

# **Diplomarbeit**

## **Parodontitis und Atherosklerose**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde  
(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Wien**

ausgeführt an der

Abteilung für klinische Zahnerhaltung

unter der Anleitung von

Ass. Prof. DDr. Andreas Eder und O. Univ. Prof. Dr. Helmut Sinzinger

eingereicht von

Fiona Kutschera

Mat.Nr.: 0150459

Trauttmansdorffgasse 50/8 1130 Wien

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

Eingangs möchte ich mich bei Herrn Ass. Prof. DDr. Andreas Eder und Herrn O. Univ. Prof. Dr. Helmut Sinzinger für die Betreuung meiner Diplomarbeit herzlichst bedanken.

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,  
man muss sie für fertig erklären, wenn man nach  
Zeit und Umständen das Möglichste getan hat.  
Von Johann Wolfgang Goethe, Italienische Reise  
(über sein Drama Iphigene auf Tauris)

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Einleitung – Problemstellung - Zielstellung</b> ..... | 6  |
| <b>1.1. Parodontitis</b> .....                              | 8  |
| 1.1.1 Definition.....                                       | 8  |
| 1.1.2 Parodontitis – Epidemiologie.....                     | 14 |
| 1.1.3 Risikofaktoren der Parodontitis.....                  | 15 |
| 1.1.3.1 Alter.....  | 15 |
| 1.1.3.2 Geschlecht.....                                     | 17 |
| 1.1.3.3 Nikotinabusus.....                                  | 18 |
| 1.1.3.4 Alkoholkonsum.....                                  | 22 |
| 1.1.3.5 Adipositas.....                                     | 24 |
| 1.1.3.6 Mundhygiene.....                                    | 28 |
| 1.1.3.7 Ernährung.....                                      | 29 |
| 1.1.3.8 Stress.....   | 31 |
| 1.1.3.9 Diabetes mellitus.....                              | 33 |
| 1.1.3.10 HIV.....   | 37 |
| 1.1.3.11 Genetische Defekte / Polymorphismen.....           | 38 |
| 1.1.3.12 Genetischer Defekt im Immunsystem (IL-1).....      | 40 |
| 1.1.3.13 Erhöhte Leukozytenanzahl.....                      | 43 |
| 1.1.3.14 Monozyten Phänotyp.....                            | 44 |
| 1.1.3.15 Dysfunktion neutrophiler Granulozyten.....         | 46 |
| 1.1.3.16 Osteoporose.....                                   | 46 |
| 1.1.3.17 Medikamente.....                                   | 48 |
| <b>1.2 Atherosklerose</b> .....                             | 49 |
| 1.2.1 Definition.....                                       | 49 |
| 1.2.2 Epidemiologie.....                                    | 55 |
| 1.2.3 Risikofaktoren der Atherosklerose.....                | 56 |
| 1.2.3.1 Alter.....  | 56 |
| 1.2.3.2 Geschlecht.....                                     | 57 |
| 1.2.3.3 Nikotinabusus.....                                  | 59 |
| 1.2.3.4 Alkoholkonsum.....                                  | 61 |
| 1.2.3.5 Psychosoziale Faktoren.....                         | 62 |
| 1.2.3.6 Metabolisches Syndrom.....                          | 64 |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 1.2.3.6.1 | Adipositas .....                        | 64         |
| 1.2.3.6.2 | Dyslipoproteinämie .....                | 67         |
| 1.2.3.6.3 | Hypertonie .....                        | 71         |
| 1.2.3.6.4 | Diabetes mellitus .....                 | 73         |
| 1.2.3.7   | Bewegungsmangel.....                    | 74         |
| 1.2.3.8   | Entzündung.....                         | 75         |
| <b>2.</b> | <b>Material und Methodik</b> .....      | <b>77</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b> .....                 | <b>81</b>  |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b> .....                 | <b>86</b>  |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung / Abstract</b> ..... | <b>105</b> |
| 5.1.      | Zusammenfassung .....                   | 105        |
| 5.2.      | Abstract.....                           | 106        |
| 6.        | Literaturverzeichnis .....              | 107        |
| 7.        | Anhang .....                            | 132        |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen Zahnplaque und endogenen und exogenen Wirtsfaktoren in der Ätiologie der Parodontitis (modif. nach Clarke und Hirsch) ..... | 13 |
| Abbildung 2: Atherosklerose.....   | 54 |
| Abbildung 3: Prozentverteilung der Verstorbenen 2007 nach Todesursachen je Altersgruppe .....  | 57 |
| Abbildung 4: Modell von Beck und Offenbacher .....   | 95 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Kurzübersicht der Klassifikation der Parodontalerkrankungen (American Academy of Periodontology - AAP <sup>1</sup> ) .....                   | 14 |
| Tabelle 2: Atherosklerose - Gefäßregion und Beschwerdebild.....   | 50 |
| Tabelle 3: .....  | 50 |
| Tabelle 4: An Herz-Kreislauf Erkrankungen Gestorbene in Österreich in den Jahren 2004 bis 2007 nach Geschlecht .....                                    | 55 |
| Tabelle 5: Bauchumfang und gesundheitliches Risiko.....   | 65 |
| Tabelle 6: Klassifikation und Bewertung der Gewichtsgruppen mittels BMI .....   | 66 |
| Tabelle 7: Einteilung des Blutdruckes.....  | 71 |
| Tabelle 8: Vergleich von 8 Longitudinalstudien (prospektive Kohortenstudien) – parodontale Erkrankung als Risikofaktor für Atherosklerose bzw. KHK..... | 77 |
| Tabelle 9: 8 Longitudinalstudien im Vergleich - Ergebnis und Maß .....  | 81 |
| Tabelle 10: Odds Ratios (OR) für KHK insgesamt, tödliche KHK bzw. Insult.....   | 90 |

