beurteiltem Attachmentverlustes und selbst berichteten MI	Der Cross-sectional-Studiendesigncharakter behindert die Aussagekraft der Ergebnisse
Slade et al. 2000 12.949 Personen > 18 Jahren, die einer parodontalen Untersuchung unterzogen wurden und 1.817 zahnlose Personen (aus NHANES III)	Zahnlosigkeit und parodontale Erkrankungen zeigen einen Zusammenhang mit der systemischen Entzündungsreaktion	Der Cross-sectional-Studiendesigncharakter behindert die Aussagekraft der Ergebnisse

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey, MI = Myokard-Infarkt

1.6 Vorerkrankungen

1.6.1 Myokardinfarkt

1.6.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

In den USA erleiden pro Jahr ca. 1,1 Millionen Menschen einen Myokardinfarkt mit einer Letalität von 30 % innerhalb der ersten Stunden. Die Krankenhausletalität liegt dabei noch bei 1:25 (HEROLD 2001). In Deutschland beträgt die Infarktsterblichkeit nach Daten des MONICA Projektes annähernd 50 % (LÖWEL & ENGELS 1999).

Zu einem Myokardinfarkt kommt es, wenn Myokardareale nicht ausreichend mit Blut und somit mit Sauerstoff versorgt werden. Ursächlich für einen Infarkt ist zumeist eine bereits bestehende koronare Herzerkrankung. Kommt es zur Ruptur eines atheromatösen Koronarplaques, folgt eine thromboembolische Okklusion des weiter distal gelegen Abschnittes der betroffenen Koronararterie.

Zur Entstehung einer Arteriosklerose spielen unbeeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren eine wesentliche Rolle. Nicht beeinflussbar sind z.B. die familiäre Disposition, das Alter und das Geschlecht.

Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom und der Zigarettenkonsum hingegen zählen zu den beeinflussbaren Risiken. Das Wissen um die Risikofaktoren ist vor allem für die Sekundärprävention eines Myokardinfarktes von entscheidender Bedeutung. Unter einem akuten Infarkt versteht man einen Verschluss der Koronararterie, ohne dass das dahinter liegende Gewebe abgestorben ist.

1.6.1.2 Symptome

Die ersten Symptome eines Myokardinfarktes sind vor allem intensive, lang anhaltende präkordiale Schmerzen, die durch Nitroglyzerin nicht zu beeinflussen sind. Oft kommt es zu einer Ausstrahlung der Schmerzen in den linken Arm, die linke Schulter, den Unterkiefer oder in die Rücken- oder Oberbauchgegend.

Zudem klagen die Patienten gelegentlich über unspezifische Begleitsymptome wie Unruhe, Angst, Schwitzen, Schwächegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Bei älteren Patienten ist auch häufig ein Verwirrungszustand aufgrund zerebraler Minderperfusion zu beobachten. Komplizierend können auch Herzrhythmusstörungen und Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, wie z.B. Dyspnoe, feuchte Rasselgeräusche und evtl. auch ein Lungenödem hinzukommen.

1.6.1.3 Diagnose

Zu den Diagnoseverfahren eines akuten Myokardinfarktes gehören vor allem das Elektrokardiogramm (EKG), die klinische Symptomatik und spezifische Laborparameter. Im EKG zeigt sich bei einem STEMI (ST elevated myocardial infarction) in den Anfangsstadien eine ST-Strecken-Hebung. Im chronischen Stadium zeigt sich dann eine Normalisierung der ST-Strecke und ein R-Verlust mit Ausbildung von pathologischen Q-Zacken. Bei den Laborwerten unterscheidet man einmal das Myoglobin, ein sehr früher, aber unspezifischer Marker für den Myokardinfarkt. Mit dem Troponin T und I stehen noch zwei weitere Laborparameter zur Diagnose des Myokardinfarktes zur Verfügung. Sie sind frühe

(schon nach drei Stunden nachweisbar, bis zu zehn Tage nach dem Infarkt) und spezifische Marker und werden daher routinemäßig bei Verdacht auf einen Infarkt bestimmt. Ein weiteres Enzym, das in der Infarktdiagnose eine nicht unwesentliche Rolle spielt, ist die Creatinkinase (CK). Für die Diagnostik entscheidend ist hierbei die Differenzierung der beiden Untereinheiten, aus denen die CK zusammengesetzt ist. Die Untereinheiten werden mit M (muscle, Muskel) und B (brain, Gehirn) bezeichnet. So unterscheidet man die CK-BB (Hauptlokalisierung: Hirngewebe), die CK-MB (Hauptlokalisierung: Herzmuskelgewebe, typisch: Anstieg nach einem Myokardinfarkt) und die CK-MM (Hauptlokalisierung: Muskelgewebe). Neben der CK-MB und der Gesamt-CK bestimmt man zudem die Laktatdehydrogenase (LDH). Auch hier kann man fünf Isoenzyme unterscheiden, von denen vor allem die Isoenzyme LDH 1 und LDH 2 relativ spezifisch für einen Herzinfarkt sind. Neben den bereits genannten Laborparametern scheint auch Zink eine wichtige diagnostische Rolle zu spielen. So zeigte sich, dass bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt die Zink-Serumspiegel bis zum zweiten Tag nach dem Ereignis signifikant abfallen. Weitere drei bis acht Tage später kam es zu einer Normalisierung der Zinkwerte. Weitere Untersuchungen belegten eine signifikante Korrelation zwischen den Zink und LDH-Werten. Auch LEKAKIS et al. (1980) konnten einen signifikanten Zinkabfall am zweiten und dritten Tag nach Infarkt nachweisen. Es ergab sich eine lineare Korrelation zwischen den Zinkwerten und den Herzenzymen im Serum der Patienten. Dieselbe Beobachtung machten ARNEAUD et al. (1994).

1.6.1.4 Therapie

Neben einer schnellen und sicheren Diagnostik ist für den weiteren Verlauf des Myokardinfarktes die sofortige Therapie entscheidend. In der Prähospitalphase sollte der Patient stabilisiert werden, um Komplikationen zu vermeiden und um einen sicheren Transport in ein Krankenhaus zu gewährleisten.

Zu den ersten Maßnahmen zählt die Schmerzlinderung und Sedierung, um eine Befundverschlechterung durch den resultierenden Stress zu vermeiden. Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Ökonomisierung der Herzarbeit, indem man den myokardialen Blutfluss durch Erweiterung der Koronararterien verbessert und so den Sauerstoffbedarf des Myokards senkt. Hierzu wird dem Patienten Nitro-

glycerin intravenös (i. v.) verabreicht. Ebenfalls sollte Sauerstoff über eine Nasensonde zugeführt werden. Es sollte auch eine antithrombotische Therapie mit Heparin und Acetylsalicylsäure (ASS) eingeleitet werden.

Unter Beachtung der Kontraindikationen ist die Gabe von ACE-Hemmern und Beta-Blockern indiziert, die nachweislich die Frühletalität nach einem Infarkt reduzieren und auch vor erneuten kardiovaskulären Ereignissen schützen können.

Der entscheidende therapeutische Schritt ist die Reperfusion des minderperfundierten Myokards durch Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie mittels Thrombolyse oder kathetertechnischen Maßnahmen oder gar die Bypassversorgung als – wenn auch klinisch akut von untergeordneter Bedeutung – chirurgische Therapieoption. Der Zeitraum, in dem sich die meisten Komplikationen entwickeln, sind die ersten 72 Stunden nach einem Myokardinfarkt. In dieser Phase kommt es sehr häufig (95–100 %) zu Herzrhythmusstörungen.

Dazu zählen unter anderem ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, aber auch paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern mit absoluter Tachyarrhythmie.

Neben den Rhythmusstörungen tritt bei ca. 1/3 der Patienten eine akute Linksherzinsuffizienz auf, die als Folge eine Lungenstauung, ein Lungenödem und auch einen kardiogenen Schock haben kann. Zu den Spätkomplikationen nach einem Infarkt zählen vor allem die Herzinsuffizienz, die Ausbildung von Herzwandaneurysmen, arterielle Embolien, Arrhythmien und mechanische Komplikationen wie etwa Muskelsegelabriss, Ventrikel- oder Septumruptur (BRINKMANN 2008).

1.6.2 Myokarditis

1.6.2.1 Allgemein

Die Myokarditis ist definitionsgemäß eine zumeist diffuse Inflammation des Myokards mit assoziierter Nekrose der Kardiomyozyten. Akute Myokarditiden entstehen in erster Linie durch Virusinfektionen, insbesondere solche mit *Coxsackie-Viren* der Gruppe B (CBV 1–5). Im Rahmen der akuten Myokarditis ist eine rechtzeitige, zielgerichtete und adäquate Immunantwort entscheidend, um weiterreichenden Schädigungen des Herzens zu begegnen (MASON et al. 1995).

Gerade bei viralen Myokarditiden kann es bei Abwesenheit einer spezifischen Immunantwort durch intrazellulär replizierende Viren zur Myozytolyse und dadurch bedingt zu massiven Schädigungen des Herzens kommen (CHOW et al. 1992).

Der akuten Phase der viralen Myokarditis schließt sich zudem häufig eine chronische Phase an. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass minimale Residuen des Virus, eine manifeste virale Persistenz oder eine Autoimmunreaktion die Erkrankung chronisch werden lassen.

In einigen Studien zeigte sich, dass oftmals schon die Existenz von intramyokardialen Enteroviren genügt, um eine atriale und ventrikuläre Dilatation zu bewirken. Dabei konnten weder eine messbare Immunantwort noch eine aktive virale Replikation als Ursache nachgewiesen werden (WESSELY et al. 1998).

In weiterführenden Versuchen wurde dann die Protease 2A als Virusbestandteil von Coxsackieviren identifiziert. Diese Protease ist in der Lage, Dystrophin, ein Protein des kardialen Zytoskeletts, in Myozyten direkt zu spalten (BADORFF et al. 1999). Durch die Zerstörung von Dystrophin wird eine pathologische kardiale Dilatation ermöglicht und damit schließlich ein Herzversagen begünstigt. Zusätzlich kann durch geringe oder intermittierende Replikation bei viraler Persistenz eine direkte, chronische Immunantwort gegen infizierte Kardiomyozyten ausgelöst werden (LENZO et al. 2002). Die chronische Phase der Erkrankung stellt sich jedoch meist als Autoimmunerkrankung ohne bedeutende Virusreplikation dar. Dafür charakteristisch ist der Nachweis von spezifischen Auto-Antikörpern gegen verschiedene Herzmuskelproteine (CAFORIO et al. 1992). Dabei wurden bisher u. a. Anti-Sarkolem Abs, Anti-Mitochondriale Abs, Antikörper gegen Artrium-spezifische Alpha-Myosin-Isoformen, Antikörper gegen die schwere Beta-Myosin-Kette, Antikörper gegen den Adenin-Nukleotid-Translokator und Antikörper gegen Beta-1- und Muscarin-Rezeptoren als für die Autoimmun-Myokarditis ausschlaggebend identifiziert. Diese organ- und erkrankungsspezifischen Auto-Antikörper können bei mindestens einem Drittel der Kardiomyopathie-Patienten eindeutig nachgewiesen werden. Darüber hinaus scheint bereits die Existenz solcher Auto-Antikörper bei symptomfreien Angehörigen der Erkrankten ein prädiktiver Marker für die mögliche Entstehung einer zukünftigen dilatativen Kardiomyopathie zu sein (CAFORIO et al. 1994).

1.6.2.2 Diagnostik

Die erste Beschreibung der Myokarditis wurde 1812 gegeben. Damals konnte die Diagnose, – bedingt durch verschiedene diagnostische Unzulänglichkeiten – oftmals jedoch nur anhand einiger klinischer Parameter als Vermutung ausgesprochen werden. Eine sichere Diagnose war nur mit Hilfe der Autopsie zu erbringen. Erst mit der späteren Einführung von Ante-mortem-Verfahren war es möglich die Myokarditis eindeutiger bereits vor der Autopsie zu diagnostizieren. Trotzdem entsprach die Mehrzahl der als Myokarditis diagnostizierten Krankheitsfälle, aufgrund ihres polyformen Erscheinungsbildes, nicht genau den pathologisch beschriebenen Abläufen der Krankheit. Während früher von einer Erkrankungsinzidenz von 1 % ausgegangen wurde, zeigen neuere Studien, dass bis zu 20 % der unerwarteten Todesfälle bei den unter 40-Jährigen auf nicht diagnostizierte Myokarditiden zurückzuführen sind (HAAS 1988). In weiteren klinischen Studien imponierte bei bis zu 70 % der Patienten mit idiopathischer linksventrikulärer Dysfunktion dieser als Folgezustand einer chronischen Myokarditis (PAUSCHINGER et al. 1999). Auch heute noch bleibt die Myokarditis in den meisten Fällen unerkannt oder wird als eine völlig andere Erkrankung fehldiagnostiziert. Aus diesem Grund nun ist eine mehrschrittige Gewinnung und Analyse von Herzgewebe bei der Diagnose der kardialen Myokarditis von ausschlaggebender Wichtigkeit. Die endomyokardiale Biopsie ist momentan das probateste Ante-mortem-Verfahren zur Gewinnung von kardialen Gewebeproben. Um eine möglichst zuverlässige Diagnostik zu erreichen, spielt die Größe des Bioptoms eine wesentliche und entscheidende Rolle. Durch Verwendung der neueren Stanford-Caves- und Cordis-Bioptome wird eine maximal höhere Sensitivität bei der endomyokardialen Biopsie erreicht als bei den früher verwendeten kleineren Bioptomen (EDWARDS et al. 1984).

Zusätzlich vergrößert sich mit steigender Anzahl von Biopsien die Chance, einen Myokarditisfokus zu finden. Bei vier bis fünf Biopsien pro Herz besteht eine 50%-Chance zur Entdeckung einer Myokarditis, bei 17 Biopsien lässt sich die Sensitivität auf 79 % steigern (CHOW et al. 1989). Weitere Sensitivitätssteigerungen lassen sich durch biventrikuläre Biopsien erreichen (FRUSTACI et al. 1994), was jedoch einen unverhältnismäßig hohen und schwer zu verantwortenden Anstieg an Komplikationen zur Folge hat.

Durch serielle Schnitte einer endomyokardialen Biopsie und die Begutachtung möglichst vieler Ebenen des Biopsats lässt sich die Sensitivität der Diagnose weiter steigern (BURKE et al. 1991). Neben der konventionell histologischen Untersuchung der endomyokardialen Biopsien anhand von Dallas-Kriterien (ARETZ et al. 1987) bringt die Untersuchung mit immunhistochemischen Methoden weitere diagnostische Vorteile (KUHL et al. 1994). Dennoch bereitet es immer noch große Probleme, bestimmte infektiöse Pathogene, besonders Viren, zu identifizieren. Einen möglichen Ansatz zur Lösung dieses Problems liefert die In-situ-Hybridisierung, welche eine morphologische Analyse sowie die Identifizierung von Viren auf der molekularen Ebene vereint. Allerdings ist die In-situ-Hybridisierung sehr zeitaufwendig und schwierig zu standardisieren. Des Weiteren müssen bei der In-situ-Hybridisierung alle Sektionen des endomyokardialen Biopsats detailgenau untersucht werden, um mögliche fokale Muster zu identifizieren.

Die Untersuchung mittels PCR bietet dabei zwar keine morphologische Analyse, erlaubt jedoch Biopsieproben als Ganze relativ schnell zu untersuchen. Dabei ist es wichtig, nach akkurat festgelegten Protokollen vorzugehen, um unspezifische Hybridisierung und Kontaminationen zu vermeiden. Obwohl die Untersuchung mittels PCR lange als zu ungenau abgelehnt wurde, konnte eine Meta-Analyse verschiedener Studien den signifikanten diagnostischen Vorteil belegen (BABOONIAN et al. 1997). Damit bieten In-situ-Hybridisierung und PCR die zuverlässigsten Methoden, um virale Infektionen des Herzens zu identifizieren. Mittels eines modifizierten Protokolls mit Reverser-Transkriptase-PCR und Southern Blot Hybridisierung lässt sich darüber hinaus auch noch die biologische Aktivität der Viren analysieren (PAUSCHINGER et al. 2004), wodurch zwischen aktiv replizierenden und ruhenden Viren unterschieden werden kann (FUJIOKA et al. 2000).

1.6.2.3 Therapie

Die momentane "Therapie der Wahl" ist eine unterstützende Therapie mit Bett-ruhe, strikter körperlicher Schonung sowie eventuell symptomatischer Behandlung der Herzinsuffizienz. Als alternativer Therapieansatz wurde in mehreren Studien die Wirkung von Immunsuppressiva bei der Autoimmun-Myokarditis untersucht. Obgleich die Immunsuppression eine Minderung der Auto-Immunreaktion bewirkt, förderte sie jedoch, bei Vorhandensein von replikationsfähigen Viren, zeitgleich die virale Vermehrung und myokardiale Zytolyse. Versuche, bei histologisch gesicherten Myokarditispatienten, einen Erfolg mit immunsuppressiven Mitteln (Prednisolon, Azathioprin, Cyclosporin A) zu erreichen, waren bislang ohne einen eindeutig nachweisbaren positiven Effekt (MAISCH et al. 1995). Außerdem konnte im experimentellen Tiermodell gezeigt werden, dass immunsuppressive Behandlungen in Einzelfällen den Schweregrad der Erkrankung und die Mortalität zusätzlich noch erhöhen (MASON et al. 1995). Neuere, differenziertere Therapieversuche versprechen nun mehr Erfolg: Durch die wesentlich verbesserte Diagnostik ist es inzwischen möglich, bei Myokarditisverdacht gezielt nach einer viralen Ätiologie zu suchen und diese dann gegebenenfalls systematisch und situativ genau zu behandeln. Ein sehr probates Agens zu diesem Zweck scheint das IFN- β zu sein. In verschiedenen Untersuchungen zeigte IFN- β deutliche antivirale Effekte und inkorporiert damit zudem den großen Vorteil, dass IFN- β bei systemischer Gabe effektive Wirkstoffkonzentrationen erreichen kann (DEONARAIN et al. 2004). Neben einer positiven Verbesserung der Herzfunktion ist IFN- β in der Lage, alle adenoviralen und enteroviralen Genome aus den Herzen zu eliminieren (KUHL et al. 2003a). Andere Mittel, wie das Suramin, zeigen durchaus gute Ergebnisse in der experimentellen Autoimmun-Myokarditis, sind aber wegen zum Teil massiver Nebenwirkungen noch nicht beim Menschen einsetzbar (SHIONO et al. 2002).