## 1. Einleitung – Problemstellung - Zielstellung

Die Atherosklerose ist mit ihren Folgeerkrankungen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Die derzeit bekannten Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus können jedoch nur etwa 50-70% der atherosklerotischen Gefäßerkrankungen erklären.<sup>1)</sup>

Bereits 1858 beschrieb Rudolf Virchow die entscheidende Rolle der Entzündung in der Atherogenese.<sup>2)</sup> Das von ihm postulierte Konzept wurde aber erst Ende des 20. Jahrhunderts wieder aufgegriffen. Heutzutage geht man davon aus, dass die Entzündung eine Schlüsselrolle in der Atherogenese spielt. Seit vielen Jahren werden zudem chronische Infektionen und Entzündung mit Atherosklerose in Verbindung gebracht.

Zuletzt wurde beobachtet, dass Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen häufig parodontale Probleme haben. Darüberhinaus weisen Parodontitis und Atherosklerose gemeinsame Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alter, männliches Geschlecht, Alkoholabusus, Soziale Vereinsamung, Stress, Anzahl der Leukozyten, Diabetes mellitus, Plasma Fibrinogen auf.<sup>3),4)</sup> Daher liegt die Vermutung nahe, dass Parodontitis eine kausale Rolle in der Atherogenese spielen könnte.

Zahlreiche Studien u.a. von DeStefano et al.<sup>5)</sup>, Mattila et al.<sup>6)</sup>, Beck et al.<sup>7)</sup> und Genco et al.<sup>8)</sup> deuten auf eine mögliche Kausalbeziehung zwischen Parodontitis und Atherosklerose bzw. ihren Folgeerkrankungen hin. Jedoch konnte bisher noch nicht die nötige Evidenz

---

<sup>1)</sup> Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug;23(8):1309-11.

<sup>2)</sup> Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* Hirschwald A.. Berlin. 1958.

<sup>3)</sup> Beck JD. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). *Periodontal care for older adults.* Canadian Scholars Press Inc. Toronto. 1992:9-36.

<sup>4)</sup> Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):127-41.

<sup>5)</sup> DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993 Mar;306(6879):688-91.

<sup>6)</sup> Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):588-92.

<sup>7)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.

<sup>8)</sup> Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res.* 1997;76:408(Abstract 3158).

prospektiv in kontrollierten Studien erbracht werden um Parodontitis als eigenständigen Risikofaktor für Atherosklerose zu belegen.

## 1.1. Parodontitis

### 1.1.1 Definition

Die Parodontitis ist ein entzündungsbedingter Attachmentverlust, gekennzeichnet durch einen radiologisch nachweisbaren Kieferknochenabbau. In der Regel geht der Parodontitis eine plaquebedingte Gingivitis voraus, doch ist es nicht zwingend, dass sich aus jeder Gingivitis, die über Monate oder Jahre bestehen kann, eine Parodontitis entwickelt. Jedoch ist die Parodontitis im Gegensatz zu einer Gingivitis irreversibel bzw. nur mehr beschränkt reversibel. Bleibt die Gingivitis unbehandelt, greift die Entzündung auf die tieferen Strukturen des Zahnhalteapparates über. Mit der entstehenden Tasche bildet sich allmählich weiter subgingival ein mikrobieller Biofilm (dentale Plaque), der mit zunehmender Sondierungstiefe vermehrt aus gramnegativen und anaeroben Bakterien besteht.

Als parodontopathogen werden folgende Keime diskutiert: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* und Fusobakterien. Diese parodontopathogenen Keime lösen eine entzündliche Reaktion des Zahnhalteapparates aus, die folgende Strukturen betrifft: Gingiva, Desmodont, Wurzelzement und Alveolarknochen.

Aus dem Biofilm werden bakterielle Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte (Exotoxine und Endotoxine), Enzyme, Chemotaxine und Antigene freigesetzt, die die Abwehrreaktionen des Körpers verstärken. Die Immunantwort richtet sich nicht nur gegen die Bakterien, sondern trägt auch zur Zerstörung des Weichgewebes und des Knochens bei. Die Menge und vor allem die Virulenz der Mikroorganismen auf der einen Seite, die Antwort des Wirts (Immunstatus, Mediatoren, Genetik und damit Heredität sowie Gegenwart von Risikofaktoren) auf der anderen, sind ausschlaggebend für die Auslösung und Progression der parodontalen Destruktion.<sup>9)</sup>

Obligate Hauptsymptome der Parodontitis sind eine Gingivitis und Attachmentverlust, gekennzeichnet durch echte parodontale Taschen und Knochenschwund. Diese müssen für

---

<sup>9)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlant der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart 2003.



die Diagnose gleichzeitig vorhanden sein.<sup>10)</sup> Zusätzlich kann es auch zu einer Schrumpfung und Schwellung der Gingiva, einer Taschenaktivität (Blutung, Exsudat, Eiter), Taschen- und Furkationsabszessen, Fisteln, Zahnwanderungen, -kippen, -elongationen (d.h. scheinbare Verlängerung des Zahnes), Zahnlockerung und Zahnverlust kommen. Diese Symptome sind nicht obligat, können aber das Krankheitsbild modifizieren oder weiter komplizieren.<sup>10)</sup> Aktive Taschen zeigen einen deutlich höheren Anteil an parodontopathogenen gramnegativen Bakterien als inaktive Läsionen, in welchen sich vor allem grampositive Keime befinden, die ein geringes Zerstörungspotenzial aufweisen und die virulenten, pathogenen Bakterien (kompetitiv) hemmen können.