1.6.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

1.6.3.1 Allgemein

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine eingeschränkte systolische Funktion des Myokards und durch eine Dilatation des linken und rechten Ventrikels gekennzeichnet. Nach WHO-Kriterien kann die DCM durch mehrere Ursachen bedingt sein: Sie kann idiopathisch, genetisch, viral, autoimmun und assoziiert mit einer viralen Infektion verursacht werden (MARON et al. 2006). Mit einer Inzidenz von sechs pro 100.000 Einwohner und einer Prävalenz von 36 pro 100.000 Einwohner ist sie die häufigste Herzmuskelerkrankung und stellt neben der koronaren Herzerkrankung die häufigste Indikation für eine Herztransplantation dar. Männer sind mit einem Verhältnis von ca. 2:1 stärker betroffen als Frauen. Ebenso haben afroamerikanische Rassen ein 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

1.6.3.2 Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie

Eine Häufung von DCM-Fällen innerhalb einer Familie ist nicht selten und es konnte gezeigt werden, dass 20–30 % der Patienten eine DCM aufgrund genetischer Mutationen ausbilden. Die autosomal-dominante DCM ist die häufigste vererbte Form (60–70 %) (MESTRONI et al. 1995) und kann eine Vielzahl von Genen betreffen, die im Zusammenhang mit der Kontraktion oder Transduktion der kontraktile Kraft stehen, z. B. kardiales α -Aktin (OLSON et al. 1998), Desmin, Phospholamban (OSTERZIEL et al. 2005). Zu erwähnen sind hier auch die weitaus häufigeren Mutationen in Genen, welche nicht nur den Herzmuskel betreffen, z. B. für β -Myosin (VILLARD et al. 2005) oder Laminin-A/C (TAYLOR et al. 2003). Seltener wird die DCM autosomal rezessiv oder X-chromosomal vererbt (MESTRONI et al. 1999). Oftmals basiert die DCM auch auf einer Myokarditis, die initial häufig durch eine Virusinfektion ausgelöst wird. Nach dieser Theorie sind DCM und Myokarditis unterschiedliche Stadien der gleichen myokardialen Grunderkrankung (KUHL et al. 1996). Durch In-situ-Hybridisierung und PCR konnte bei einer Vielzahl der DCM-Patienten eine Virusinfektion im Myokard nachgewiesen werden, allerdings schwanken die Angaben zu DCM-Patienten mit einer Viruspersistenz im Myokard beträchtlich. Früher wurde

hauptsächlich *Enteroviren*, besonders *Coxsackievirus B3 (CVB3)*, große Bedeutung in der Pathogenese der DCM zugemessen (BABOONIAN et al. 1997). Auch konnte gezeigt werden, dass eine Infektion von BALB/c-Mäusen mit CVB3 zu einer Myokarditis und im späteren Stadium zu einer chronischen Autoimmunreaktion führt (Huber et al. 1984). In den letzten Jahren wurden hauptsächlich *Parvovirus B19*, *Humanes Herpesvirus 6* und *Epstein-Bar-Virus* nachgewiesen (KUHL et al. 2003b).

Zahlreiche Befunde weisen daraufhin, dass bei DCM-Patienten Störungen der humoralen (Antikörper) und zellvermittelten (T-Zellen) Immunität vorliegen. Dies konnte durch die Detektion von spezifischen Autoantikörpern, gerichtet gegen kardiale Antigene, sowie durch die Aktivierung der zellulären Immunantwort mit Bildung von zytotoxischen T-Lymphozyten aufgrund von inflammatorischen Prozessen gezeigt werden (LIMAS et al. 1995). Ausgehend von dieser Tatsache, wird die DCM in der Literatur auch als Autoimmunkrankheit angesehen. Da es sich bei der DCM um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, sind bei den meisten Patienten höchstwahrscheinlich mehrere Ursachen für den Krankheitsbeginn und den Verlauf der Erkrankung zu finden.

1.6.3.3 Diagnostik der DCM

Bei Verdacht auf DCM wird zunächst die Familienanamnese auf eine Herzerkrankung erfragt. Um die Erkrankung und ihre Ursache erkennen und die Herzleistung beurteilen zu können, nutzt man folgende Untersuchungen:

- Echokardiographie
- Herzkatheter
- Röntgen
- Verschiedene Laboruntersuchungen
- Gegebenenfalls eine Biopsie aus dem Herzmuskel

Für den Nachweis der Virusätiologie und den Nachweis einer entzündlichen Kardiomyopathie ist auch heute eine Endomyokardbiopsie unverzichtbar, weil hämodynamische Kriterien allein für eine Klassifikation der dilatativen Kardiomyopathie nicht ausreichen. Nur nach der Abklärung ätiologischer und patho-

genetischer Mechanismen kann für den Patienten eine über die Behandlung der Herzinsuffizienz hinausgehende kausale Therapie erfolgen (HEROLD 2001).

1.6.3.4 Therapie der DCM

Die DCM wird medikamentös durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern, des sympathischen Nervensystems mit Betablockern sowie mit Diuretika und Digitalis therapiert, wobei es trotzdem noch zu einer Einjahresmortalitätsrate von 5–10 % kommt. Häufig ist eine Herztransplantation die einzige therapeutische Maßnahme für diese Patienten. Da die Anzahl der 14 Spenderherzen begrenzt ist, werden alternative Therapiekonzepte für die Behandlung der DCM gesucht. Auf Grundlage der These, dass durch eine Virusinfektion und dadurch ausgelöste Myokarditis (SCHULTHEISS et al. 1993) eine DCM induziert werden kann, wird über eine mögliche antiinflammatorische Therapie (Prednisolon, INF- β) diskutiert. PARILLO et al. (1989) konnten zeigen, dass bei DCM-Patienten mit bestehender Myokarditis eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der kardio-pulmonalen Belastbarkeit durch eine tägliche Einnahme von Prednisolon erreicht wird im Gegensatz zur Kontrollgruppe und DCM-Patienten ohne Myokarditis. Gegenteiliges konnte von Mason et. al gezeigt werden, wo die Therapie mit Prednisolon keine Verbesserung der LVEF erzielen konnte (MASON et al. 1995). Auch durch die Behandlung mit intravenös verabreichten Immunglobulinen gelang die Beeinflussung der autoreaktiven Prozesse und es resultierte eine gesteigerte Herzfunktion (GULLESTAD et al. 2001). In einer größeren Multi-center-Studie konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden (ROBINSON et al. 2005).

Ein weiteres viel versprechendes Verfahren zur Modulation des Immunsystems ist die Immunadsorptionsbehandlung. Sie gehört zu den extrakorporalen Therapiemaßnahmen, wobei versucht wird, die pathogenen Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entfernen.

1.7 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen vermuteten Zusammenhang zwischen Parodontitis und der koronaren Herzerkrankung unter der Berücksichtigung von etablierten Risikofaktoren zu untersuchen. Es soll geklärt werden, welche Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen bestehen. Der Fokus ist auf Schweregrade des Koronararterienverschlusses sowie Vorerkrankungen des Herzens gerichtet.

2 Material und Methode

2.1 Auswahl der Probanden und des Untersuchungszeitpunktes

Mögliche Probanden waren alle Patienten, die auf Verdacht einer KHK in die Abteilung Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg (Lahnberge) eingewiesen wurden und sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen lassen sollten.

Entscheidend für den Untersuchungszeitpunkt war der Termin der Katheteruntersuchung. Alle in Frage kommenden Probanden mussten am Tag vor ihrer Katheteruntersuchung von einem zahnärztlich geschulten Untersucher befundet werden.

2.2 Ablauf der Untersuchung

2.2.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die kardiologischen Stationen der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie der Universität Marburg, wo sich die Probanden stationär zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung aufhielten.

2.2.2 Einschlusskriterium

1. Weibliche oder männliche Patienten, die sich zu einer Herzkatheteruntersuchung im Klinikum der Phillips-Universität Marburg befanden. Im Laufe der Herzkatheteruntersuchung wurden bei allen die Koronarien dargestellt:
 - KHK+: Im Rahmen der Koronarangiographie wurde eine Stenose der Herzkranzgefäße von mindestens 30 % festgestellt.
 - KHK-: Im Rahmen der Koronarangiographie hat sich der Verdacht auf das Vorliegen einer KHK nicht bestätigt, d. h., es wurden keine Stenosen von wenigsten 30 % festgestellt.
2. Schriftliche Zustimmung der Patienten nach durchgeführter Aufklärung.
3. Eine zahnärztliche Untersuchung war ohne vorherige antibiotische Absicherung möglich.

2.2.3 Probandenaufklärung

Zunächst wurden alle in Frage kommenden Patienten anhand eines leicht verständlichen Aufklärungsbogens über Sinn und Zweck der Studie informiert (s. Anhang, Blatt 1). Anschließend mussten sie sich durch Unterschrift der Einverständniserklärung bereiterklären, an dieser freiwilligen Untersuchung teilzunehmen. Ein Abbruch war jederzeit möglich (s. Anhang, Blatt 2).

2.2.4 Untersuchungszeitpunkt

Die durch den zahnmedizinischen Studenten vorgenommenen Untersuchungen erfolgten einen Tag und mind. zwölf Stunden vor der Herzkatheter-Untersuchung, um eine eventuelle Bakteriämie als Folge der Sondierung sicher zum Zeitpunkt des Legens des Katheters ausschließen zu können.

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

2.2.5 Anamnese

Als Nächstes wurden anamnestische Merkmale erhoben. Hierzu wurden von den Patienten Fragebögen ausgefüllt. Dem vorliegenden Fragebogen liegt der für die Studie relevante Teil eines validierten Fragebogens des Institutes der Deutschen Zahnärzte (IDZ) (MICHEELIS & REICH 1997) zu Grunde (s. Anhang, Blatt 3/4).

Frage 1–4: Mundhygieneverhalten

Frage 5: Häufigkeit durchgeführter Parodontalbehandlungen

Frage 6: Rauchverhalten

Frage 7: Alkoholkonsum

Frage 8: Bildung

Frage 9: Mundschleimhautveränderungen

Des Weiteren wurde das aktuelle Gewicht sowie die Größe notiert.

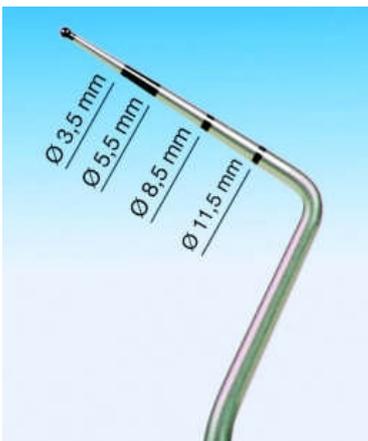
2.3 Parodontale Parameter

2.3.1 Klinische Daten

2.3.1.1 Parodontaler Befund

Die Untersuchung wurde mittels eines standardisierten PAR-Bogens (s. Anhang, Blatt 6) durchgeführt, so dass eine einheitliche Untersuchungsaufzeichnung gegeben war. Benutzt wurde das Zahnschema nach Zsigmondy. Bei diesem werden die bleibenden Zähne in arabischen Ziffern geschrieben und in vier Quadranten unterteilt (oben rechts = I, oben links = II, unten links = III, unten rechts = IV). Die Zähne werden in jedem der vier Quadranten fortlaufend nummeriert; dabei hat der mittlere Schneidezahn die Nummer 1 und der Weisheitszahn die Nummer 8 (LEHMANN 1993). Die Daten der Untersuchung wurden mithilfe eines handelsüblichen Diktiergerätes aufgezeichnet, so dass diese dann später in den Computer übernommen werden konnten. Des Weiteren wurde für die Erhebung der parodontalen Parameter die gerade WHO-Sonde (PCP 11,5 B, HU Friedy, Chicago, Illinois, USA) eingesetzt. Diese Sonde hat eine abgerundete Spitze sowie eine farbliche Längenkodierung 0,5 mm/3,5 mm/5,5 mm/8,5 mm/11,5 mm und 14 mm.

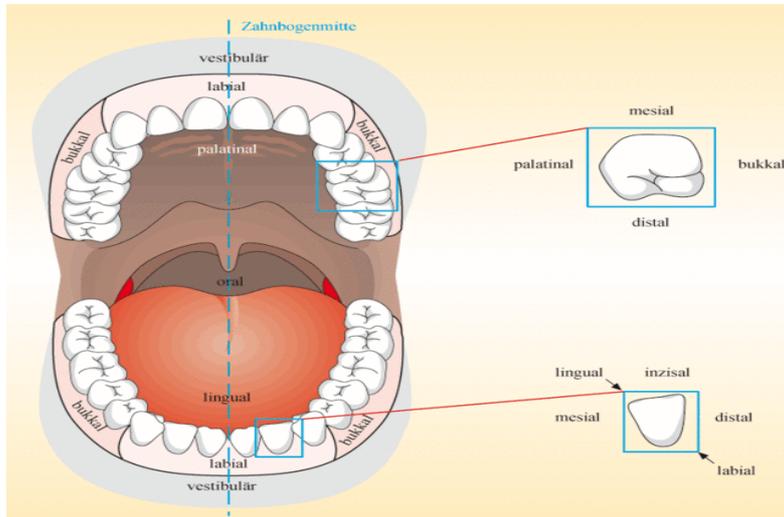
Abb. 6: WHO-Sonde



Die Sonde wird entlang der Längsachse des Zahnes bis zur Berührung des Taschenbodens in den Sulcus eingeführt. Die dazu verwendete Kraft sollte, um

eine Traumatisierung des klinisch gesunden Gewebes zu vermeiden, nicht über 0,25 N liegen. Gemessen wird an vier Stellen je Zahn: mesial, distal, vestibulär und oral (s. Abb. 7).

Abb. 7: Erklärung der Terminologie: mesial, distal, oral, vestibulär

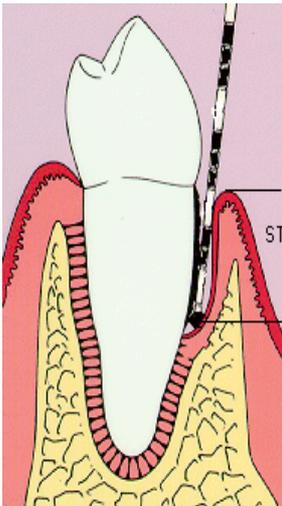


2.3.1.2 Zahnstatus

Es wurde ermittelt, welche Zähne vorhanden waren oder fehlten und in dem Befundblatt dokumentiert.

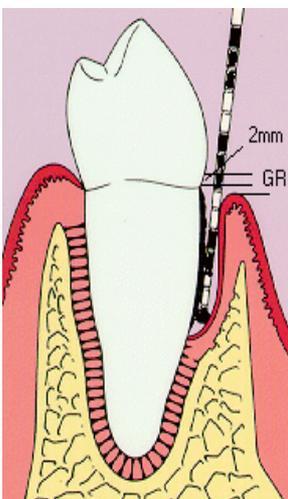
2.3.1.3 Sondierungstiefe (ST)

Mit Hilfe der geraden WHO-Sonde wird die Strecke zwischen Margo gingivalis und Sulcusboden gemessen, Maßeinheit in mm (MÜLLER 2001b). Gemessen wird an vier Stellen je Zahn (mesial, distal, vestibulär und oral). Die Sondierungstiefe ist klinisch relevant ab 1 mm Differenz. Bei der Sondierungstiefe handelt es sich um ein erklärendes Merkmal des parodontalen Zustands.

Abb. 8: Messung der Sondierungstiefe

2.3.1.4 Gingivale Rezession (GR)

Mit Hilfe der WHO-Sonde wird die Strecke zwischen Schmelz-Zement-Grenze und Margo gingivalis gemessen, Maßeinheit in mm. Da der Gingivarand bei einem gesunden Parodont 2 mm koronal der Schmelz-Zement-Grenze liegt, wird zu dem Messwert 2 mm hinzuaddiert (HELLWIG et al. 1999a). Gemessen wird an vier Stellen je Zahn (mesial, distal, vestibulär und oral). Bei der gingivalen Rezession handelt es sich um ein erklärendes Merkmal des parodontalen Zustands.

Abb. 9: Messung der gingivalen Rezession

2.3.1.5 Attachmentlevel (AL)

Er ist definiert als die Strecke zwischen Schmelz-Zement-Grenze und Sulcusboden, Maßeinheit in mm. Errechnet sich aus der Addition von GR + ST (MÜLLER 2001b). Patienten mit einem durchschnittlichen Attachmentverlust von > 5 mm als „Cut-off-Point“ werden als „fortgeschritten parodontal erkrankt“ betrachtet. Die Parodontitis des Erwachsenen wird meist ab dem 35. Lebensjahr klinisch auffällig. Bei den zu untersuchenden Altersgruppen mit einem zu erwartenden Durchschnittsalter von mehr als 50 Jahren ist zu vermuten, dass nahezu alle Patienten an einer Erwachsenenparodontitis erkrankt sind (MILLER et al. 1987). Ein Standard zur Differenzierung verschiedener Erkrankungsgrade existiert nicht. Daher wird hier als „parodontal gesund“ eine Person ohne Attachmentverlust definiert, wobei die parodontalen Sulci eine Tiefe von nicht mehr als 4 mm haben dürfen und die Sondierung ohne Blutungen bleiben muss. Als „parodontal erkrankt“ werden Patienten betrachtet, die einen Attachmentverlust von wenigstens 3 mm und Sondierungstiefen von wenigstens 5 mm aufweisen sowie nach der Sondierung bluten. Bei dem Attachmentlevel handelt es sich um erklärende Merkmale des parodontalen Zustands.

2.3.1.6 Blutung nach Sondieren (BOP, Ja/Nein)

Dieses Merkmal wird bei der ST-Messung mit erhoben. Die BOP wird als positiv gewertet, wenn innerhalb von zehn Sekunden nach der Sondierung eine Blutung auftritt. Gemessen wird an vier Stellen je Zahn; errechnet wird der relative Anteil der BOP-positiven Messpunkte eines Patienten (0–100 %). Circa zehn Sekunden nach der Bestimmung der Sondierungstiefe wurde je Zahn angegeben, ob es zu einer Blutung kam oder nicht. Der BOP ist klinisch relevant ab 20 % Differenz. Bei diesem handelt es sich um ein erklärendes Merkmal von parodontalem Zustand.

2.3.1.7 Plaque-Index (PI nach Silness und Loe, 1964):

Die Indizes werden üblicherweise an allen Zähnen des Gebisses erhoben, jedoch kann die Untersuchung alternativ auch nur an den sog. Rammfjord-

Zähnen erfolgen. Die Rammfjord-Zähne (16, 21, 24, 36, 41, 44) werden als repräsentativ für das gesamte Gebiss angesehen (HELLWIG et al. 1999b).

Grad 0: keine Plaque

Grad I: dünner Plaquefilm, nur sichtbar bei Zusammenschieben mit Sonde

Grad II: deutlich sichtbare Plaque

Grad IV: dicke Plaqueschicht (MÜLLER 2001c)

Dieser wird an vier Stellen (mesial, vestibulär, distal, oral) mit der Sonde ohne vorheriges Anfärben gemessen. Der PLI-Wert wird errechnet, indem die Summe der Bewertungsziffern durch die Zahl der bewerteten Flächen geteilt wird. Der Plaque-Index als Merkmal für die Mundhygiene (PLI), klinisch relevant ab 20 % Differenz. Hierbei handelt es sich um einen Risikofaktoren für den parodontalen Zustand.

2.3.2 Anamnestische Daten

Ein für die Entstehung und Progression einer Parodontitis maßgeblich beeinflussender Faktor ist die vom Patienten praktizierte Mundhygiene. Mit dem Fragebogen soll festgestellt werden, ob bei den Probanden die Voraussetzungen zur Durchführung einer akzeptablen Mundhygiene gegeben sind.