Erste Taschen ohne Attachmentverlust bilden sich bereits im Rahmen der Gingivitis in Form der gingivalen Tasche bzw. der Pseudotasche, die durch eine Schwellung der Gingiva entsteht.<sup>10)</sup> Kriterien der echten parodontalen Taschen sind Attachmentverlust, apikale und laterale Tiefenproliferation des Saumepithels und dessen Umwandlung in ein Taschenepithel.<sup>11)</sup> Die Tasche bietet ein optimales Milieu für opportunistische pathogene Bakterien, die eine Unterhaltung und ein Fortschreiten der Parodontitis unterstützen können.<sup>12)</sup>

Der Attachmentverlust wird von Plaque-Mikroorganismen in der Tasche ausgelöst. Eine bedeutende Rolle in der Pathogenese wird den Lipopolysacchariden (LPS), einem Zellwandbestandteil der gramnegativen Bakterien, zugeschrieben. Dieses Endotoxin stimuliert die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen: Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1) und Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in Makrophagen, Fibroblasten und Osteoblasten im entzündeten parodontalen Gewebe<sup>13),14),15)</sup>, welche den Knochenabbau

---

<sup>10)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme. Stuttgart. 2003.

<sup>11)</sup> Müller-Glauser W, Schroeder HE. The pocket epithelium: a light- and electronmicroscopic study. J Periodontol. 1982 Mar;53(3):133-44.

<sup>12)</sup> Mombelli A, McNabb H, Lang NP. Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. I. Topographic distribution in the human dentition. J Periodontal Res. 1991 Jul;26(4):301-7.

<sup>13)</sup> Aznar C, Fitting C, Cavaillon JM. Lipopolysaccharide-induced production of cytokines by bone marrow-derived macrophages: dissociation between intracellular interleukin 1 production and interleukin 1 release. Cytokine. 1990 Jul;2(4):259-65.

<sup>14)</sup> Agarwal S, Baran C, Piesco NP, Quintero JC, Langkamp HH, Johns LP, Chandra CS. Synthesis of proinflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to lipopolysaccharides and interleukin-1 $\beta$ . J Periodontal Res. 1995 Nov;30(6):382-9.

<sup>15)</sup> Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immun. 1996 Jul;64(7):2371-80.

fördern.<sup>16),17),18),19),20)</sup> LPS lösen auch eine Freisetzung verschiedener Enzyme (Matrixmetalloproteasen, Kollagenasen, Elastasen) aus, die einen Abbau von Bindegewebe, u.a. der extrazellulären Matrix, bewirken.

Wie bereits eingangs erwähnt, stimulieren LPS Makrophagen zur Produktion von Entzündungsmediatoren, u.a. auch von IL-8 sowie von Sauerstoffradikalen, welche zerstörend auf die parodontalen Strukturen wirken. Weiters hemmen spezielle bakterielle Zytotoxine polymorphkernige Granulozyten (PMN), Chemotaxis, Phagozytose, Zelltod und schränken somit die Immunabwehr ein.

Meist wechseln sich Phasen der Stagnation bzw. Remission mit solchen der Exazerbation ab, die je nach Abständen und Verlauf entweder in eine langsame (chronische) oder schnelle (aggressive) Form unterschieden werden. Aktive Läsionen verändern die Gewebshomöostase. Ein überschießender Abbau an Kollagen, extrazellulärer Matrix und Alveolarknochen ist die Folge.

Der Attachmentverlust verläuft somit meist schubweise („random burst theory“) und beschränkt sich oft auf einzelne Zähne oder Zahnseiten.<sup>21),22)</sup> Durch die bakterielle Invasion in das Gewebe kann es zu Mikro- oder Makroabszessen kommen. Die Schwunderscheinungen können je nach Form lokalisiert oder generalisiert auftreten.

---

<sup>16)</sup> Hausmann E, Weinfeld N, Miller WA. Effects of lipopolysaccharides on bone resorption in tissue culture. *Calcif Tissue Res.* 1972;9(4):272-82.

<sup>17)</sup> Meryon SD, Perris AD. Lipopolysaccharide-induced bone resorption is mediated by prostaglandins. *Life Sci.* 1981 Mar;28(9):1061-5.

<sup>18)</sup> Bom-van Noorloos AA, van der Meer JW, van der Gevel JS, Schepens E, van Steenberg TJ, Burger EH. *Bacteroides gingivalis* stimulates bone resorption via interleukin-1 production by mononuclear cells. The relative role for *B. gingivalis* endotoxin. *J Clin Periodontol.* 1990 Aug;17(7 Pt 1):409-13.

<sup>19)</sup> Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993 Nov;28(6 Pt 2):500-10.

<sup>20)</sup> Zubery Y, Dunstan CR, Story BM, Kesavalu L, Ebersole JL, Holt SC, Boyce BF. Bone resorption caused by three periodontal pathogens in vivo in mice is mediated in part by prostaglandin. *Infect Immun.* 1998 Sep;66(9):4158-62.

<sup>21)</sup> Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982 Nov;9(6):472-81.

<sup>22)</sup> Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984 Jan;11(1):21-32.

### Klassifikation nach Ausdehnung:

#### Chronische Parodontitis

- Lokalisiert: < 30% betroffene Stellen
- Generalisiert: > 30% betroffene Stellen

#### Aggressive Parodontitis

- Lokalisiert: typisches Muster 1. Molaren und Inzisiven
- Generalisiert: interproximaler Attachmentverlust an mindestens 3 permanenten Zähnen die nicht 1. Molare oder Inzisive sind.

Letzten Endes kommt es nach Zerstörung des Zahnhalteapparates zum Zahnverlust.

Ursachen für progrediente Parodontitis liegen in der Wirtsanfälligkeit, in der Präsenz von parodontopathogenen Bakterien und in der Abwesenheit von nützlichen Mikroorganismen (Abbildung 1). Die Empfänglichkeit des Wirts hängt von diversen veränderbaren bzw. erworbenen oder verhaltensbedingten und unveränderbaren Risikofaktoren ab. Diese sind:

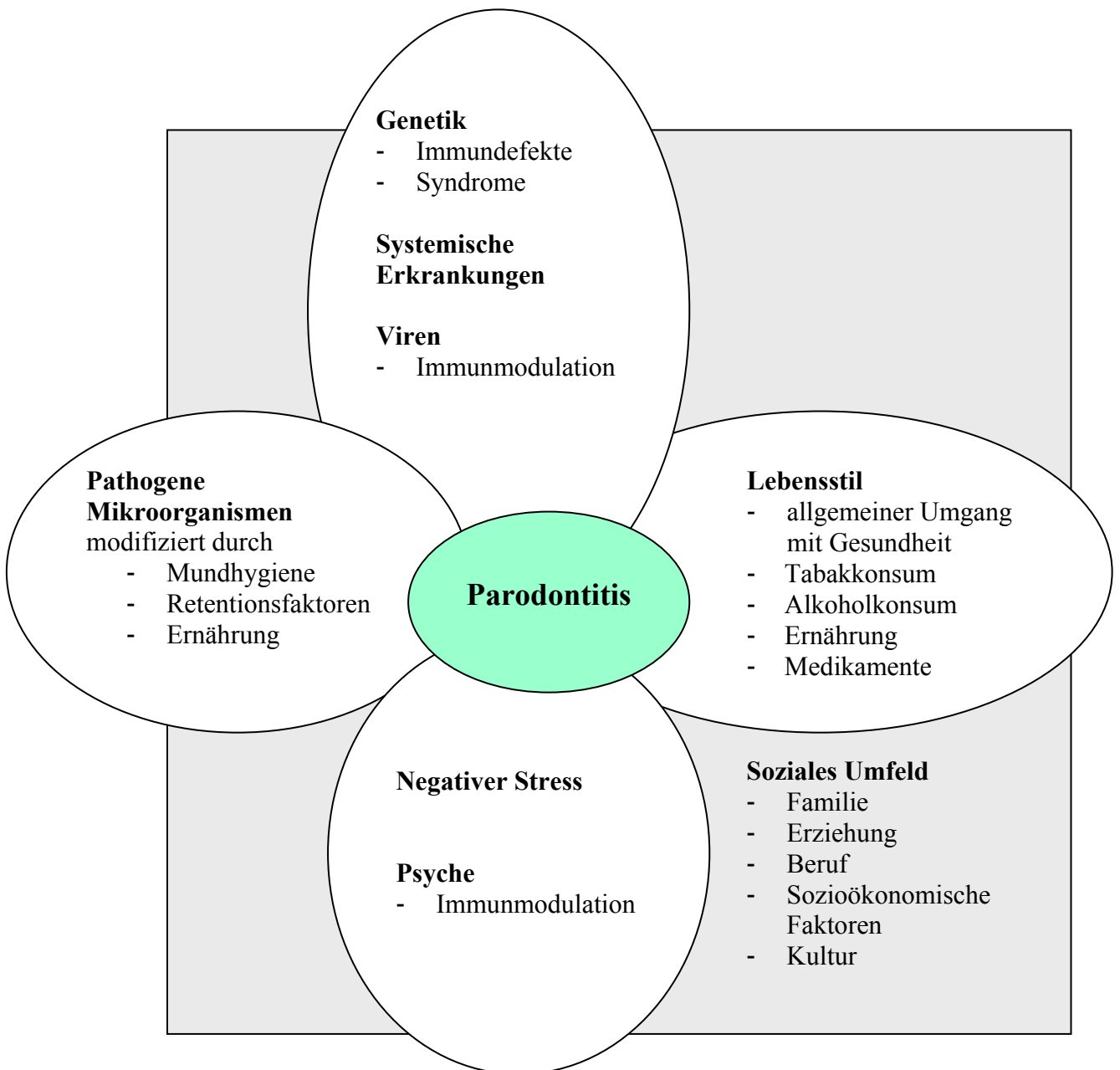
- Alter
- Geschlecht
- Tabakkonsum
- Alkoholkonsum
- Mangelhafte Mundhygiene
- Mangelernährung
- Starkes Übergewicht
- Stress
- Systemische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus vom Typ 1 oder 2)
- Schwangerschaft
- HIV/AIDS
- Osteoporose
- Medikamente (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika, Calciumantagonisten)
- Hämatologische Erkrankungen (z.B. erworbene Neutropenie, Leukämien)

Genetisch bedingte Erkrankungen oder Defekte können den Wirt für eine Parodontitis prädisponieren.

### **Genetische Risikofaktoren:**

- Positiver Monozyten Phänotyp
- Down Syndrom (Trisomie 21)
- Papillon-Lefèvre Syndrom
- Chediak-Higashi Syndrom
- Histiocytosis X Syndrom
- Cohen Syndrom
- Ehlers-Danlos Syndrom
- Hypophosphatasie (Mangel an alkalischer Phosphatase)
- IL-1 Gencluster
- LADS (leukocyte adhesion deficiency syndrome) / LAD Typ 1
- Infantile genetische Granulozytose

**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen Zahnplaque und endogenen und exogenen Wirtsfaktoren in der Ätiologie der Parodontitis (modif. nach Clarke und Hirsch<sup>23)</sup>)**



<sup>23)</sup> Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. J Clin Periodontol. 1995 Feb;22(2):136-45.

**Tabelle 1: Kurzübersicht der Klassifikation der Parodontalerkrankungen (American Academy of Periodontology - AAP<sup>24)</sup>)**

| Typ  | Klassifikation   |
|------|--|
| I    | Gingivale Erkrankungen   |
| II   | Chronische Parodontitis  |
| III  | Aggressive Parodontitis  |
| IV   | Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen          |
| V    | Nekrotisierende Parodontalerkrankungen                         |
| VI   | Parodontalabszesse   |
| VII  | Parodontitis assoziiert mit endodontischen Läsionen            |
| VIII | Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformitäten oder Zustände |

(Die komplette und ausführliche Klassifikation befindet sich im Anhang. Sie stellt die letzte überarbeitete Einteilung dar.)