Das Auswertungs- und Bewertungsschema des Fragebogens ist auf einem gesonderten Blatt beigefügt. (s. Anhang, Blatt 5)

Ab dem Erreichen einer bestimmten Punktzahl (10 von 20 Punkten) wird von einem „akzeptablen Mundhygieneverhalten“ des Patienten ausgegangen. Eine schlechte Mundhygiene ist ein Risikofaktor für den parodontalen Zustand.

Die restlichen Fragen (5–8) sind für den Autor von allgemeinem Interesse zur Beurteilung:

- der Häufigkeit durchgeführter Parodontalbehandlungen (Frage 5)
- des Rauchverhaltens (Frage 6) Nikotin (Ja/Nein). Als Raucher wird bezeichnet, wer zum Zeitpunkt der Befragung seit mindestens fünf Jahren raucht oder mindestens zehn Raucherjahre („Package-Years“) aufweist. Rauchen ist sowohl ein Risikofaktor für KHK als auch für Parodontitis.
- des Alkoholkonsums (Frage 7)
- des Bildungsniveaus (Frage 8)
- Aphten (Frage 9; dient der Hypothesengenerierung und ist Thema einer anderen Dissertation).

2.4 Kardiologische Parameter

2.4.1 Klinische Daten

2.4.1.1 Koronarangiographie

Am darauf folgenden Tag wurde dann im Klinikum eine Koronarangiographie von den Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung der Phillips-Universität Marburg durchgeführt und die Befunde erhoben. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung („KHK+“) wird definiert als die angiographisch verifizierte Koronararterien-Stenose > 30 %: Das Ausmaß der angiographisch verifizierten Koronararterien-Stenose wird anhand des Ergebnisses einer erstmaligen Koronarangiographie beurteilt. Hieraus ergeben sich dann die Testgruppe (KHK+) sowie die Kontrollgruppe (KHK-). Des Weiteren wurde beurteilt, ob es sich um eine 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung oder eine Koronarsklerose gehandelt hat.

2.4.1.2 Fettstoffwechselstörung

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

2.4.1.3 Cholesterinwert

Chol-:

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

Chol+:

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

2.4.1.4 LDL-Wert

LDL-: Der LDL-Cholesterinwert ist ≤ 100 mg/dl.

LDL+: Der LDL-Cholesterinwert ist ≥ 100 mg/dl.

2.4.1.5 HDL-Wert

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

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

2.4.1.6 Triglyzeride

TGL-: Der gemessene Triglyzerid-Wert liegt bei ≤ 200 mg/dl.

TGL+: Der gemessene Triglyzerid-Wert liegt bei ≤ 200 mg/dl.

2.4.1.7 Lp(a)

Lp(a)-: Die gemessenen Lp(a) Werte liegen ≤ 30 mg/dl.

Lp(a)+: Die gemessenen Lp(a) Werte liegen ≥ 30 mg/dl.

2.4.1.8 Arterielle Hypertonie

RR+:

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

RR-:

Die negative Gruppe stellen Patienten ohne eine arterielle Hypertonie dar.

2.4.2 Anamnestiche Daten

2.4.2.1 *Nikotinkonsum*

In der Literatur sind die Angaben im Bezug auf die Risikoabnahme für KHK bei Rauchern sehr unterschiedlich. So gibt es Angaben von einem Jahr (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995), nach zwei bis drei Jahren (GROSS et al. 1996), nach fünf Jahren (STOBBE & BAUMANN 1996), einige Jahre (HORNBOSTEL et al. 1992), nie (CLASSEN et al. 1994).

Daher wurde in dieser Studie folgende Einteilung vorgenommen:

N+:

Als Raucher wird bezeichnet, wer zum Zeitpunkt der Befragung seit mindestens fünf Jahren raucht oder mindestens zehn Raucherjahre („Package-Years“) aufweist. Rauchen ist sowohl ein Risikofaktor für KHK als auch für Parodontitis.

2.4.2.2 *Diabetes mellitus*

Es wurden zwei Patientengruppen definiert:

DMJ:

Patienten mit einem gesicherten dokumentierten Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin therapiert wurden

DMN:

Patienten ohne Diabetes mellitus

2.4.2.3 *Übergewicht (BMI)*

Der am häufigsten verwendete Index zur Bestimmung von Übergewicht ist der Body-Mass-Index (BMI). Er ist folgendermaßen definiert:

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

Der ideale BMI ist abhängig vom Lebensalter und nimmt mit diesem zu (s. Tab. 7)

Tab. 7: Idealer BMI

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

Es wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet:

Ü+:

Patienten mit einem BMI von oberhalb der 85. Perzentile (bei Männern $> 27,8$ kg/m², bei Frauen $> 27,3$ kg/m²)

Ü-:

Patienten mit einem BMI von unterhalb der 85. Perzentile (bei Männern $\leq 27,8$ kg/m², bei Frauen $\leq 27,3$ kg/m²)

2.4.2.4 *Geschlecht*

Die Patienten wurden aufgeteilt in:

F. : weibliche Probanden

M.: männliche Probanden

2.4.2.5 *Kardiologische Befunde*

Die folgenden Befunde wurden anamnestisch abgeklärt:

- Zustand nach akutem Infarkt
- Zustand nach Infarkt
- Zustand nach Bypass-Op (Z. n. ACB-OP)
- Zustand nach Stent-OP (Z. n. PCI)
- Zustand nach Myokarditis/DCM

2.5 Studiendesign

Es handelt sich um ein unizentrisches Projekt, an dem neben der parodontologischen Abteilung der Zahnklinik Marburg die Klinik für Innere Medizin-Kardiologie beteiligt war. Durchgeführt wurde eine Querschnittsuntersuchung von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer KHK, hinsichtlich parodontologischer Merkmale unter Berücksichtigung der von internistischer Seite als vorrangig für eine KHK betrachteten Risikofaktoren. Da die Entwicklung der KHK einen Jahrzehnte dauernden Prozess darstellt, wurde als methodischer Ansatz die Querschnittsuntersuchung gewählt.

Eine Verblindung der Beteiligten wurde wie folgt gewährleistet. Die parodontologische Untersuchung der Probanden der Testgruppe („KHK+“) sowie der Kontrollgruppe („KHK-“) findet am Tag vor der Katheterisierung statt. Somit ist den Untersuchern dieser Studie nicht bekannt, ob die Patienten an einer gesicherten KHK erkrankt sind oder ob diese trotz eines Verdachts klinisch ausgeschlossen werden konnte.

Das Ergebnis der parodontologischen Untersuchung wird andererseits nicht an die Kardiologie weitergegeben.

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

Die Zuordnung der Kennung (ID) zu den Patienten ermöglicht eine getrennt aufbewahrte Liste in Papierform, die nur dem Projektleiter und dessen Stellvertreter sowie sonstigen befugten Personen auf Anforderung zugänglich gemacht wird.

2.6 Statistische Methodik

Vorab wurden sämtliche kontinuierlichen Variablen/Parameter der Studie – insbesondere Sondierungstiefen Gesamtmittelwert, Sondierungstiefen mesial-distal, gingivale Rezession Gesamtmittelwert, gingivale Rezession mesial-distal, Attachmentlevel mesial-distal, Plaque-Index, Bleeding on Probing, Anzahl der Zähne, BMI und Alter – mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (K-S-Test)

auf Übereinstimmung mit der Normalverteilung nach Gauß getestet, wonach sich bei sämtlichen Variablen signifikante Abweichungen von dieser ideal-symmetrischen Verteilungsform ergaben ($p > 0,10$).

Als Konsequenz aus dieser Situation wurden die Zusammenhänge [a] zwischen den kardiologischen Erkrankungsvariablen und den Parodontalindizes/parodontalen Variablen (Hauptanalysen), [b] zwischen den kardiologischen Variablen und den Blutdruck- und Stoffwechselfparametern (Zusatzanalysen) sowie [c] zwischen den Blutdruck- und Stoffwechselfparametern und den parodontalen Indizes (Zusatzanalysen) generell mittels einer non-parametrischen, „verteilungsfreien“ Testmethodik berechnet.

Im Einzelnen wurde bei *multiplen* Gruppenvergleichen, z. B. bei Vergleichen zwischen den fünf KHK-Erkrankungsgruppen bzw. KHK-Schweregraden, die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse (Kruskal-Wallis-H-Test; H-Test) eingesetzt und bei *Zwei*-Gruppenvergleichen, z. B. bei dem Gruppenkontrast „*mit* Zustand nach Infarkt versus *ohne* Zustand nach Infarkt“ der Mann-Whitney-U-Test (M-W-Test; U-Test) angewendet. Kruskal-Wallis-H-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test repräsentieren sehr teststarke Alternativen zur parametrischen Varianzanalyse bzw. zum t-Test.

Um Zusammenhänge zwischen jeweils zwei kategoriellen Variablen abzuschätzen, z. B. zwischen den Faktoren Zustand nach PCI (Ja/Nein) und Parodontalbehandlung (Ja/Nein), wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. Fishers exakter Test (Fisher-Test) herangezogen.

Im Rahmen von Kontrollanalysen wurde inspiziert, ob die bei den Hauptanalysen ermittelten signifikanten Zusammenhänge zwischen kardiologischen Faktoren und Parodontalindizes einer varianzanalytischen Adjustierung/Bereinigung standhalten. Diese Zusammenhänge wurden also um den Einfluss von potenziellen Moderatorvariablen/Störgrößen – im Einzelnen Geschlecht, Alter, Bildung, Alkohol, Nikotin und BMI – adjustiert. Das hierbei gewählte methodische Vorgehen entspricht dem weit verbreiteten Standardvorgehen bei derartigen Analysen und wird weiter unten unter Punkt 3.2.7 näher beschrieben.

Als deskriptivstatistische Kennwerte werden absolute und relative bzw. prozentuale Häufigkeiten, arithmetischer Mittelwert nebst Standardabweichung, Median nebst Quartilabstand sowie die jeweilige Anzahl der gültigen Fälle (Kollektiv-/Stichprobengröße) tabellarisch berichtet.

Sämtliche prüfstatistischen Tests werden bei zweiseitiger Testung und bei Zugrundelegung des folgenden – weithin üblichen – Signifikanzstufensystems durchgeführt:

- „nicht signifikant“: $p > 0.05$ (ns)
- „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 (Superior Performing Software System) für Windows, Version 18.0, deutsch, auf einem Arbeitsplatz-PC mit Intel-Core-Prozessor der neuesten Generation unter dem Betriebssystem Windows Vista Professional (64 bit) ausgeführt und validiert.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Demographische Merkmale und Risikofaktoren

Das vorliegende Studienkollektiv besteht aus den Datensätzen von N = 617 Patienten und setzt sich zu 73,1 % (n = 451) aus Männern und zu 26,9 % (n = 166) aus Frauen zusammen. Der Altersmedian beträgt 63,0 Jahre bei einer Streuung (QA = Quartilabstand) von 16 Jahren. Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Schulbildung im Gesamtkollektiv.

Tab. 8: Schulbildung in der Gesamtstichprobe

Schulabschluss	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Volks-/Hauptschule	429	69,5	69,5
Mittlere Reife	98	15,9	85,4
10. Klasse	12	1,9	87,4
Fachoberschule	20	3,2	90,6
Abitur	54	8,8	99,4
Kein Abschluss	4	,6	100,0
Gesamt	617	100,0	

Der mediane BMI beträgt 26,8 Punkte bei einer Streuung (QA) von 5,2 Punkten. In der Gesamtstichprobe befinden sich 51,2 % (n = 316) Raucher und 48,8 % (n = 301) Nichtraucher. Die Frequenz des Alkoholkonsums teilt sich auf in „nie“ (24,3 %; n = 150), „manchmal“ (67,6 %; n = 417) und „täglich“ (8,1 %; n = 50).

3.1.2 Koronarangiographische Befunde

Die Datensätze der N = 617 Patienten wurden nach Schweregrad der KHK (Ausschluss KHK, zarte Gefäße/koronare 1-Gefäßerkrankung/koronare 2-Gefäßerkrankung/koronare 3-Gefäßerkrankung/Koronarsklerose), akuter Infarkt, Zustand nach Infarkt, Zustand nach ACB-OP, Zustand nach PCI und Verdacht auf Myokarditis/DCM klassifiziert. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der KHK-Erkrankungen innerhalb des Studienkollektivs.

Tab. 9: Verteilung der KHK-Erkrankungen

Erkrankung	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Ausschluss KHK, zarte Gefäße	172	27,9	28,2	28,2
Koronare 1-Gefäßerkrankung	113	18,3	18,5	46,6
Koronare 2-Gefäßerkrankung	139	22,5	22,7	69,4
Koronare 3-Gefäßerkrankung	156	25,3	25,5	94,9
Koronarsklerose	31	5,0	5,1	100,0
Keine Angabe	6	1,0		
Gesamt	617	100,0	100,0	

Folgende Zustandsbefunde wurden bei den Probanden diagnostiziert:

Zustand nach:

- akutem Infarkt bei 3,1 % (n = 19)
- Infarkt bei 15,2 % (n = 94)
- ACB-OP bei 11,3 % (n = 70)
- PCI bei 25,1 % (n = 155).

Bei 7,5 % (n = 46) der Probanden war ein Verdacht auf Myokarditis/DCM gegeben.

3.2 Prüfstatistische Analysen des Zusammenhangs zwischen parodontalen Variablen und kardiologischen Befunden

3.2.1 KHK-Erkrankungen bzw. KHK-Schweregrade

Im Folgenden werden die bekannten diagnostischen Befunde einer Parodontitis sowie einige weitere parodontologische Merkmale hinsichtlich ihres statistischen Potenzials bezüglich des Schweregrades der KHK untersucht.

Bei den Parametern Sondierungstiefe (ST), gingivale Rezession (GR), Attachmentlevel (AL), Bleeding on Probing (BOP), Plaque-Index (PI) und Anzahl der Zähne (AZ) erfolgt die Testung des Zusammenhangs mit den KHK-Schweregraden mittels Kruskal-Wallis-H-Test. Konkret wird getestet, ob und inwieweit sich die Patientengruppen der verschiedenen Schweregrade der KHK bei den parodontalen Parametern signifikant unterscheiden. Tabelle 10 enthält die Resultate dieser Testreihe; dazu ergänzend sind in Tabelle 11 die deskriptiven Statistiken der signifikanten Parameter zusammengefasst.

Alle folgenden Beschreibungen stützen sich jeweils auf die Mediane der verschiedenen Patientenkollektive.

Tab. 10: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und KHK-Schweregrad (Kruskal-Wallis-H-Test)

Parameter	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
ST Gesamtmit-tel	14,759	4	,005**
ST mesial-distal	8,971	4	,062
GR Gesamtmit-tel	20,500	4	,000***
GR mesial-distal	61,561	4	,000***
AL mesial-distal	37,440	4	,000***
BOP	3,111	4	,539
PI	6,800	4	,147
AZ	59,330	4	,000***

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0,001$)

Tab. 11: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Kruskal-Wallis-H-Testes bei den KHK-Kollektiven

Parameter	Statistik	KHK				
		Ausschluss KHK	Koronare 1-GE	Koronare 2-GE	Koronare 3-GE	Koronar-Sklerose
ST Ges.-Mittel	M	2,71	2,97	2,95	2,95	2,89
	SD	,69	,68	,82	,69	,51
	Med	2,60	2,85	2,80	2,83	2,89
	QA	,81	,89	,93	,75	,61
	Gültige N	149	95	105	114	26
GR Ges.-Mittel	M	1,72	2,02	1,97	2,06	1,80
	SD	,74	,68	,78	,94	,84
	Med	1,55	1,93	1,87	1,83	1,61
	QA	,78	,70	,97	1,05	,60
	Gültige N	116	86	96	109	26
GR mesial-distal	M	,23	,63	,63	,76	,66
	SD	,64	,92	,88	1,10	,66
	Med	,00	,27	,21	,32	,50
	QA	,18	,74	,94	,86	,78
	Gültige N	149	95	105	114	26
AL mesial-distal	M	3,41	4,06	4,01	4,16	4,02
	SD	1,16	1,26	1,32	1,37	1,02
	Med	3,20	3,78	3,73	3,79	3,79
	QA	1,23	1,74	1,80	1,43	1,48
	Gültige N	149	95	105	114	26
AZ	M	20,15	15,08	13,50	12,41	13,39
	SD	10,57	9,41	10,58	10,48	9,58
	Med	25,00	16,00	15,00	12,00	14,00
	QA	13,00	15,00	23,00	22,50	20,00
	Gültige N	172	113	139	156	31

M = Arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung

Med = Median; QA = Quartilabstand, Gültige N = Kollektivgröße/Patienten mit gültigen Werten

Die Ergebnisse bei den Sondierungstiefen sind dadurch gekennzeichnet, dass das Patientenkollektiv ohne KHK jeweils substantiell geringere Werte als alle übrigen Kollektive aufweist („Kontrollgruppeneffekt“). Beim Gesamtmittelwert der gingivalen Rezession sind die Werte des Ausschluss-Kollektivs sowie auch des Kollektivs mit Koronarsklerose substantiell unterhalb der Werte der anderen Kollektive lokalisiert. Bei der gingivalen Rezession mesial-distal wie auch beim Attachmentlevel existiert ebenfalls ein Ausschluss- bzw. Kontrollgruppeneffekt. Die Patientengruppen mit 3-Gefäßerkrankung und insbesondere mit Koronarsklerose weisen die relativ höchsten Ausprägungen der gingivalen Rezession mesial-distal auf. Schließlich sind die Resultate bei der Anzahl der Zähne

insbesondere dadurch charakterisiert, dass die Patienten des Ausschluss-Kollektivs über die relativ meisten Zähne verfügen.

Der Zusammenhang zwischen den Variablen Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität einerseits und Schweregraden der KHK andererseits wurde mittels Chi-Quadrat-Test (zweidimensionelle Kontingenztafel bzw. 5*2-Tafel) auf Signifikanz geprüft. Hiernach erwiesen sich die Effekte aller drei Variablen als *insignifikant* (Aphten: Chi-Quadrat = 2,793; $p = 0,593$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 4,068; $p = 0,397$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 2,888; $p = 0,577$).

3.2.2 Zustand nach akutem Infarkt

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einschlägigen parodontalen Indizes und akutem Infarkt wird der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Konkret wird geprüft, ob bzw. inwieweit zwischen den durch das Auftreten eines Zustandes nach akutem Infarkt (Ja/Nein) definierten Patientenkollektiven statistisch bedeutsame Unterschiede hinsichtlich Sondierungstiefen, gingivaler Rezession, Attachmentlevel und Anzahl der Zähne bestehen.

Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, lässt sich bezüglich dieser Fragestellung anhand der vorliegenden Studiendaten *kein* signifikanter Zusammenhang ermitteln.

Die Relevanz der Variablen Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität für das Auftreten eines akuten Infarktes wurde mittels Chi-Quadrat-Test (Vierfeldertafel bzw. 2*2-Tafel) sowie Fishers exaktem Test auf Signifikanz geprüft. Demnach stehen alle drei Variablen lediglich in *nicht-signifikanter* Relation zum akuten Herzinfarkt (Aphten: Chi-Quadrat = 0,268; $p = 0,605$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 0,001; $p = 0,973$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 0,651; $p = 0,420$).

Tab. 12: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach akutem Infarkt (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifi-Kanz
ST Gesamtmit-tel	2909,0	-,822	,411
ST mesial-distal	2801,0	-1,028	,304
GR Gesamtmit-tel	2355,5	-1,279	,201
GR mesial-distal	3110,0	-,444	,657
AL mesial-distal	3276,0	-,120	,904
BOP	2737,0	-1,134	,257
PI	2936,0	-,783	,433
AZ	5299,0	-,502	,616

Alle Testungen non-signifikant

3.2.3 Zustand nach Infarkt

Die Assoziation zwischen den parodontalen Indizes und Zustand nach Infarkt wird ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Tabelle 13 enthält die Resultate.

Tab. 13: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach Infarkt (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifi-Kanz
ST Gesamtmit-tel	12522,5	-1,401	,161
ST mesial-distal	12599,5	-1,329	,184
GR Gesamtmit-tel	10543,5	-,949	,343
GR mesial-distal	11526,0	-2,365	,018*
AL mesial-distal	11884,5	-1,996	,046*
BOP	13224,5	-,526	,599
PI	11698,0	-2,200	,028*
AZ	18608,0	-3,772	,000***

* signifikant ($p \leq 0,05$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0,001$)

Die deskriptiven statistischen Kennwerte der signifikanten Parameter gibt Tabelle 14 wieder.

Tab. 14: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den Infarkt-Kollektiven

Parameter	Statistik	Zustand n. Infarkt	
		Nein	Ja
GR mesial-distal	M	,52	,70
	SD	,88	,96
	Med	,16	,35
	QA	,61	,97
	Gültige N	425	66
AL mesial-distal	M	3,82	4,21
	SD	1,25	1,47
	Med	3,58	3,74
	QA	1,40	2,04
	Gültige N	425	66
PI	M	1,60	1,70
	SD	1,00	,90
	Med	1,50	1,80
	QA	1,50	1,50
	Gültige N	424	65
AZ	M	15,97	11,60
	SD	10,73	10,13
	Med	19,00	10,50
	QA	20,00	20,00
	Gültige N	523	94

M = Arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung
 Med = Median; QA = Quartilabstand
 Gültige N = Kollektivgröße/Patienten mit gültigen Werten

Wie zu erwarten sind die Lokationsstatistiken (Mittelwert, Median) der parodontologischen Indizes gingivale Rezession mesial-distal, Attachmentlevel mesial-distal und Plaque-Index beim Infarkt-Kollektiv signifikant höher ausgeprägt als bei der Gruppe ohne Zustand nach Infarkt. Die Anzahl der Zähne ist bei Infarktpatienten hoch signifikant geringer zu veranschlagen als bei Vergleichspatienten ohne Infarkt.

Die Merkmale bzw. Variablen Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität erwiesen sich in ihrer Bedeutung für das Auftreten eines Infarktes wiederum als *non-signifikant* (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test) (Aphten: Chi-Quadrat = 0,154; $p = 0,694$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 0,477; $p = 0,490$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 1,895; $p = 0,169$).

3.2.4 Zustand nach ACB-OP

Wie Tabelle 15 zu entnehmen ist, existiert ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen (a) gingivaler Rezession mesial-distal sowie (b) Zahnanzahl einerseits und Zustand nach ACB-OP andererseits. Die Valenz bzw. Richtung dieser beiden Effekte ist Tabelle 16 zu entnehmen.

Tab. 15: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach ACB-OP (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifikanz
ST Gesamtmittel	11199,5	-,418	,676
ST mesial-distal	11269,5	-,346	,729
GR Gesamtmittel	9367,0	-,309	,758
GR mesial-distal	8823,0	-2,896	,004**
AL mesial-distal	9730,5	-1,923	,054
BOP	9866,5	-1,560	,119
PI	10552,0	-1,108	,268
AZ	15398,0	-2,681	,007**

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

Tab. 16: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den ACB-OP-Kollektiven

Parameter	Statistik	Zustand n. ACB-OP	
		Nein	Ja
GR mesial-distal	M	,52	,70
	SD	,88	,96
	Med	,16	,35
	QA	,61	,97
	Gültige N	425	66
AZ	M	15,97	11,60
	SD	10,73	10,13
	Med	19,00	10,50
	QA	20,00	20,00
	Gültige N	523	94

M = Arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung
 Med = Median; QA = Quartilabstand
 Gültige N = Kollektivgröße/Patienten mit gültigen Werten

Patienten mit Zustand nach ACB-OP weisen demnach substantiell höhere Ausprägungen an gingivaler Rezession mesial-distal auf als die Kontrollgruppe;

die durchschnittliche Anzahl der Zähne ist bei Patienten nach ACB-OP substanziell niedriger ausgeprägt.

Im Hinblick auf die weiteren parodontalen Merkmale Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität resultieren *keinerlei* signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Zustand nach ACB-OP (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test) (Aphten: Chi-Quadrat = 0,011; $p = 0,915$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 2,988; $p = 0,084$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 0,047; $p = 0,829$).

3.2.5 Zustand nach PCI

Tabelle 17 zeigt, dass sich die Kollektive mit und ohne Zustand nach PCI bei immerhin sechs parodontalen Parametern statistisch bedeutsam unterscheiden: Signifikante oder sehr signifikante Gruppendifferenzen sind auf den Skalen Sondierungstiefen-Gesamtmittelwert, Sondierungstiefen mesial-distal, Attachmentlevel mesial-distal, Blutung nach Sondieren, Plaque-Index und Zahnanzahl lokalisiert. Lediglich die beiden Parameter der gingivalen Rezession verfehlen Signifikanz.

Tab. 17: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach PCI (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifikanz
ST Gesamtmittel	18771,0	-2,582	,010**
ST mesial-distal	19250,0	-2,228	,026*
GR Gesamtmittel	16902,5	-,572	,567
GR mesial-distal	20591,5	-1,253	,210
AL mesial-distal	18837,0	-2,534	,011*
BOP	19390,0	-1,967	,049*
PI	18937,5	-2,502	,012*
AZ	31239,500	-2,389	,017*

* signifikant ($p \leq 0,05$)

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

Tab. 18: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den PCI-Kollektiven

Parameter	Statistik	Zustand n. PCI	
		Nein	Ja
ST Gesamtmit- tel	M	2,82	3,05
	SD	,68	,80
	Med	2,74	2,88
	QA	,80	1,05
	Gültige N	371	120
ST mesial-distal	M	3,28	3,52
	SD	,78	,88
	Med	3,19	3,24
	QA	,81	1,10
	Gültige N	371	120
AL mesial-distal	M	3,80	4,09
	SD	1,30	1,25
	Med	3,54	3,79
	QA	1,42	1,70
	Gültige N	371	120
PI	M	1,60	1,80
	SD	1,00	,90
	Med	1,50	1,80
	QA	1,50	1,50
	Gültige N	370	119
BOP	M	13,33	15,26
	SD	15,07	12,57
	Med	10,00	13,00
	QA	13,00	16,00
	Gültige N	372	120
AZ	M	15,88	13,56
	SD	10,84	10,33
	Med	19,00	14,00
	QA	20,00	21,25
	Gültige N	462	155

M = Arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung
 Med = Median; QA = Quartilabstand
 Gültige N = Kollektivgröße/Patienten mit gültigen Werten

Die Lokationsstatistiken in Tabelle 18 verdeutlichen, dass bei den einschlägigen parodontalen Indizes Sondierungstiefen-Gesamtmittelwert, Sondierungstiefen mesial-distal, Attachmentlevel mesial-distal, Plaque-Index und Bleeding on Probing das Kollektiv mit Zustand nach PCI – im Vergleich zur Kontrollgruppe – die substantiell höheren Ausprägungen bzw. Werte aufweist. Die Kontrollpatienten verfügen über eine markant höhere Anzahl von Zähnen.

Was die weiteren parodontal relevanten Variablen – Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität angeht – lassen sich in den vorliegenden Studiendaten *keine* signifikanten Relationen zum Zustand nach PCI sichern (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test) (Aphten: Chi-Quadrat = 0,605; $p = 0,437$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 0,243; $p = 0,622$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 0,090; $p = 0,764$).

3.2.6 Verdacht auf Myokarditis/DCM

Bei Verdacht auf Myokarditis/DCM verfehlt lediglich ein einziger parodontaler Index (Plaque-Index) Signifikanz. Tabelle 19 gibt Auskunft darüber, dass alle anderen Indizes statistisch bedeutsame Zusammenhänge mit Myokarditisverdacht aufweisen. Dabei kommt der gingivalen Rezession mesial-distal, dem Attachmentlevel mesial-distal und der Anzahl der Zähne die relativ größte statistische Bedeutung zu (hohe Signifikanz), gefolgt vom Sondierungstiefen-Gesamtmittelwert (sehr signifikant) und schließlich von der Sondierungstiefe mesial-distal, dem Gesamtmittelwert der Gingivalen Rezession sowie der Blutung nach Sondieren (signifikant).

Tab. 19: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Verdacht auf Myokarditis/DCM (Mann-Whitney-U-Test)

Parameter	Mann-Whitney-U	Z	Signifikanz
ST Gesamtmittel	6995,0	-2,564	,010**
ST mesial-distal	7047,5	-2,504	,012*
GR Gesamtmittel	4636,5	-2,411	,016*
GR mesial-distal	5500,5	-4,346	,000***
AL mesial-distal	5681,0	-4,075	,000***
BOP	7433,0	-2,032	,042*
PI	8218,0	-1,181	,238
AZ	8469,5	-4,029	,000***

* signifikant ($p \leq 0,05$)

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0,001$)

Tab. 20: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei Verdacht auf Myokarditis/DCM

Parameter	Statistik	Verd. a. Myokarditis	
		Nein	Ja
ST Gesamtmit- tel	M	2,57	2,91
	SD	,51	,73
	Med	2,57	2,79
	QA	,78	,83
	Gültige N	41	450
ST mesial-distal	M	3,01	3,37
	SD	,65	,81
	Med	2,92	3,20
	QA	,96	,96
	Gültige N	41	450
GR Gesamtmit- tel	M	1,66	1,94
	SD	,68	,81
	Med	1,50	1,80
	QA	,63	,83
	Gültige N	31	404
GR mesial- distal	M	,12	,58
	SD	,22	,92
	Med	,00	,19
	QA	,15	,72
	Gültige N	41	450
AL mesial-distal	M	3,13	3,94
	SD	,70	1,31
	Med	3,25	3,67
	QA	,98	1,50
	Gültige N	41	450
BOP	M	11,27	14,03
	SD	11,53	14,74
	Med	8,00	10,00
	QA	9,00	14,00
	Gültige N	41	451
AZ	M	21,30	14,82
	SD	9,39	10,71
	Med	25,00	17,00
	QA	7,00	22,00
	Gültige N	46	571

M = Arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung
 Med = Median; QA = Quartilabstand
 Gültige N = Kollektivgröße/Patienten mit gültigen Werten

Als Valenz/Richtungsaussage lässt sich generell feststellen, dass bei sämtlichen signifikanten parodontalen Indizes – ausgenommen die Zahnanzahl – im

Verdachtskollektiv substanziell größere Ausprägungen bzw. Werte vorliegen als im Kontrollkollektiv (s. Tab. 20). Die Patientengruppe mit Verdacht auf Myokarditis/DCM weist darüber hinaus eine markant verringerte durchschnittliche Anzahl von Zähnen auf.

Verdachts- und Kontrollkollektiv unterscheiden sich allerdings *nicht* signifikant bei den Variablen Aphten, Parodontalbehandlung und Mundhygienequalität (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test) (Aphten: Chi-Quadrat = 0,295; $p = 0,587$ /Parodontalbehandlung: Chi-Quadrat = 2,949; $p = 0,086$ /Mundhygienequalität: Chi-Quadrat = 0,560; $p = 0,454$).

3.2.7 Kontrollanalysen

Es wurde eine umfangreiche Serie von Kontrollanalysen gerechnet, um die möglichen Auswirkungen von Moderatorvariablen/Störvariablen auf die bisher unter 3.2.1 bis 3.2.6 ermittelten Ergebnisse abschätzen zu können. Als Moderator wird in der Statistik eine Variable C bezeichnet, die mit den Variablen A und B zusammenhängt und von der abhängt, wie der Zusammenhang zwischen A und B ausfällt. Als potenzielle Moderatorvariablen wurden – wie in den meisten vergleichbaren Studien – Geschlecht, Alter, Bildung, BMI sowie Nikotin- und Alkoholkonsum in Betracht gezogen.

Die bei den durchgeführten Kontrollanalysen verwendete statistische Methodik orientierte sich an dem üblichen, am weitesten verbreiteten Adjustierungsparadigma:¹ Für jeden einzelnen signifikanten parodontalen Index („abhängige Variable“/Kriteriumsvariable) wurde eine einfaktorielle Ko-Varianzanalyse gerechnet, bei der jeweils eine einzelne, spezifische Patientengruppierung/-klassifikation (z. B. KHK-Schweregrade/Zustand nach Infarkt/Zustand nach ACB-OP etc.) als unabhängige Variable bzw. Gruppenfaktor fungierte und die oben genannte Menge der (potenziellen) Moderatorvariablen als Kovariablen. Innerhalb jeder Ko-Varianzanalyse wurden in einem ersten Berechnungsschritt

¹ Leider stehen für den Fall kontinuierlicher und graduerter abhängiger Variablen immer noch keine ausreichend elaborierten, erprobten und benutzerfreundlichen *non-parametrischen* Adjustierungsalgorithmen zur Verfügung.

die Einflüsse der Moderatoren/Kovariablen aus der jeweiligen abhängigen Variable bzw. dem jeweiligen Parodontalindex (z.B. Sondierungstiefen-Gesamtmittelwert/Sondierungstiefen mesial-distal/gingivale Rezession Gesamtmittel etc.) „herausgerechnet“/eliminiert und sodann in einem zweiten Berechnungsschritt der Effekt eines spezifischen kardiologischen Gruppenfaktors (z. B. KHK-Schweregrade) auf den adjustierten bzw. „bereinigten“ parodontalen Index ermittelt. Im Rahmen einer Ko-Varianzanalyse wird also prinzipiell zunächst eine Adjustierung des parodontalen Parameters vorgenommen, um sodann bei dieser bereinigten „abhängigen“ Variable den Einfluss einer bestimmten Patientengruppierung zu testen. Letztendlich soll hierdurch die Frage nach der statistischen Stabilität/Reproduzierbarkeit von signifikanten Kollektiv- bzw. Gruppeneffekten (signifikanten Gruppenunterschieden) bei Berücksichtigung einschlägiger Moderator-/Störvariablen geklärt werden.

Was diese Frage der Robustheit bzw. Invarianz der unter 3.2.1 bis 3.2.6 insgesamt eruierten 24 Signifikanzen angeht (vgl. Tab. 10, 12, 13, 15, 17, 19), so erwiesen sich bei den durchgeführten 24 Ko-Varianzanalysen immerhin 87,5 % ($m = 21$) der signifikanten Effekte als invariant gegenüber der Menge der potenziellen Moderatoren. Drei der ursprünglich signifikanten Gruppenunterschiede hielten der kovarianzanalytischen Adjustierung *nicht* stand, sondern erwiesen sich bei diesen Kontrollrechnungen als statistisch bedeutungslos ($p > 0,05$):

- mit Zustand nach Infarkt versus ohne Zustand nach Infarkt bezüglich AL mesial-distal (s. Tab. 13)
- mit Zustand nach PCI versus ohne Zustand nach PCI bezüglich Bleeding on Probing (s. Tab. 17)
- mit Verdacht auf Myokarditis/DCM versus ohne Verdacht auf Myokarditis/DCM bezüglich Bleeding on Probing (s. Tab. 19)

Eine inhaltliche Interpretation und Bewertung dieser drei Effekte sollte nur unter angemessenem Vorbehalt bzw. eingeschränkt erfolgen.

Abschließend bleibt anzumerken, dass sich bei den Kontrollanalysen selbstverständlich verschiedene Moderatoren wechselseitig beeinflusst haben können.

Es würde den Rahmen der Arbeit sprengen, die relativ große Menge der komplexen Kontrollanalysen im Einzelnen darzustellen.

3.3 Zusätzliche Auswertungen

3.3.1 Kardiologische Erkrankungen und Merkmale des Blutdrucks und Stoffwechsels

Als weiterführende, zusätzliche Analysen wurden zunächst die Zusammenhänge zwischen den einzelnen kardiologischen Gruppenfaktoren (KHK-Schweregrade, Zustand nach akutem Infarkt, Zustand nach Infarkt, Zustand nach ACB-OP, Zustand nach PCI und Verdacht auf Myokarditis/DCM) einerseits und folgenden einzelnen Merkmalen/Erkrankungen des Blutdrucks und Stoffwechsels andererseits ermittelt:

- Arterielle Hypertonie (Ja/Nein)
- Cholesterinämie (Ja/Nein)
- LDL erhöht (Ja/Nein)
- HDL erniedrigt (Ja/Nein)
- TG erhöht (Ja/Nein)
- Lp(a) erhöht (Ja/Nein)
- Diabetes mellitus (Ja/Nein)
- Übergewicht (Ja/Nein)

Dabei lagen die Variablen des Blutdrucks und Stoffwechsels also als Gruppenfaktoren vor, die die Information des Auftretens versus Nicht-Auftretens der jeweiligen Erkrankung/Schädigung (Hypertonie, Cholesterinämie, erhöhtes LDL etc.) repräsentierten. Zu den Definitionen dieser binären Merkmale im Einzelnen s. 2.4.

Tabelle 21 zeigt die wenigen signifikanten Ergebnisse dieser Berechnungen (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test).

Tab. 21: Signifikante Ergebnisse der Testung des Zusammenhangs zwischen den kardiologischen Gruppenfaktoren und den Merkmalen/ Erkrankungen des Stoffwechsels

Zusammenhang	Chi-Quadrat	P	Aussage
KHK-Schweregrad – Cholesterinämie	18,24	0,001** *	<i>Erhöhter</i> Anteil von Cholesterinämie (ca. 31 %) bei 3-Gefäßerkrankung (gegenüber den anderen KHK-Schweregraden/-Erkrankungen)
KHK-Schweregrad – Diabetes mellitus	15,14	0,004**	<i>Erhöhter</i> Anteil von Diabetes mellitus (ca. 27 %) bei 3-Gefäßerkrankung (gegenüber den anderen KHK-Schweregraden/-Erkrankungen)

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0,001$)

Allein die nach dem KHK-Schweregrad gebildeten Patientenkollektive weisen statistisch bedeutsame Zusammenhänge mit dem Auftreten von Cholesterinämie bzw. Diabetes mellitus auf, wobei die Valenz bzw. Richtung der resultierenden Aussagen den spezifischen Erwartungen entspricht.

3.3.2 Parodontalindizes und Merkmale des Blutdrucks und Stoffwechsels

Auch bei Prüfung der Relationen zwischen den Merkmalen/Schädigungen des Blutdrucks und Stoffwechsels einerseits und den einschlägigen parodontalen Indizes andererseits ergaben sich relativ wenig statistisch bedeutsame Befunde ($m = 5$). Tabelle 22 enthält die signifikanten Zusammenhänge. Die Testungen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, wobei im Einzelnen der Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne Erkrankung/-Schädigung des Blutdrucks bzw. Stoffwechsels hinsichtlich der einzelnen parodontalen Parameter geprüft wurde.