### 1.1.2 Parodontitis – Epidemiologie

Parodontitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit. Etwa 70-75% der Bevölkerung leiden an Parodontitiden.<sup>25)</sup>

Nach Rateitschak et al.<sup>26)</sup> liegt die Morbiditätsrate der chronischen Parodontitis bei etwa 85-95% aller Erwachsenen. Sie zählt zu den häufigsten Parodontitisformen und beginnt ca. um das 30. Lebensjahr. Hingegen erkranken etwa nur 5-10% aller Parodontitispatienten an einer aggressiven Parodontitis von Typ III B. Sie tritt hauptsächlich zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr auf, kann sich aber in jedem Alter manifestieren.

Die aggressive Parodontitis von Typ III A beginnt jedoch bereits in der Pubertät. Aufgrund der erblichen (genetischen, ethnischen) Faktoren kommt diese Form eher selten vor, mit

<sup>24)</sup> AAP – American Academy of Periodontology. Oak Brook, Illinois. 1999.

<sup>25)</sup> Micheelis W, Reich E. Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). IDZ Materialienreihe, Band 21. Deutscher Ärzte-Verlag. Köln. 1999;242-5.

<sup>26)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme. Stuttgart. 2003.

einer Morbiditätsrate von etwa 0,1% bei jungen Weißen und > 1% bei jungen Schwarzen.<sup>27)</sup>

Die noch seltenere aggressive Parodontitis vom Typ IV B tritt bereits mit dem Milchzahndurchbruch auf und ist mit genetischen Abberationen bzw. systemischen Erkrankungen assoziiert.<sup>28),29),30)</sup>

Laut Papapanou ist die globale Prävalenz für parodontale Erkrankungen hoch, wobei 10-15% der Menschen in den meisten Nationen von einer schweren Form der Parodontitis betroffen sind.<sup>31)</sup> Hingegen leiden an dieser Form 20-30% der Erwachsenen in den Vereinigten Staaten.<sup>32)</sup>

### 1.1.3 Risikofaktoren der Parodontitis

#### 1.1.3.1 Alter

Parodontitis kann je nach Ursache in jedem Alter auftreten, jedoch steht fest, dass die Inzidenz von parodontalen Erkrankungen mit zunehmendem Alter steigt.<sup>33)</sup> Diverse Querschnittsstudien wiesen ebenfalls auf einen Anstieg der Prävalenz der Parodontitis mit zunehmendem Alter hin.<sup>34)</sup> Mit dem Alter nehmen auch Prävalenz und Ausmaß von Attachmentverlusten zu.<sup>35)</sup>

---

<sup>27)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme. Stuttgart. 2003.

<sup>28)</sup> Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. J Periodontol. 1983 Apr;54(4):197-209.

<sup>29)</sup> Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. Ann Periodontol. 1999 Dec; 4(1):39-53.

<sup>30)</sup> Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Northwest Dent. 2000 Nov-Dec;79(6):31-5.

<sup>31)</sup> Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. Ann Periodontol. 1996 Nov;1(1):1-36.

<sup>32)</sup> DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ. 1993 Mar;306(6879):688-91.

<sup>33)</sup> Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. J Periodontol. 1990 Aug;61(8):521-8.

<sup>34)</sup> Albandar JM. Periodontal diseases in North America. Periodontol 2000. 2002;29:31-69.

<sup>35)</sup> Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999 Jan;70(1):13-29.

Dies kann einerseits durch die verminderte Regenerationsfähigkeit der HGF (human gingival fibroblast = menschliche Gingiva-Fibroblasten) und HPLF (human periodontal ligament fibroblast = menschliche Parodontalligament Fibroblasten) und andererseits durch eine Anhäufung von Plaque und Zahnstein - bedingt durch schlechte Mundhygiene - erklärt werden.