Tab. 22: Signifikante Ergebnisse der Testung des Zusammenhangs zwischen den Faktoren des Blutdrucks und Stoffwechsels und den parodontalen Parametern (Mann-Whitney-U-Test)

Zusammenhang	Mann-Whitney-U	Z	Signifikanz	Aussage
Hypertonie – Anzahl der Zähne	33830,5	-2,616	,009**	<i>Erniedrigte</i> Anzahl von Zähnen bei Hypertonie (16,0) vs. Kontrolle (20,0)
Diabetes mellitus – GR Gesamtmittel	7417,0	-2,663	,008**	<i>Erhöhte</i> gingivale Rezession bei Diabetes mellitus (2,0) vs. Kontrolle (1,7)
Diabetes mellitus – GR mesial-distal	8914,0	-3,049	,002**	<i>Erhöhte</i> gingivale Rezession bei Diabetes mellitus (0,3) vs. Kontrolle (0,1)
Diabetes mellitus – AL mesial-distal	8953,5	-2,957	,003**	<i>Erhöhter</i> Attachmentlevel-Score bei Diabetes mellitus (4,0) vs. Kontrolle (3,5)
Diabetes mellitus – Anzahl der Zähne	15190,0	-3,553	,000***	<i>Erniedrigte</i> Anzahl von Zähnen bei Diabetes mellitus (12,0) vs. Kontrolle (19,0)

* signifikant ($p \leq 0,05$)

** sehr signifikant ($p \leq 0,01$)

*** hoch signifikant ($p \leq 0,001$)

Allein der Faktor Diabetes mellitus steht in vier sehr signifikanten oder hoch signifikanten Assoziationen mit verschiedenen Parodontalindizes (gingivale Rezession, Attachmentlevel, Zahnanzahl). Die Patienten mit arterieller Hypertonie weisen durchschnittlich weniger Zähne auf als Vergleichspatienten ohne arterielle Hypertonie.

Zum Abschluss des Ergebniskapitels sollte darauf hingewiesen werden, dass die statistischen Ergebnisse von Gruppenvergleichen durch stark unterschiedliche Gruppengrößen bzw. Gruppenumfänge beeinträchtigt werden können. Des Weiteren ist selbstverständlich davon auszugehen, dass die reine statistische Signifikanz eines Testresultates noch nicht bedeutet, dass dieses Resultat auch *klinische* Relevanz aufweist. Schließlich gilt speziell mit Blick auf die Zusatzanalysen (s. 3.3), dass die Einteilung originär kontinuierlicher Variablen in Klassen, wie z.B. Blutdruck→Hypertonie Ja/Nein oder Cholesterin→Cholesterinämie Ja/Nein, auf der einen Seite zwar unter klinischen Gesichtspunkten sinnvoll ist, auf der anderen Seite aber einen statistischen Informationsverlust bedeutet, der sich beeinträchtigend auf ein Testergebnis auswirken kann.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die Untersuchung der Probanden fand auf der kardiologischen Station statt. Es wurden nur Probanden ausgewählt, die am nächsten Tag einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, dabei war weder das Geschlecht noch das Alter ein Auswahlkriterium. Die Untersuchungen wurden von ausgebildetem Personal fachgerecht durchgeführt, wobei weder die Personen, die die anamnestischen und parodontalen Parameter erhoben haben, noch die Personen, die am Folgetag die Herzkatheteruntersuchung vollzogen haben, über die Untersuchungsergebnisse der anderen Gruppe Bescheid wussten. Somit war eine optimale Verblindung der Studie und ein Schutz vor einer Ergebnisverfälschung gewährleistet.

Die Erhebungsbögen zur Bestimmung der anamnestischen Parameter wurden von den Patienten unter Hilfestellung durch einen Zahnarzt bzw. einen Kardiologen ausgefüllt und nicht vom Probanden allein, so dass für ein optimales Verständnis der Fragen gesorgt war.

Für eine sichere Diagnostizierung einer Parodontitis ist die Messung des klinischen Attachmentverlustes entscheidend (PLAGMANN 1998). Dieser wurde während der Bestimmung der parodontalen Parameter erhoben. Sicherlich wäre eine zusätzliche röntgenologische Untersuchung des Kieferknochens der Probanden in der Zahnklinik von Vorteil gewesen, wie dies in verschiedenen Studien erfolgte (MATTILA et al. 1989, 1993; DE STEFANO et al. 1993). Dies war aber leider wegen der räumlichen Trennung der beiden Fachrichtungen und des Gesundheitszustandes der Probanden nicht möglich.

Die Herzkatheteruntersuchung stellt zurzeit die genaueste Untersuchungsmethode und den Standard bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung dar (FUSTER et al. 1992A, FUSTER et al. 1996, GROSS et al. 1996). Mittels der angiografischen Darstellung eines veränderten Gefäßvolumens lässt sich das Vorliegen einer Arteriosklerose am besten verifizieren (ISSELBACHER & SCHMAILZL 1995). Neben einer Objektivierung von Ausdehnung und Schweregrad einer ischämischen Herzerkrankung lassen sich die Notwendigkeit und Art von Re

vaskularisationsmaßnahmen nur durch genaue Kenntnisse der Koronaranatomie (Lokalisation und Ausmaß der Stenosen) entscheiden (CLASSEN et al. 1994).

Anders als bei ähnlichen Fall-Kontroll-Studien wie von Matilla et al. (1989, 1993), wurden in dieser Studie viel mehr Probanden untersucht. Und im Gegensatz zu vielen prospektiven Studien (Hujoel et al. 2000, Howell et al. 2001) wurden hier die Daten in Bezug auf den Schweregrad der koronaren Herzerkrankung direkt erhoben und ausgewertet.

4.2 Diskussion des Studiendesigns

Bei dieser Studie handelt es sich um eine verblindete Querschnittsstudie, da das bessere Verfahren einer Fall-Kontroll-Studie nicht realisierbar war.

Aufgrund des Probandenumfangs und der komplexen Untersuchungsmethoden handelt es sich um eine interdisziplinäre Studie. Wie bereits oben (4.1 Diskussion der Methode) erwähnt, wussten die beiden Untersucher (zahnmedizinischer Student und Kardiologe) nichts von den gegenseitigen Befunden.

Während bei vielen anderen Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis befasst haben, die Diagnose einer KHK anhand eines vom Patienten ausgefüllten Fragebogens erfolgte (HUJOEL et al. 2002, JOSHIPURA et al. 1996), erfolgte die Diagnosesicherung einer KHK bzw. des Schweregrades in dieser Studie durch die Koronarangiographie. Damit konnte die Fehldiagnose durch Unwissenheit des Patienten für die Daten der Schweregrade einer KHK ausgeschlossen werden.

Zur Bestimmung der Kausalität aus einer Korrelation zwischen den Schweregraden einer koronaren Herzerkrankung sowie den hier untersuchten Vorerkrankungen des Herzens und Parodontitis, sollten verschiedene Bedingungen erfüllt sein (SLOTS 1996). Es sollte eine Beziehung zwischen Schweregraden der KHK bzw. Vorerkrankungen des Herzens und Parodontitis in geographisch und genetisch verschiedenen Bevölkerungspopulationen ähnlich sein. Hierfür werden epidemiologische Studien wie diese benötigt. Es sollte des Weiteren geklärt werden, ob die Inzidenz und Prävalenz der Schweregrade der KHK bzw. Vorerkrankungen des Herzens bei Parodontitis-Patienten höher ist als bei paro-

dontal gesunden Probanden. Das Auftreten der Schweregrade der KHK bzw. Vorerkrankungen des Herzens sollte dem einer Parodontitis folgen (prospektive Studien). Hier zeigt sich ein Schwachpunkt unserer Studie. Es ist nicht erkennbar, ob die Probanden zuerst an einer Parodontitis oder an einem der Schweregrade der KHK bzw. an einer der Vorerkrankungen des Herzens erkrankten. Hierfür müsste man eine Nachuntersuchung der KHK-negativen bzw. der parodontitisfreien Probanden in einigen Jahren durchführen.

Eine Verringerung der Inzidenz der Schweregrade der KHK bzw. der Vorerkrankungen des Herzens sollte sich bei Reduktion bzw. Heilung der Parodontitis ergeben. Dies kann man aber nur anhand einer Interventionsstudie, die ethisch fragwürdig ist, feststellen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Erkrankungen des Herzens und ihre Folge sind die häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Hierbei nimmt die Arteriosklerose als Herzerkrankung den Platz an der Spitze der Todesursachen ein. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Parodontitis und koronaren Herzerkrankungen wird in der Literatur seit langem diskutiert. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, dass beide Erkrankungen viele gemeinsame Risikofaktoren haben. In dieser Studie lag der Fokus nicht auf der koronaren Herzerkrankung an sich, sondern auf den Schweregraden der KHK sowie weiteren Erkrankungen des Herzens und ob bei diesen ein Zusammenhang mit der Parodontitis aufgezeigt werden kann.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63,0 Jahren (Altersmedian). 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. Daher erfolgte bei allen Berechnungen eine Adjustierung auf das Alter, das Geschlecht, BMI, Bildung und das Rauchen. Somit konnten die Ergebnisse von diesen Störfaktoren bereinigt werden.

Bei der Testung des Zusammenhanges zwischen parodontalen Parametern und kardiologischen Befunden zeigten sich bei den KHK-Schweregraden hohe und höchst signifikante Ergebnisse für die Sondierungstiefe (ST Gesamtmittel: $p = 0,005$), die gingivale Rezession (GR Gesamtmittel/GR mesial-distal: $p = 0,000$), den Attachmentlevel (AL mesial-distal: $p = 0,000$) und die Anzahl der Zähne (AZ: $p = 0,000$).

Bei der Sondierungstiefe lagen die Werte der koronaren 1–3-Gefäßerkrankung sowie der Koronarsklerose nah beieinander (Median zwischen 2,8–2,89), unterschieden sich aber substantiell von der Kontrollgruppe (Ausschluss KHK, Median 2,60). Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei dem Attachmentlevel (AL mesial-distal). Hier lag der Median der Kontrollgruppe (Ausschluss KHK) bei 3,20 und der Median der koronaren 1–3-Gefäßerkrankung/Koronarsklerose zwischen 3,73 und 3,79. Des Weiteren zeigte sich dieser Trend auch bei der Anzahl der Zähne (AZ). Bei dieser lag der Median der Kontrollgruppe (Ausschluss KHK) bei 25,00 und der Median der koronaren 1–3-Gefäßerkrankung/Koronarsklerose zwischen 12,00 und 16,00. Berücksichtigt man, dass eine erhöhte Sondierungstiefe sowie ein erhöhter Attachmentlevel und eine geringere Zahnanzahl markante Merkmale einer Parodontitis sind, so kommt man zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK hinweisen, wobei sich aber kein weiterer Zusammenhang zwischen den Schweregraden einer KHK aufzeigen lässt.

Bei der gingivalen Rezession konnte dieser Kontrollgruppeneffekt nicht mehr nachgewiesen werden. Die Werte für die gingivale Rezession Ges.-Mittel wiesen einen substantiellen Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (Ausschluss KHK: Median = 1,55) und der Koronarsklerose (Median = 1,61) auf der einen Seite und den koronaren 1–3-Gefäßerkrankungen (Median zwischen 1,83 und 1,93) auf der anderen Seite auf. Die gingivale Rezession mesial-distal ergab bei der Kontrollgruppe (Ausschluss KHK) einen Median = 0,00, bei den koronaren 1–3-Gefäßerkrankungen einen Median zwischen 0,21 und 0,32 und bei der Koronarsklerose einen Median = 0,50. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse, die gegen die Hypothese eines möglichen Zusammenhangs der Parodontitis und der KHK ausfallen, könnte in der Entstehung der gingivalen Rezession zu finden sein. Denn anders als bei der Entstehung von höheren Sondierungstiefe und größeren Attachmentlevel, können gingivale Rezessionen

auch unabhängig von parodontalen Erkrankungen entstehen. Vor allem eine falsche Putztechnik und zu fester Druck der Zahnbürste kann diese Rezessionen verursachen.

Ein wesentlicher Parameter bei der Erst- und Verlaufsdiagnostik einer Parodontalerkrankung stellt das Bluten auf Sondieren (BOP, „Bleeding on Probing“) und der Plaque-Index (PI) dar. Statistisch konnten keine Signifikanzen zwischen diesen Parametern und den kardiologischen Parametern festgestellt werden. Eine Ursache für dieses Ergebnis 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.

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einschlägigen parodontalen Indizes und akutem Infarkt ergab keine Signifikanz. Jedoch zeigte sich bei der Assoziation zwischen den parodontalen Indizes und dem Zustand nach Infarkt eine Reihe von Signifikanzen. So betrug die Signifikanz bei der gingivalen Rezession (GR mesial-distal) $p = 0,01$, beim Plaque-Index (PI) $p = 0,28$ und bei der Anzahl der Zähne (AZ): $p = 0,000$. Der Median bei der gingivalen Rezession war bei dem Infarkt-Kollektiv erhöht (Med = 0,35) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Med = 0,16). Gleiches zeigte sich beim Plaque-Index (Infarkt-Kollektiv: Median = 1,80, Kontrollgruppe: Median = 1,50). Bei der Anzahl der Zähne ergab sich für das Infarkt-Kollektiv ein Median = 10,50 und für die Kontrollgruppe ein Median = 19,00. Somit lässt sich ein leichter Zusammenhang zwischen dem Zustand nach Infarkt und der Parodontitis aufzeigen.

Die Auswertung der Datensätze bei dem Zustand nach einer Bypass-OP (ACB-OP) wiesen zwei hoch signifikante Zusammenhänge auf. Bei der gingivalen Rezession (GR mesial-distal) war $p = 0,004$ und bei der Anzahl der Zähne (AZ) war $p = 0,007$. Der Median bei der gingivalen Rezession war bei der Kontrollgruppe signifikant niedriger (Median = 0,16) als bei den Patienten mit Zustand nach ACB-OP (Median = 0,35). Bei der Anzahl der Zähne lag der Median bei der Kontrollgruppe bei 19,00 und bei der der Patienten mit Zustand nach ACB-OP bei nur 10,50. Somit lassen sich auch hier Ergebnisse aufzeigen, die die Hypothese eines möglichen Zusammenhanges zwischen KHK und Parodontitis unterstützen.

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einschlägigen parodontalen Indizes und dem Zustand nach einer Stent-OP (PCI) brachte signifikante Ergebnisse bei der Sondierungstiefe (ST Gesamtmittel: $p = 0,10$, und ST mesial-distal: $p = 0,26$), beim Attachmentlevel (AL mesial-distal) $p = 0,28$ und bei der Zahnanzahl (AZ: $p = 0,17$). Auch hier zeigt sich die sich durch diese Studie durchziehende Tendenz, dass nämlich bei der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Sondierungstiefen (ST Gesamtmittel: Median = 2,74 und ST mesial-distal: Median = 3,19) und Attachmentlevel (AL mesial-distal: Median = 3,54) gemessen wurden als bei dem Patientenkollektiv mit Zustand nach PCI (ST Gesamtmittel: Median = 2,88 und ST mesial-distal: Median = 3,24 und AL mesial-distal: Median = 3,79). Des Weiteren hatte die Kontrollgruppe signifikant mehr Zähne (AZ: Median = 19,00) als bei dem Patientenkollektiv mit Zustand nach PCI (AZ: Median = 14).

Besonders viele und auch hohe bis höchstsignifikante Ergebnisse ergaben sich bei dem Verdacht auf Myokarditis/DCM. Hier verfehlt lediglich ein einziger parodontaler Index (Plaque-Index) Signifikanz. Dabei kommt der gingivalen Rezession mesial-distal ($p = 0,000$, dem Attachmentlevel mesial-distal ($p = 0,000$) und der Anzahl der Zähne ($p = 0,000$) die relativ größte statistische Bedeutung zu (hohe Signifikanz), gefolgt vom Sondierungstiefen-Gesamtmittelwert ($p = 0,10$) und schließlich von der Sondierungstiefe mesial-distal ($p = 0,12$) sowie dem Gesamtmittelwert der gingivalen Rezession ($p = 0,16$). Als Valenz/Richtungsaussage lässt sich generell feststellen, dass bei sämtlichen signifikanten parodontalen Indizes (ausgenommen der Zahnanzahl) im Verdachtskollektiv substanziell geringere Ausprägungen bzw. Werte vorliegen als im Kontrollkollektiv (s. Tab. 20). Bei der Zahnanzahl (AZ) finden sich bei dem Verdachtskollektiv substanziell weniger Zähne als bei dem Kontrollkollektiv (s. Tab. 20). Somit wird auch hier unsere Verdachtshypothese weiter bestärkt.

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen kardiologischen Erkrankungen und Merkmalen des Blutdruckes und Stoffwechsels konnten für die koronare 3-Gefäßerkrankung signifikante Ergebnisse nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit der Cholesterinämie gab es sogar ein höchst signifikantes Ergebnis ($p = 0,001$). Es zeigte sich ein erhöhter Anteil von Cholesterinämie (ca. 31 %) im Vergleich zu den anderen KHK-Schweregraden/-Erkrankungen.

Eine mögliche Begründung für die Tatsache, dass sich nicht bei allen Erkrankungen des Herzens eine Erhöhung im Vergleich zu den Kontrollgruppen aufzeigen lässt, könnte sich in der Auswirkung einer cholesterinsenkenden Medikation der betroffenen Patienten widerspiegeln.

Beim Diabetes mellitus kam es zu einer hohen Signifikanz ($p = 0,004$). Der Anteil der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten war bei der koronaren 3-Gefäßerkrankung mit ca. 27 % höher als bei den anderen KHK-Schweregraden/Erkrankungen.

Das Ergebnis wird durch Aussagen anderer Autoren, die Diabetikern ein um ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko an KHK zu erkranken zusprechen, bestätigt (SIMON & KLISCH 2001).

Die Untersuchung zwischen Parodontalindizes und Merkmalen des Blutes und Stoffwechsels ergab insgesamt fünf signifikante Ergebnisse. Vor allem der Diabetes mellitus zeigte hohe bis höchste Signifikanzen. So konnte eine erhöhte gingivale Rezession (GR Gesamtmittel: $p = 0,008$, GR mesial-distal: $p = 0,002$), ein erhöhter Attachmentlevel (AL mesial-distal: $p = 0,003$) und ein höherer Zahnverlust (ZA: $p = 0,000$) bei Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus hin und bestätigen somit die Aussagen anderer Autoren (HUJOEL et al 2000).

Auch bei der Hypertonie und der Anzahl der Zähne zeigte sich eine hohe Signifikanz ($p = 0,009$). Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie konnte ein höherer Zahnverlust nachgewiesen werden.

4.4 Diskussion 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 Herzerkrankungen 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. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit dem

Zusammenhang von Herzerkrankungen und der Parodontitis beschäftigen (s. Tab.23). Die meisten dieser Studien haben den Fokus auf den Zusammenhang KHK und Parodontitis und eher weniger auf den Schweregrad der KHK bzw. Vorerkrankungen des Herzens.

Die Tabelle 23 zeigt, dass die einzelnen Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Problematisch bei epidemiologischen Studien ist die Definition der Mundgesundheit. Es werden eigene Indizes kreiert, die einen Vergleich zwischen den Studien eigentlich nicht zulassen, unabhängig davon, ob es sich um prospektive, Querschnitts- oder Fall-Kontroll-Studien handelt. Im Folgenden soll eine Übersicht über die bisherigen Studien zu diesem Thema vermittelt werden.

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

Anders als bei 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 et al. (1989) kann.

Die Ergebnisse von MATTILA et al. (1989) waren Anlass für eine weitere Studie, die den Zusammenhang zwischen oraler Gesundheit und koronaren Herzerkrankungen untersuchte (DE STEFANO et al. 1993). 9.760 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 zwischen 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 9.760 Personen nur die 1.600 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. Eine von MATTILA et al (1993) angefertigte Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Koronarstenosen und dem röntgenologisch er-

fassten Zustand des alveolären Stützknochens. Es ergab sich eine $OR = 1,4$, bekannte Risikofaktoren wurden mit einbezogen. In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Aber wie schon in der Studie von MATTILA et al. (1989) wurde der „total dental index“ benutzt, der wie oben bereits erwähnt nicht so aussagekräftig ist wie die in unserer Studie gemessene Sondierungstiefe.

JOSHIPURA et al. (1996) untersuchten 44.119 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 zehn 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 Untersuchungen 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 9.962 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 hätte das Ergebnis möglicherweise verdeutlicht.

Die Arbeitsgruppe um HUJOEL et al. werteten die Daten von 8.032 Probanden aus. Sie konnten 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 4.027 Probanden: Sie konnte bei Zahnlosen keine Reduktion des KHK-Risikos beobachten und folgerte, 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. (2002b) 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 existierender KHK. Wie bereits dargelegt, erfolgte die Festlegung des KHK-Befundes in unserer Studie durch eine koronarangiographische, invasive Untersuchung mittels eines Linksherzkatheters.

In einer Studie der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz aus dem Jahr 2003 wurden 101 Patienten eines Testkollektivs mit gesicherter Diagnose einer koronaren Herzerkrankung mit ebenfalls 101 gesunden Patienten eines Kontrollkollektivs hinsichtlich klinisch-parodontologischer Parameter verglichen (WILLERSHAUSER et al. 2003). Im Rahmen von kardiologischen Routineuntersuchungen wurde bei den Patienten des Testkollektivs 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 sechs 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 mittels des Plaque-Indexes 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 Seitenzähnen 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.

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

GRAU et al. (2004) kamen in ihrer Studie an 771 Patienten über den potenziellen Zusammenhang zwischen Parodontitis/Gingivitis und dem Auftreten eines Schlaganfalls zu einem positiven Ergebnis für Männer und Individuen jüngeren Alters (< 60 Jahren). Frauen waren nicht betroffen. Patienten mit einer schweren Parodontitis wiesen ein wesentlich höheres Schlaganfallrisiko auf. Radiologisch sichtbarer Knochenabbau und Gingivitis waren ebenfalls mit einer Zunahme des Schlaganfallrisikos assoziiert (GRAU et al. 2004).

Tab. 23: Übersicht bisheriger Studien

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

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

5 Konklusion

Testung des Zusammenhanges zwischen parodontalen Parametern und kardiologischen Befunden

1. Bei den KHK-Schweregraden zeigten sich hohe und höchst signifikante Ergebnisse für die erhöhte Sondierungstiefe (ST Gesamtmittel: $p = 0,005$), die erhöhte gingivale Rezession (GR Gesamtmittel/GR mesial-distal: $p = 0,000$), den erhöhten Attachmentlevel (AL mesial-distal: $p = 0,000$) und die geringere Anzahl der Zähne (AZ: $p = 0,000$).
2. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einschlägigen parodontalen Indizes und akutem Infarkt ergab keine Signifikanz.
3. Beim Zustand nach Infarkt betrug die Signifikanz bei einer erhöhten gingivalen Rezession (GR mesial-distal) $p = 0,01$, beim erhöhten Plaque-Index (PI) $p = 0,28$ und bei der geringeren Anzahl der Zähne (AZ): $p = 0,000$.
4. Die Auswertung der Datensätze bei dem Zustand nach einer Bypass-OP (ACB-OP) wiesen zwei hoch signifikante Zusammenhänge auf. Bei einer erhöhten gingivalen Rezession (GR mesial-distal) war $p = 0,004$ und bei einer geringeren Anzahl der Zähne (AZ) war $p = 0,007$.
5. Die Untersuchung des Zustandes nach einer Stent-OP (PCI) brachte signifikante Ergebnisse bei einer erhöhten Sondierungstiefe (ST Gesamtmittel: $p = 0,10$ und ST mesial-distal: $p = 0,26$), bei einem erhöhtem Attachmentlevel (AL mesial-distal: $p = 0,28$) sowie bei einer geringeren Zahnanzahl (AZ: $p = 0,17$).
6. Besonders viele und auch hohe bis höchst signifikante Ergebnisse ergaben sich bei dem Verdacht auf Myokarditis/DCM. Hier verfehlt lediglich ein einziger parodontaler Index (Plaque-Index) Signifikanz. So betrug die Signifikanz bei der erhöhten gingivalen Rezession mesial-distal $p = 0,000$, bei einem erhöhten Attachmentlevel mesial-distal $p = 0,000$, bei der geringeren Anzahl der Zähne $p = 0,000$, bei dem erhöhten Son-

dierungstiefen-Gesamtmittelwert $p = 0,10$, bei der erhöhten Sondierungstiefe mesial-distal $p = 0,12$ und bei dem Gesamtmittelwert einer erhöhten gingivalen Rezession $p = 0,16$.

Untersuchung der Zusammenhänge zwischen kardiologischen Erkrankungen und Merkmalen des Blutdruckes und Stoffwechsels

1. Für die koronare 3-Gefäßerkrankung bei der Cholesterinanämie ($p = 0,001$) und beim Diabetes mellitus ($p = 0,004$) konnte eine hohe Signifikanz nachgewiesen werden.

Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Parodontalindizes und Merkmalen des Blutes und Stoffwechsels

1. Es konnte eine erhöhte gingivale Rezession (GR Gesamtmittel: $p = 0,008$, GR mesial-distal: $p = 0,002$), ein erhöhter Attachmentlevel (AL mesial-distal: $p = 0,003$) und ein höherer Zahnverlust (ZA: $p = 0,000$) bei Diabetes mellitus nachgewiesen werden.
2. Bei dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie konnte ein höherer Zahnverlust signifikant nachgewiesen werden ($p = 0,009$).

6 Zusammenfassung

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der koronaren Herzerkrankung (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 potenziellen Zusammenhang zwischen der parodontalen Erkrankung und den Schweregraden einer koronarangiographisch gesicherten KHK sowie weiterer Erkrankungen des Herzens darzulegen.

617 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 sowie der anamnestischen Daten wurden die Patienten in ein Testkollektiv nach Schweregrad der KHK (Ausschluss KHK, koronare 1-Gefäßerkrankung/koronare 2-Gefäßerkrankung, koronare 3-Gefäßerkrankung, Koronarsklerose), akuter Infarkt, Zustand nach Infarkt, Zustand nach ACB-OP, Zustand nach PCI und Verdacht auf Myokarditis/DCM und in ein Kontrollkollektiv mit den koronar gesunden Patienten (KHK-) eingeteilt. Test- und Kontrollkollektiv wurden hinsichtlich der Ergebnisse der zahnärztlich-parodontalen Untersuchung gegenübergestellt, wobei eine Adjustierung auf gängige Moderatoren (Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Nikotin- und Alkoholkonsum) erfolgte. Des Weiteren wurden auch Merkmale des Blutdruckes und Stoffwechsels auf Zusammenhänge mit den kardiologischen Erkrankungen und parodontologischen Indizes ausgewertet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde die Verdachtshypothese, dass Erkrankungen des Herzens mit einer signifikanten Verschlechterung der parodontalen Gesundheit (gemessen an den parodontalen Indizes) einhergehen, bestätigen. Am stärksten war dieser Zusammenhang bei der Myokarditis/DCM nachweisbar. Bei keiner Auswertung konnte eine signifikante Datenlage erhoben werden, die entgegen der Hypothesentendenz verlief. Einen substantiellen Unterschied im Vergleich der Schweregrade einer KHK auf die Auswirkung der aussagekräftigen parodontalen Indizes Sondierungstiefe und Attachmentlevel

konnte nicht aufgezeigt werden. Hieraus kann man schließen, dass mit der stärkeren Ausprägung einer KHK keine signifikante noch stärkere Verschlechterung der parodontalen Gesundheit einhergeht.

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

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.

7 Summary

A possible connection between periodontitis and coronary heart disease (CHD) has been discussed in the literature for a long time. The existing studies on this subject show divergent results. The existence of a CHD had not been objectivised by means of an invasive diagnosis in any of the previous studies. The aim of this study was to demonstrate a potential connection between periodontal disease and the degrees of severity of a CHD confirmed by means of coronary angiography, and of other types of heart disease.

617 probands were admitted as in-patients to the Clinic for Cardiology for diagnosis by coronary angiography using a left heart catheter and underwent a pre-operative dental-periodontological examination. Significant periodontological parameters were recorded. Once the result of the catheter examination and the anamnestic data had been evaluated, the patients were divided into a test group according to the degree of severity of the CHD (exclusion CHD, 1-vessel coronary artery disease/2-vessel coronary artery disease, 3-vessel coronary artery disease, coronary arteriosclerosis), acute infarct, condition after infarct, condition after ACB-OP, condition after PCI and suspected myocarditis/DCM and into a control group with the patients of good coronary health (CHD-). The test and control groups were contrasted with regard to the results of the dental-periodontal examination, with adjustment being made to conventional moderators (sex, age, education, BMI, nicotine and alcohol consumption). Features of blood pressure and metabolism were also evaluated for connections with the cardiological diseases and periodontological indices.

When evaluating the results, the tentative hypothesis that heart diseases are associated with a significant deterioration in periodontal health (measured by the periodontal indices) was confirmed. The evidence of this connection was strongest in the case of myocarditis/DCM. Significant data running counter to the hypothetical tendency was not found in any of the evaluations. When comparing the degrees of severity of a CHD to the effect of the meaningful periodontal indices of probing depth and attachment level, it was not possible to demonstrate a substantial difference. It can therefore be concluded that a

greater intensity of a CHD is not associated with a significant, even greater deterioration of periodontal health.

On the basis of the data available to date, there are discreet indications of a possible connection between a periodontal disease and CHD and other types of heart disease.

The quantitative extent of this correlation must be defined in more detail. Further clarification is required as to whether the correlation between periodontitis and atherosclerosis is merely an epiphenomenon or whether periodontal diseases actually play a causal role in the development of atherosclerosis. Prospective intervention studies to confirm a causal relationship would be desirable.

8 Abkürzungsverzeichnis

9-HODE	9S-hydroxy-10E, 12Z-octadecadienoic acid
AL	klinischer Attachmentlevel
APA	Akute-Phase-Antwort
BOP	Bluten auf Sondieren (Bleeding on Probing)
CRP	c-reaktives Protein
ELAM-1	endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül
GR	gingivale Rezession
ICAM-1	interzelluläres Adhäsionsmolekül
IFN-g	Interferon-gamma
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
KHK	koronare Herzerkrankung
LBP	LPS-bindendes Protein
LDL	Low Density Lipoproteins
LPS	Lipopolysaccharide
MMP	Matrix-Metalloproteinase
NO	Stickstoffmonoxid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDGF	platelet derived growth factor
PGE2	Prostaglandin E2
PLI	Plaque-Index
PMN	neutrophile Granulozyten (polymorphkernige Granulozyten)
SOD	Superoxiddismutase
ST	Sondierungstiefe
TNF-a	Tumornekrosefaktor alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Risikofaktoren für Arteriosklerose.....	12
Tab. 2: Klassifikation der Arteriosklerose (American Heart Association).....	14
Tab. 3: Fall-Kontroll-Studien (KHK/Parodontitis).....	26
Tab. 4: Retrospektive Studien (KHK/Parodontitis).....	26
Tab. 5: Prospektive Studien (KHK/Parodontitis).....	27
Tab. 6: „Cross-sectional“-Studien (KHK/Parodontitis).....	28
Tab. 7: Idealer BMI	50
Tab. 8: Schulbildung in der Gesamtstichprobe	54
Tab. 9: Verteilung der KHK-Erkrankungen	55
Tab. 10: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und KHK-Schweregrad (Kruskal-Wallis-H-Test).....	56
Tab. 11: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Kruskal-Wallis-H-Testes bei den KHK-Kollektiven.....	57
Tab. 12: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach akutem Infarkt (Mann-Whitney-U-Test).....	59
Tab. 13: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach Infarkt (Mann-Whitney-U-Test)	59
Tab. 14: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den Infarkt-Kollektiven	60
Tab. 15: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach ACB-OP (Mann-Whitney-U-Test)	61
Tab. 16: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den ACB-OP-Kollektiven.....	61
Tab. 17: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Zustand nach PCI (Mann-Whitney-U-Test)	62
Tab. 18: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei den PCI-Kollektiven.....	63
Tab. 19: Testung des Zusammenhangs zwischen parodontalen Parametern und Verdacht auf Myokarditis/DCM (Mann-Whitney-U-Test)	64
Tab. 20: Deskriptive statistische Kennwerte der signifikanten Parameter des Mann-Whitney-U-Testes bei Verdacht auf Myokarditis/DCM	65

Tab. 21: Signifikante Ergebnisse der Testung des Zusammenhangs zwischen den kardiologischen Gruppenfaktoren und den Merkmalen/ Erkrankungen des Stoffwechsels 69

Tab. 22: Signifikante Ergebnisse der Testung des Zusammenhangs zwischen den Faktoren des Blutdrucks und Stoffwechsels und den parodontalen Parametern (Mann-Whitney-U-Test) 70

Tab. 23: Übersicht bisheriger Studien 85

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vergleich gesunder Zahnhalteapparat versus Zahn mit Parodontitis..	2
Abb. 2: Pathogenese der Parodontitis („critical pathway“ nach Salvi et al. 1997)	6
Abb. 3: Aufbau einer Arterie.....	10
Abb. 4: Technik des Herzkatheters	15
Abb. 5: Mechanismen der Wirkung oraler Bakterien auf das Herz.....	19
Abb. 6: WHO-Sonde.....	42
Abb. 7: Erklärung der Terminologie: mesial, distal, oral, vestibulär.....	43
Abb. 8: Messung der Sondierungstiefe.....	44
Abb. 9: Messung der gingivalen Rezession.....	44

11 Literaturverzeichnis

AGARWAL, S., PIESCO, N.P., JOHNS, J.P., RICELLI, A.E.: Differential expression of Il-1beta, TNF-alpha, Il-6, and Il-8 in human monocytes in response to lipopolysaccharides from different microbes. *J Dent Res* (1995) 74 (4): 1057–1065

ALLONSO, J.J., DURAN, J.M., GIMENO, F., BERMEJO, J., GARCIMARTIN, I., FUENTE, L., MUNOZ, J.C., FERNANDEZ-AVILEZ, F.: Clinical and angiographic restenosis after coronary stenting. Incidence and predictors. *J Am Coll Cardiol* (1997) 29: 239A

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) 78 (12): 1777–1782

ARETZ, H.T.: Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* (1987) 18: 619–624

ARMITAGE, G.C.: Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment. *Periodontol* (1996) 12: 33–39

ARMITAGE, G.C.: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* (1999) 4 (1): 1–6

ARNAUD, J., FAURA, H., BOURLARD, P., DENIS, B., FAVIER, A.F.: Longitudinal changes in Serum zinc concentration and distribution after myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* (1994) 230(2): 147–156

ASIKAINEN, S., ALALUUSUA, S.: Bacteriology of dental infections. *Eur Heart J* (1993) 14: 43–50

ASSMANN, G.: Nationale Cholesterin-Initiative. *Deutsches Ärzteblatt* (1990) 87: 991–1010

AXELSSON, P., LINDHE, J.: The effect of a plaque control program on gingivitis and dental caries in schoolchildren. *J dent Res* (1977) 56: 142–148

AXELSSON, P., LINDHE, J.: Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol* (1981a) 8 (3): 239–248

AXELSSON, P., LINDHE, J.: The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* (1981b) 8 (4): 281–294

AXELSSON, P.: Periodontal disease. Can they be provided for *Dtsch Zahnärztl Z* (1982) 37 (7): 540–544

BABOONIAN, C., TREASURE, T.: Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* (1997) 78: 539–543

BADORFF, C., LEE, G.H., LAMPHEAR, B.J., MARTONE, M.E., CAMPBELL, K.P., RHOADS, R.E., KNOWLTON, K.U.: Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* (1999) 5: 320–326

- BATH, K.H., VIRMANI, R., FROELICH, J.: Paired comparison of vascular wall reactions to Plasma stents, Strecker tantalum stents, and Wallstents in canine iliac and femoral arteries. *Circulation* (1996) 93: 2161–2169
- BECK, J., GARCIA, R., HEISS, G., VOKONAS, P.S., OFFENBACHER, S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* (1996) 67 (10): 1123–1137
- BRADSHAW, D.J., MARSH, P.D., SCHILLING, K.M., CUMMINS, D.: A modified chemostat system to study the ecology of oral biofilms, *J Appl Bacteriol* (1996) 80 (2): 124–130
- BRINKMANN, T.: Apoptosehemmung durch Zink beim Myokardinfarkt
- BURKE, A.P., FARB, A., ROBINOWITZ, M., VIRMANI, R.: Serial sectioning and multiple level examination of endomyocardial biopsies for the diagnosis of myocarditis. *Mod Pathol* (1991) 4: 690–693
- BUSSCHER, H.J., BOS, R., VAN DER MEI, H.C.: Initial microbial adhesion is a determinant for the strength of biofilm adhesion. *FEMS Microbiol Lett* (1995) 128 (3): 229–234
- CAFORIO, A.L., GRAZZINI, M., KEELING, P.J., ZACHARA, E., MANN, J.M., BOTTAZZO, G.F., MCKENNA, W.J.: Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* (1992) 85: 1734–1742
- CAFORIO, A.L., KEELING, P.J., ZACHARA, E., MESTRONI, L., CAMERINI, F., MANN, J.M., BOTTAZZO, G.F., MCKENNA, W.J.: Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* (1994) 344: 773–777
- CALIFF, R.M., FORTIN, D.F., Frid, D.J.: Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* (1991) 17: 2B–13B
- CHAMBERLAIN, J.C., GALTON, D.J.: Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Br Med Bull* (1990) 46 (4): 917–940
- CHAUNCEY, H.H., MUENCH, M.E., KAPUR, K.K, WAYLER, A.H.: The Effect of the loss of teeth on diet and nutrition. *Int Dent J* (1984) 34 (2): 98–104
- CHEN, M.K., LOWENSTEIN, F.: Masticatory handicap, socioeconomic status, and chronic conditions among adults. *J Am Dent Assoc* (1984) 109 (6): 916–918
- CHIU, B.: Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* (1999) 138 (5): 534–536
- CHOI, J.I., CHUNG, S.W., KANG, H.S., RHIM, B.Y., KIM, S.J., KIM, S.J.: Establishment of Porphyromonas gingivalis heat-shock-protein-specific T-cell lines from atherosclerosis patients. *J Dent Res* (2002) 81 (5): 344–348
- CHOW, L.H., RADIO, S.J., SEARS, T.D., MCMANUS, B.M.: Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* (1989) 14: 915–920

- CHOW, L.H., BEISEL, K.W., MCMANUS, B.M.: Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. *Lab Invest* (1992) 66: 24–31
- CHRISTEN, W.G., HENNEKENS, C.H., AJANI, U.A.: Periodontal disease and risks of cardiovascular disease. *Circulation* (1998) 97: 821
- CHUNG, H.J., CHAMPAGNE, C.M.E., SOUTHERLAND, J.H.: Effects of *P. gingivalis* infection on atheroma formation in ApoE(+/-)mice. *J Dent Res* (2000) 79: 313 (abstr 1358)
- CLASSEN, M., DIEHL, V., KOCHSIECK, K.: Innere Medizin Classen M., Diehl V., Kochsieck (Hrsg.) 3., neubearbeitete Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg (1994) 1021–1025, 1084–1095, 1186–1187
- COSTERTON, J.W., LEWANDOWSKI, Z., CALDWELL, D.E., KORBER, D.R., LAPPIN-SCOTT, H.M.: Microbial biofilms. *Ann Rev Microbiol* (1995) 49: 711–745
- DEONARAIN, R., CERULLO, D., FUSE, K., LIU, P.P., FISH, E.N.: Role for Interferon- β in Cocksackievirus B3 Infection. *Circulation* (2004)
- DESHPANDE, R.G., KHAN, M.B., GENCO, C.A.: Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* (1998) 66 (11): 5337–5343
- DESTEFANO, F., ANDA, R.F., KAHN, H.S., WILLIAMSON, D.F., RUSSEL, C.M.: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* (1993) 306 (6879): 688–691
- DORN, B.R., DUNN, W.A.Jr., PROGULSKE-FOX, A.: Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* (1999) 67 (11): 5792–5798
- EDWARDS, W.D.: Myocarditis and endomyocardial biopsy. *Cardiol Clin* (1984) 2: 647–656
- EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (EAS): Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* (1989) 8: 77–88
- EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (EAS): The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* (1988) 9: 571–600
- EBERSOLE, J.L., MACHEN, R.L., STEFFEN, M.J., WILLMANN, D.E.: Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* (1997) 107 (2): 347–352
- ESPOSITO, G., BLASI, F., ALLEGRA, L., CHIESA, R., MELISSANO, G., COSENTINI, R., TARSIA, P., DORS DONI, L., CNTONI, C., AROSIO, C., FAGETTI, L.: Demonstration of viable *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of carotid arteries by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Ann Vasc Surg* (1999) 13 (4): 421–425

- ESSELSTYN, C.B.Jr.: Updating a 12-year experience with arrest and reversal therapy for coronary heart disease (an overdue requiem for palliative cardiology). *Am J Cardiol* (1999) 84 (3): 339–341
- EVERSOLE, L.R., MIYASAKI, K.T., CHRISTENSEN, R.E.: The distribution of the antimicrobial protein, calprotectin, in normal oral keratinocytes. *Arch Oral Biol* (1992) 37 (11): 963–968
- FUJIOKA, S., KITaura, Y., UKIMURA, A., DEGUCHI, H., KAWAMURA, K., ISOMURA, T., SUMA, H., SHIMIZU, A.: Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* (2000) 36: 1920–1926
- FROTHINGHAM, C.: The relation between acute infectious diseases and arterial lesions. *Arch Intern Med* (1911) 8: 153–162
- FRUSTACI, A., BELLOCCI, F., OLSEN, E.G.: Results of biventricular endomyocardial biopsy in survivors of cardiac arrest with apparently normal hearts. *Am J Cardiol* (1994) 74: 890–895
- FUSTER, V., BADIMON, L., BADIMON, J.J., CHESEBRO, J.H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first of two parts). (1992a) *N Engl J Med* 326: 242–250
- FUSTER, V., ROSS, R., TOPOL, E.J.: Atherosclerosis and coronary heart disease. Hrsg.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers (1996) 1–21, 25–41, 129–149, 387–399, 401–420, 421–460, 463–474, 511–537, 539–555, 585–594, 701–714, 1433–1450
- GAXIOLA, E., VILETSTRA, R.E., BROWNE, K.F., EBERSOLE, D.G., BRENNER, A.S., WEEKS, T.T., KERENSKY, R.A.: Six-month follow-up of patients with multiple stents in a single coronary artery. *J Am Coll Cardiol* (1997) 29: 276A
- GEMMELL, E., SEYMOUR, G.J.: Interleukin 1, Interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Periodontal Res* (1993) 28 (2): 122–129
- GENCO, R.J.: Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* (1992) 63 (4): 338–355
- GENCO, R.J.: Current view of risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* (1996) 67 (10): 1041–1049
- GENCO, R.J.: Periodontal disease and risk for myocardial infarction and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* (1998) 19: 34–37
- GENCO, R.J., CHADDA, S., GROSSI, S.: Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American Population. *J Dent Res* (1997) 76: 408 (abstr 3158)
- GENCO, R.J., SLOTS, J.: Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res* (1984) 63 (3): 441–451

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

GIRNDT, J.: Herz- und Kreislaufkrankheiten durch Arteriosklerose. Ursache, Erscheinungsformen und Behandlungsmöglichkeiten. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (1994) 13–19, 20, 104–109

GRAU, A.J., BUGGLE, F., ZIEGLER, C., SCHWARZ, W., MEUSER, J., TASMAN, A.J., BUHLER, A., BENESCH, C., BECHER, H., HACKE, W.: Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* (1997) 28 (9): 1724–1729

GRAU, A.J., BECHER, H., ZIEGLER, C.M., LICHY, Ch., BUGGLE, F., KAISER, C., LUTZ, R., BÜLTMANN, DÖRFER, E.: Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* (2004) 35: 496

GRBIC, J.T., SINGER, R.E., JANS, H.H., CELENTI, R.S., LAMSTER, I.B.: Immunoglobulin isotypes in gingival crevicular fluid: possible protective role of IgA. *J Periodontol* (1995) 66 (1): 55–61

GROSS, R., SCHÖLMEIRICH, P., GEROK, W.: Die innere Medizin. Hrsg.: R. Gross, P. Schölmerich, W. Gerok. 9., neubearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer (1996) 9: 13–19, 28, 205–229, 323–324, 367–368

GULLESTAD, L., AASS, H., FJELD, J.G., WIKEBY, L., ANDREASSEN, A.K., IHLEN, H., SIMONSEN, S., KJEKSHUS, J., NITTER-HAUGE, S., UELAND, T., LIEN, E., FROLAND, S.S. AUKRUST, P. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* (2001) 103: 220–225

HAAS, J.E.: Myocarditis and sudden, unexpected death in childhood. *Pediatr Pathol* (1988) 8: 443–446

HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S.: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* (1994) 5: 78–111

HARASZTHY, V.I., ZAMBON, J.J., TREVISAN, M., SHAH, R., ZEID, M., GENCO, R.J.: *J Dent Res* (1998) Spec Iss 77: 666 (abstr 273)

HARASZTHY, V.I., ZAMBON, J.J., TREVISAN, M., ZEID, M., GENCO, R.J.: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* (2000) 71 (10): 1554–1560

HART, T.C., KORNMAN, K.S.: Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* (1997) 14: 202–215

HAUDE, M., ERBEL, R., STRAUB, U.: Short and long term results after intracoronary stenting in human coronary arteries: Monocentre experience with the balloonexpandable Palmaz-Schatz stent. *Br Heart J* (1991) 66: 337–345

HELLWIG, E., KLIMEK, J., ATTIN, T.H.: Epidemiologie entzündlicher Parodontopathien. In: Einführung in die Zahnerhaltung. Urban&Fischer (1999a) 2: 330

HELLWIG, E., KLIMEK, J., ATTIN, T.H.: Epidemiologie entzündlicher Parodontopathien. In: Einführung in die Zahnerhaltung, Urban&Fischer (1999b) 2: 322

HERNICHEL-GORBACH, E., KORNMANN, K.S., HOLT, S.C., NICHOLS, F., MEADOR, H., KUNG, J.T., THOMAS, C.A.: Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* (1994) 65(1): 8–16

Herold, G.: *Innere Medizin* (2001) 177–207

HERZBERG, M.C., MEYER, M.W.: Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* (1996) 67 (10): 1138–1142

HÖLSCHER, A.: Zur Bestimmung der Myokardperfusion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor und nach percutaner transluminaler Coronarangioplastie mittels digitalverarbeiteter Koronarangiogramme. Dissertation 1992

HORNBOSTEL, H., KAUFMANN, W., SIEGENTHALER, W.: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Hrsg.: H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler. 4 Auflage. Stuttgart, New York: Thieme (1992) 4: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7–2.9, 16.4

HOWELL, T.H., RIDKER, P.M., AJANI, U.A., HENNEKENS, C.H., CHRISTEN, W.G.: Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* (2001) 37 (2): 445–450

HUBER, S.A., LODGE, P.A.: Coxsackievirus b-3 myocarditis in balb/c mice. Evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol* (1984) 116: 21–29

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.: Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* (2000) 284 (11): 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 (7): 883–889

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.: Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking: causal or coincidental? *Periodontol* 2000 (2002a) 30: 51–60

HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A.: Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* (2002b) 81 (3): 186–191

ISHIKAWA, I., NAKASHIMA, K., KOSEKI, T., NAGASAWA, T., WATANABE, H., ARAKAWA, S., NITTA, H., NISHIHARA, T.: Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 (1997) 14: 79–111

ISSELBACHER, K.J., SCHMAILZL, K.J.G.: *Harrisons Innere Medizin*. Hrsg.: Kurt J. G. Schmailzl. Deutsche Ausgabe der 13. Auflage. Berlin, Wien u. a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag. (1995) 1: 528–536, 1124–1169, 1269, 1297–1326, 2851

JOSHIPURA, K.J., RIMM, E.B., DOUGLASS, C.W., TRICHOPOULOS, D., ASCHERIO, A., WILLET, WC.: Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* (1996) 75 (9): 1631–1636

- JUST, H., HORT, W., ZEIHNER, A.M.: Arteriosclerosis. New insights into pathogenetic mechanisms and prevention. Hrsg.: H. Just, W. Hort, M. Zeiher. Darmstadt: Steinkopff Verlag, New York: Springer Verlag (1994) 1–32, 41–128 (Supplement to Basic research in cardiology. Vol 89, Supp. I)
- KATZ, J., CHAUSHU, G., SHARABI, Y.: On the association between hypercholesterolemia, and cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* (2001) 28 (9): 865–868
- KINANE, D. F.: Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* (1998) 3 (1): 142–150
- KHOSROW, L.: Vergleichende Untersuchung zur Nutzung von Paclitaxelbeschichteten-Stents und unbeschichteten Stents zur Behandlung stenosierter Venenby-pässe (2008). Dissertation: 1–3
- KUHL, U., SEEBERG, B., SCHULTHEISS, H.P., STRAUER, B.E.: Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* (1994) 15 Suppl C: 62–67
- KUHL, U., NOUTSIAS, M., SEEBERG, B., SCHULTHEISS, H.P.: Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* (1996) 75: 295–300
- KUHL, U., PAUSCHINGER, M., SCHWIMMBECK, P.L., SEEBERG, B., LOBER, C., NOUTSIAS, M., POLLER, W., SCHULTHEISS, H.P.: Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* (2003a) 107: 2793–2798
- KUHL, U., PAUSCHINGER, M., BOCK, T., KLINGEL, K., SCHWIMMBECK, P.L., SEEBERG, B., POLLER, W., SCHULTHEISS, H.P.: Parvovirus b19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* (2003b) 108: 945–950
- KWEIDER, M., LOWE, G.D., MURRAY G.D., KINANE D.F., MCGOWAN, D.A.: Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? *Scott Med J* (1993) 38 (3): 73–74
- LAMONT, R.J., BEVAN, C.A., GIL, S., PERSSON, R.E. ROSAN, B.: Involvement of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae in adherence to *Streptococcus gordonii*. *Oral Microbiol Immunol* (1993) 8 (5): 272–276
- LARKIN, M.: Link between gum disease and heart disease disputed. *The Lancet* (2001) 358, 303
- LAVELLE, C.: Is periodontal disease a risk factor for coronary artery disease (CAD)? *J Can Dent Assoc* (2002) 68 (3): 176–180
- LEHMANN, H.: Schemata zur Kennzeichnung der Zähne. In: Einführung in die Restaurative Zahnheilkunde. Urban&Schwarzenberg (1993) 7: 20
- LENZO, J.C., FAIRWEATHER, D., CULL, V., SHELLAM, G.R., JAMES LAWSON, C.M.: Characterisation of murine cytomegalovirus myocarditis: cellular infiltration of the heart and virus persistence. *J Mol Cell Cardiol* (2002) 34: 629–640

- LEKAKIS, J., KALOFOUTIS, A.: Zinc concentration in serum as related to myocardial Infarction *Clin Cem* (1980) 26/12, 1660–1661
- LIMAS, C.J., GOLDENBERG, I.F., LIMAS, C.: Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies. *Circulation* (1995) 91: 631–634
- LOESCHE, W.J., LOPATIN, D.E.: Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol 2000* (1998) 16: 80–105
- LÖWE, H., Engels, S.: *Intensivmed und Notfallmed* (1999) 36: 652–661
- LUSIS, A.J., ROTTER, J.I., SPARKES, R.S.: Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate genes and processes in atherosclerosis. Hrsg.: A.J. Lusis, J.I. Rotter, R.S. Sparkes (Monographs in human genetics; Vol 14) Basel, Freiburg, Paris u. a.: Karger (1992) 14: 1–61, 160–171, 183–184, 197–204, 274–287, 363–376, 385–390
- MAASS, M., BARTELS, C., ENGEL, P.M., MAMAT, U., SIEVERS, H.H.: Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* (1998) 31 (4): 827–832
- MACKENZIE, R.S., MILLARD, H.D.: Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* (1963) 66: 192–198
- MAISCH, B., CAMERINI, F., SCHULTHEISS, H.P.: Immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* (1995) 333: 1713; discussion 1714
- MANNEBACH, H., HAMM, C., HORSTKOTTE, D.: 18th report of the statistics of heart catheter laboratories in Germany. Results of a combined survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology and Angiology Working Group (for ESC) of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research 2001. *Z Kardiol* (2002) 91: 727–729.
- MARCUS, A.J., HAJJAR, D.P.: Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res* (1993) 34 (12): 2017–2031
- MARON, B.J., TOWBIN, L.A., THIENE, G., ANTZELEVITCH, C., CORRADO, D., ARNETT, D., MOSS, A.J., SEIDMAN, C.E., YOUNG, J.B.: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* (2006) 113: 1807–1816
- MARSH, P.D., BRADSHAW, D.J.: Dental Plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* (1995) 15 (3): 169–175
- MARSHALL DAY, C.D., STEPHENS, R.G., QUIGLEY, L.F.: Periodontal disease: prevalence and incidence. *J Periodontol* (1955) 26: 185–203
- MASON, J.W., O'CONNELL, J.B., HERSKOWITZ, A., ROSE, N.R., MCMANUS, B.M., BILLINGHAM, M.E., MOON, T.E.: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* (1995) 333: 269–275

MATTILA, K.J.: Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* (1989) 225 (5): 293–296

MATTILA, K.J.: Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* (1993) 14: 51–53

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) 79 (2): 756–60

MATTILA, K.J., NIEMINEN, M., VALTONEN, V.V., RASI, V.P., KESANIEMI, Y.A., SYRJALA, S.L., JUNGELL, P.S., ISOLUOMA, M., HIETANIEMI, K., JOKINEN, M.J.: Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* (1989) 298 (6676): 779–781

MATTILA, K.J., VALTONEN, V.V., NIEMINEN, M., HUTTUNEN, J.K.: Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* (1995) 20 (3): 588–592

MATTILA, K.J., VALLE, M.S., NIEMINEN, M.S., VALTONEN, V.V., HIETANIEMI, K.L.: Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* (1993) 103 (2): 205–211

MEURMAN, J.H., JANKET, S.J., QVARNSTROM, M., NUUTINEN, P.: Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2003) 96 (6): 695–700

MESTRONI, L., KRAJINOVIC, M., SEVERINI, G.M., MILASIN, J., PINAMONTI, B., ROCCO, C., VATTA, M., FALASCHI, A., GIACCA, M., CAMERINI, F.: Molecular genetics of dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* (1995) 16 Suppl O: 5–9

MESTRONI, L., ROCCO, C., GREGORI, D., SINAGRA, G., DI LENARDA, A., MIOCIC, S., VATTA, M.: Familial dilated cardiomyopathy: Evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *Heart muscle disease study group. J Am Coll Cardiol* (1999) 34: 181–190

MICHEELIS, W., REICH, E.: Deutsche Mundgesundheitsstudie III. Institut der Deutschen Zahnärzte (1997)

MILLER, A.J., BRUNELLE, J.A., CARLOS, J.P.: The national survey of oral health in US employed adults and seniors. NIH (1987) Pub No 87–2868

MOORE, W.E., MOORE, L.V.: The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 (1994) 5: 66–77

MORRISON, H.I., ELLISON, L.F., TAYLOR, G.W.: Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* (1999) 6 (1): 7–11

MÜLLER, H.P.: Weiterführende Diagnostik. In: Checkliste der Zahnmedizin. Parodontologie. Thieme (2001a) 1: 99–100

MÜLLER, H.P.: Klinischer Befund. In: Checkliste der Zahnmedizin. Parodontologie. Thieme (2001b) 1: 84–85

- MÜLLER, H.P.: Untersuchungsmethoden. In: Checkliste der Zahnmedizin. Parodontologie. Thieme (2001c) 1: 47–48
- MÜLLER, H.P.: Spielt die marginale Parodontitis eine Rolle in der Pathogenese kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen. Gesundheitswesen (2002) 64 (2): 89–98
- NEILL, D.J., PHILLIPS, H.I.: The masticatory performance, dental state, and dietary intake of a group of elderly army pensioners. Br Dent J (1970) 128 (2): 581–585
- OFFENBACHER, S.: Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol (1996) 1 (1): 821–878
- OLSON, T.M., MICHELS, V.V., THIBODEAU, S.N., TAI, Y.S., KEATING, M.T.: Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. Science (1998) 280: 750–752
- OPHÜLS, W.: Arteriosclerosis and cardiovascular disease. Their relation to infectious diseases. JAMA (1921) 76: 700–701
- OSTERZIEL, K.J., HASSFELD, S., GEIER, C., PERROT, A.: familial dilated cardiomyopathy. Herz (2005) 30: 529–534
- PAGE, R.C.: The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of paradigm. Ann Periodontol (1998) 3 (1): 108–120
- PAGE, R.C., OFFENBACHER, S., SCHROEDER, H.E., SEYMOUR, G.J., KORNMANN, K.S.: Advances in pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontology 2000 (1997) 14: 216–248
- PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E.: Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. J Periodontol (1981) 52 (9): 477–491
- PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E.: Periodontitis in Man and other Animals. A Comparative Review. Basel, New York: Karger (1982)
- PARRILLO, J.E., CUNNION, R.E., ESTEIN, S.E., PARKER, M.M., SUFFREDINI, A.F., BRENNER, M., SCHAER, G.L., PALMERI, S.T., CANNON, R.O.: A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. N Engl J Med (1989) 321: 1061–1068
- PAUNIO, K., IMPIVAARA, O., TIEKSO, J., MÄKI, J.: Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45–64 years. Eur Heart J (1993) 14: 54–56
- PAUSCHINGER, M., BOWLES, N.E., KUHL, U., SCHWIMMBECK, L.P., SCHULTHEISS, H.P.: Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. Circulation (1999) 99: 1348–1354
- PAUSCHINGER, M., CHANDRASEKHARAN, K., NAOUTSIAS, M., KUHL, U., SCHWIMMBECK, L.P., SCHULTHEISS, H.P.: Viral heart disease: molecular diagnosis, clinical prognosis, and treatment strategies. Med Microbiol Immunol (Berl) (2004) 193: 65–69

- PESONEN, E., KAPRIO, E., RAPOLA, J., SOVERI, T., OKSANEN, H.: Endothelial cell damage in piglet coronary artery after intravenous administration of *E. coli* endotoxin: A scanning and transmission electron-microscopic study. *Atherosclerosis* (1981) 40 (1): 65–73
- PLAGMANN, H.C.: Epidemiologie der entzündlichen marginalen Parodontopathien. In: HEIDEMANN, D. (Hrsg.): *Parodontologie*. Urban&Schwarzenberg, München (1997): S. 75
- PLAGMANN, H.C.: *Lehrbuch der Parodontologie*. München: Hanser (1998)
- POTEMPA, J., IMAMURA, T., TRAVIS, J.: *J Dent Res* (1999) Spec Iss 78: 180 (abstr 593)
- PUSSINEN, P.J., JOUSILAHTI, P., ALFTHAN, G., PALOSUO, T., ASIKAINEN, S., SALOMAA, V.: Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2003) 23 (7): 1250–1254
- PUSSINEN, P.J., JAUHAINEN, M., VILKUNARAUTIAINEN, T.: Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein (HDL). *J Lipid Res* (2004) 45: 139–147
- RATEITSCHAK, K.H., RATEITSCHAK, E.M., WOLF, H.F.: *Strukturbiologie*. In: *Farbatlant der Zahnmedizin. Parodontologie*. Thieme (1989a) Ausgabe 1: 1–1
- RAMFJORD, S.P.: Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol* (1959) 30: 51
- RATEITSCHAK, K.H., RATEITSCHAK, E.M., WOLF, H.F.: Therapie parodontaler Erkrankungen. In: *Farbatlant der Zahnmedizin. Parodontologie*. Thieme (1989b) 1: 131–138
- RIDKER, P.M., CUSHMAN, M., STAMPFER, M.J., TRACY, R.P., HENNEKENS, C.H.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* (1997) 336 (14): 973–979
- ROBINSON, J.L., HARTLING, L., CRUMLEY, E., VANDERMEER, B., KLASSEN, T.P.: A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord* (2005) 5: 12
- ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* (1993) 362 (6423): 801–809
- SAIKKU, P., LEINONEN, M., MATTILA, K., EKMAN, M.R., NIEMINEM, M.S., MAKELA, P.H., HUTTUNEN, J.K., VALTONEN, V.: Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* (1988) 2 (8618): 983–986
- SALVI, G.E., LAWRENCE, H.P., OFFENBACHER, S., BECK, J.D.: Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* (1997) 14: 173–201
- SCANNAPIECO, F.A.: Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Crit Rev Oral Biol Med* (1994) 5 (3–4): 203–248

- SCHULTHEISS, H.P.: dilated cardiomyopathy – a chronic myocarditis? New aspects on diagnosis and therapy. *Z Kardiol* (1993) 82 Suppl 4: 25–32
- SHAPIRA, L., SOSKOLNE, W.A., SELA, M.N., OFFENBACHER, S., BARAK, V.: The sekretion of PGE₂, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J. Periodontol* (1994) 65 (2): 139–146
- SHINO, T., KODAMA, M., HANAWA, H., FUSE, K., YAMAMOTO, T., AIZAWA, Y.: Suppression of myocardial inflammation using suramin, a growth factor Blocker. *Circ J* (2002) 66: 385–389
- SHOENFELD, Y., SHERER, Y., HARATS, D.: Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* (2001) 22 (6): 293–295
- SHOR, A., KUO, C.C., PATTON, D.L.: Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* (1992) 82 (3): 158–161
- SILNESS, J., LÖE, H.: Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation between oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* (1964) 22: 121–135
- SIMON, B., G., KLISCH, A.: Risikofaktoren und protektive Faktoren der koronaren Herzerkrankung. Online-Kardiologiebrief der Universitätsklinik Marburg (2001) (www.unimarburg.de/herzzentrum/welbutt1.htm)
- SLADE, G.D., OFFENBACHER, S., BECK, J.D., HEISS, G., PANKOW, J.S.: Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* (2000) 97 (1): 49–57
- SLOTS, J.: Casual or causal relationship between periodontal infection and non-oral disease? (1998) *J Dent Res* 77: 1764–1765
- SLOTS, J., RAMS, T.E.: Microbiology of periodontal disease. In: Slots, J., Taubmann MA., editors. *Contemporary oral microbiology and immunology*. St. Louis, Mo Mosby (1992) 425–443
- SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D., CUGINI, M.A., SMITH, C., KENT, R.L.Jr.: Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* (1998) 25 (2): 134–144
- SONES, F.M.Jr.: Selective cine coronary arteriography in the diagnosis and evaluation of medical and surgical treatment of coronary atherosclerosis. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* (1968) 28 (6): 714–719
- STOBBE, H., BAUMANN, G.: Innere Medizin. Grundlage und Klinik innerer Krankheiten. Hrsg.: H. Stobbe, G. Baumann. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby (1996) 7: 265–269, 298–301, 557
- SYRJÄNEN, J., PELTOLA, J., VALTONEN, V.V. IIVANAINEN, M., KASTE, M., HUTTUNEN, J.K.: Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* (1989) 225 (3): 179–184
- SYRJÄNEN, J.: Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* (1990) 17 (7): 497–500

- TAYLOR, M.R., FAIN, P.R., SINAGRA, G., ROBINSON, M.L., ROBERTSON, A.D., CARNIEL, E., DI LENARDA, A., BOHLMAYER, T.J., FERGUSON, D.A., BRODSKY, G.L., BOUCEK, M.M., LASCOR, J., MOSS, A.C.: Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin a/c gene mutations. *J Am Coll Cardiol* (2003) 41: 771–780.
- TAYLOR-ROBINSON, D., ADUSE-OPOKU, J., SAYED, P., SLANEY, J.M., THOMAS, B.J., CURTIS, M.A.: Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2002) 21 (10): 755–757
- VAN DER BILT, A., OLTHOFF, L.W., BOSMAN, F., OOSTERHAVEN, S.P.: The effect missing postcanine teeth on chewing performance in man. *Arch Oral Biol* (1993) 38 (5): 423–429
- VILLARD, E., DUBOSCQ-BIDOT, L., CHARRON, P., BENAICHE, A., CONRAADS, V., SYLVIUS, N., KOMAJDA, M: Mutation screening in dilated cardiomyopathy: Prominent role of the beta myosin heavy chain gene. *Eur Heart J* (2005) 26: 794–803
- WAYLER, A.H., KAPUR, K.K., FELDMANN, R.S., CHAUNCEY, H.H.: Effects of age and dentition status on measures of food acceptability. *J Gerontol* (1982) 37 (3): 294–299
- WESSELY, R., KLINGEL, K., SANTANA, L.F., DALTON, N., HONGO, M., JONATHAN LEDERER, W., KANDOLF, R., KNOWLTON, K.U.: Transgenic expression of replication-restricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* (1998) 102: 1444–1453
- WHITTAKER, C.J., KLIER, C.M., KOLENBRANDER, P.E.: Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol* (1996) 50: 513–552
- WIESNER, R.: Über Veränderungen der Koronargefäße bei Infektionskrankheiten. *Wien Klein Wochenschr* (1906) 19: 725–726
- WILLERSHAUSEN, B., KRAHWINKEL, T., VALENTINIS, L., TODT, M.: Correlation between inflammatory periodontal disease and cardiovascular disease. *Eur J Med Res* (2003) 8: 449–504
- WILLET, W.C.: Diet and coronary heart disease. In: Willet WC., editor. *Nutritional epidemiology*. New York, N.Y: Oxford University Press (1990) 341–379
- WONG, S.C., BAIM, D.S., SCHATZ, R.A.: Immediate results and late out-comes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multi-center U.S. Palmaz-Schatz stent experience. *J Am Coll Cardiol* (1995) 26: 704–712
- WU, T., TREVISAN, M., GENCO, R.J., DORN, J.P., FALKNER, K.L., SEMPOS, C.T.: Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* (2000) 160 (18): 2749–2755
- XU, Q., DIETRICH, H., STEINER, H.J., GOWN, A.M., SCHOEL, B., MIKUZ, G., KAUFMANN, S.H., WICK, G.: Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. *Arterioscler Thromb* (1992) 12 (7): 789–799

XU, Q., KLEINDIENST, R., WAITZ, W., DIETRICH, H., WICK, G.: Increased expression of heat shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerotic lesions of rabbits specifically responding to heat shock protein 65. *J Clin Invest* (1993a) 91 (6): 2693–2702

XU, Q., WILLEIT, J., MAROSI, M., KLEINDIENST, R., OBERHOLLENZER, F., KIECHL, S., STULNIG, T., LUEF, G., WICK, G.: Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* (1993b) 341 (8840): 225–259

YOSHIMURA, F., TAKAHASHI, K., NODASAKA, Y., SUZUKI, T.: Purifikation and characterisation of a novel type of fimbriae from the oral anaerobe *Bacteroides gingivalis*. *J Bacteriol* (1984) 160 (3): 949–957

12 Anhang

12.1 Materialien und Dokumentationsvorlagen zur Studie

Patientenaufklärung

zur Studie:

„Die parodontale Erkrankung als Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung“
– Querschnittsstudie –

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

In jüngster Zeit deuten Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Parodontitis (Entzündung des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparates) und koronarer Herzerkrankungen (Arteriosklerose der Herzkranzgefäße) hin. Ursächlich für eine Parodontitis sind spezifische Bakterien, die u. a. auch eine Zerstörung des Kieferknochens verursachen können. In einigen Untersuchungen wurde die Vermutung geäußert, dass zwischen diesen in der Mundhöhle vorkommenden Bakterien und einer koronaren Herzerkrankung möglicherweise ein Zusammenhang besteht.

In diesem Zusammenhang würden wir bei Ihnen gerne eine Messung der parodontalen Taschen (Zahnfleischtaschen) vornehmen und aus diesen Taschen Proben für eine mikrobiologische Untersuchung (Bakteriennachweis) entnehmen. Die Messung der Taschen wird an allen Zähnen durchgeführt, die Probenentnahme beschränkt sich auf die drei tiefsten Taschen. Sowohl die Messungen als auch die Probenentnahme sind nahezu schmerzfrei. Darüber hinaus wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie uns einige Fragen zu der von Ihnen ausgeübten Mundhygiene beantworten würden.

Als „Nebeneffekt“ liefert die Untersuchung für Sie Informationen über Ihre Zahngesundheit und über einen eventuell erforderlichen Zahnarztbesuch.

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

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

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

Hiermit möchten wir Sie bitten, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Einverständniserklärung

Ich (Name des Patienten in Blockschrift) bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o. g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation/-aufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser Studie wurden von Herrn/Frau.....(Name des Zahnarztes/Mitarbeiters der Abteilung in Blockschrift) zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o. g. Studie teilzunehmen.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Der/Die Studienteilnehmer/-in bestätigt hiermit ferner den Erhalt einer Kopie dieses Schreibens.

Marburg, den

Unterschrift des aufklärenden
Zahnarztes/Mitarbeiters der Abteilung

Unterschrift des Patienten

Fragebogen zur Mundhygiene

im Rahmen der Studie

„Die parodontale Erkrankung als Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung“
der Abteilung für Parodontologie des Medizinischen Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheil-
kunde der Philipps-Universität Marburg

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der oben genannten Studie der Abteilung für Parodontologie des Medizinischen Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist es zusätzlich zu den klinischen Untersuchungen erforderlich, dass wir Hinweise auf Ihre Mundhygienegewohnheiten erhalten, aus denen wir Informationen in Bezug auf Entstehung und den Verlauf der Parodontitis (Parodontose) gewinnen können.

Bitte füllen Sie daher diesen Fragebogen sorgfältig aus.

Wie wird's gemacht?

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, indem Sie

⇒ in die **weißen Kästchen am Ende der Zeile ein Kreuz** machen.

Beispiel

Geschlecht:

Weiblich	<input checked="" type="checkbox"/>
Männlich	<input type="checkbox"/>

Zutreffendes bitte ankreuzen!

1. Wie oft putzen Sie sich gewöhnlich die Zähne?

2- bis 3-mal täglich	<input type="checkbox"/>
1-mal täglich	<input type="checkbox"/>
1-mal die Woche	<input type="checkbox"/>
Weniger als 1-mal die Woche	<input type="checkbox"/>

2. Wie lange putzen Sie sich die Zähne?

Bis 1 Minute	<input type="checkbox"/>
Bis 3 Minuten	<input type="checkbox"/>
Länger als 3 Minuten	<input type="checkbox"/>

3. Benutzen Sie Zahnseide oder Zahnzwischenraumbürstchen?

Ja	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>

4. Gehen Sie zum Zahnarzt?

Alle 6 Monate	<input type="checkbox"/>
Alle 12 Monate	<input type="checkbox"/>
Alle 2 Jahre	<input type="checkbox"/>
Nur bei Beschwerden	<input type="checkbox"/>

5. Wurde bei Ihnen eine Behandlung des Zahnfleisches durchgeführt?

Ja	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>

6. Haben Sie früher geraucht oder rauchen Sie zurzeit?

Ich habe noch nie geraucht	<input type="checkbox"/>
Ich habe bis zu 10 Jahre geraucht	<input type="checkbox"/>
Ich habe mehr als 10 Jahre geraucht	<input type="checkbox"/>
Ich rauche zurzeit	<input type="checkbox"/>

7. Wie oft trinken Sie Alkohol?

Nie	<input type="checkbox"/>
Manchmal	<input type="checkbox"/>
Täglich	<input type="checkbox"/>

8. Welchen Schulabschluss haben Sie?

Volksschul-/Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Mittlere Reife	<input type="checkbox"/>
Abschluss 10. Klasse	<input type="checkbox"/>
Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule)	<input type="checkbox"/>
Abitur (Hochschulreife)	<input type="checkbox"/>
Keinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/>

9. Leiden Sie an Aphthen (linsengroße, entzündliche, schmerzhaft, unregelmäßig wiederkehrende Veränderungen der Mundschleimhaut)?

Ja	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Auswertungs- und Bewertungsschema des Fragebogens zur Mundhygiene

Zur Beurteilung des Mundhygieneverhaltens werden die Fragen 1–5 herangezogen. Die Bewertung wird anhand eines Punktesystems durchgeführt. Es sind maximal 20 Punkte erreichbar. Ab 10 Punkte wird von einem „akzeptablen“ Mundhygieneverhalten ausgegangen. Die mögliche Punkteverteilung gestaltet sich wie folgt:

1. Wie oft putzen Sie sich gewöhnlich die Zähne?

2- bis 3-mal täglich		5 Punkte
1-mal täglich		3 Punkte
1-mal die Woche		0 Punkte
Weniger als 1-mal die Woche		0 Punkte

2. Wie lange putzen Sie sich die Zähne?

Bis 1 Minute		1 Punkt
Bis 3 Minuten		3 Punkte
Länger als 3 Minuten		5 Punkte

3. Benutzen Sie Zahnseide oder Zahnzwischenraumbürstchen?

Ja		5 Punkte
Nein		0 Punkte

4. Gehen Sie zum Zahnarzt?

Alle 6 Monate		5 Punkte
Alle 12 Monate		3 Punkte
Alle 2 Jahre		1 Punkt
Nur bei Beschwerden		0 Punkte

Die restlichen Fragen (5–8) sind für den Autor von allgemeinem Interesse zur Beurteilung:

- der Häufigkeit durchgeführter Parodontalbehandlungen (Frage 5)
- des Rauchverhaltens (Frage 6)
- des Alkoholkonsums (Frage 7)
- des Bildungsniveaus (Frage 8)

Diese Fragen werden miterhoben, fließen aber in die Auswertung der Studie nicht direkt mit ein.

Die Frage 9 dient dem Autor zur Hypothesengenerierung.

KHK-Studie/PA

Pat.-Nr.: _____ Pat.-Initialen: _____ Datum: _____

Raucher: Ja/Nein Gewicht: _____ K-Größe: _____

R

L

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

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

Gingivale Rezession (GR)

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

Attachementlevel (aus ST/GR berechnet)

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

Plaque-Index (PLI) n. Silness u. Loe (nur Ramfjord-Zähne vier Flächen)

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

Mikrobiolog. Proben (Zahn/Fläche):

--	--	--

Ins Labor

Beschriftet

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

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

Grad 0 = Keine Plaque nachweisbar

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

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

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

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

PLI: _____

12.2 Lebenslauf

Name	Schulte
Vorname:	Bernhard
Geburtsdatum:	27.06.1977
Geburtsort:	Köln
Eltern:	Dr. Wolfgang und Ursula Schulte
Geschwister:	Dr. Ursula Meyer und Monika Schulte
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	1983–1996
Zivildienst:	Malteser Hilfsdienst 1996–1998
Studium:	1998–2003 Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität Marburg
1999	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner
2001	Zahnärztliche Vorprüfung
2003	Zahnärztliche Prüfung
2003	Approbation als Zahnarzt
2002–2010	Doktorand in der Abteilung für Parodontologie am Med. Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Philipps- Universität Marburg
Beruf:	September 2003 Zahnarzt

12.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewics, Aumüller, Austermann

Cetin

Dalchow, Daut, Dibbets

Feuser, Flores-de-Jacoby, Folz

Gente, Gudermann

Hasilik, Hellinger, Hochban, Höffgen, Hühnermann

Kern, Koolman, Kulmann

Lammel, Lang, Lehmann, Lotzmann

Mengel, Mittag, Mandrek

Neumüller

Pieper

Radsak, Ramaswamy, Röhm

Seitz, Stachniss, Steininger, Stelzel, Stiletto, Stoll, Studer

Umstadt

Voigt

Wagner, Weihe, Wenz, Werner, Wilhelm

12.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. M. Stelzel für die Überlassung des Themas, die schnelle Korrektur und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit und Frau Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby für die Erlaubnis zur Durchführung der Studie in ihrer Abteilung.

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. 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.

Ich danke weiterhin Herrn Dipl.-Mathematiker Dr. Weich für die Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Analyse.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Parodontitis und Herzerkrankung mit dem Schwerpunkt auf den Schweregrad der koronaren Herzerkrankung“ im Institut/ in der Klinik für Zahn, Mund- und Kiefererkrankung der Phillipsuniversität Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Lotzmann mit Unterstützung durch meinen Doktorvater Herrn PD Dr. M. Stelzel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

.

Ort, Datum, Unterschrift