In der Studie von Fransson et al.<sup>36)</sup> wurde nach den Unterschieden in der Entzündungsreaktion zwischen jungen (20-25 Jahre) und älteren (65-80 Jahre) Personen während experimenteller Gingivitis untersucht. Die Probanden enthielten sich 3 Wochen lang der Mundhygiene an den palatinalen und approximalen Flächen der Zähne 15 bis 25. Es zeigte sich, dass ältere Personen im Gegensatz zu Jüngeren auf dieselbe Plaquebelastung mit einer verstärkten inflammatorischen Antwort reagieren. Die Immunantwort verändert sich im höheren Alter und reagiert auf Plaqueantigene mit einer vermehrten Produktion von Immunglobulin G3 und  $\alpha$  2-Makroglobulin. Diese höheren Mengen konnten anhand von Sulkusflüssigkeitsproben bestimmt werden. Es konnte auch ein höherer Anteil an B-Zellen sowie eine geringere Dichte an PMN mittels immunhistochemischer Analyse der Gingivabiopsien der älteren Personen im Vergleich zu den Infiltraten der Jüngeren festgestellt werden.

Eines sollte aber nicht außer Acht gelassen werden: ab dem 35. Lebensjahr verlieren Menschen mehr Zähne durch Parodontitis als durch Karies.<sup>37)</sup>

Der Faktor Zeit spielt zudem eine wichtige Rolle in Anbetracht der potenziellen Risikofaktoren wie z.B. Zigarettenrauchen, deren Schäden sich erst später am Parodont bemerkbar machen.

Machtei et al.<sup>38)</sup> wiesen darauf hin, dass der Verlauf einer Parodontitis nicht unbedingt mit dem Alter zusammenhängt. Auch wenn sich im Alter ein erhöhter klinischer Attachmentverlust und Sondierungstiefe bemerkbar machen, bedeutet dies nicht, dass die Zähne ihre Kaufunktion verlieren. Erst wenn die Zahnwurzel nicht genügend im

---

<sup>36)</sup> Fransson C, Mooney J, Kinane DF, Berglundh T. Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis. J Clin Periodontol. 1999 Jul;26(7):453-60.

<sup>37)</sup> Müller HP. Parodontologie. Checklisten der Zahnmedizin. Thieme. Stuttgart. 2001.

<sup>38)</sup> Machtei EE, Dunford R, Grossi SG, Genco RJ. Cumulative nature of periodontal attachment loss. J Periodontal Res. 1994 Sep;29(5):361-4.



Alveolarknochen verankert ist, kommt es zu einer erhöhten Mobilität des Zahnes und somit zu einer Einschränkung beim Kauen und Beißen.

Lindhe et al.<sup>39)</sup> untersuchten den Einfluss des Alters auf die Heilungsvorgänge nach parodontaler Therapie an 62 Probanden. Obwohl das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Heilungsvorgänge hatte, konnte beobachtet werden, dass jüngere Patienten insgesamt seichtere Sondierungstiefen aufwiesen als ältere und nach einer parodontalen Therapie eine bessere Regeneration der parodontalen Fasern zeigten.

Es bedarf jedoch weiterer Studien um die Rolle des Alters als Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten einer Parodontitis und die Heilung des Zahnhalteapparates nach Behandlung abzuklären.<sup>40)</sup>

### 1.1.3.2 Geschlecht

Laut größer angelegten Studien wie z.B. NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey III) leiden Männer, unabhängig vom Alter, häufiger an Parodontitis als Frauen.<sup>40)</sup> Dies hängt jedoch weniger direkt mit dem Geschlecht, als viel mehr mit dem Lebensstil und der Mundhygiene zusammen. Albandar zeigte in dieser Studie, dass Männer eine schlechtere Mundhygiene, vermehrten Attachmentverlust sowie tiefere Sondierungstiefen aufwiesen als Frauen. Auch schwere Formen der Parodontitis sind bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen.<sup>40)</sup>

Grossi et al.<sup>41),42)</sup> stellten in ihren Studien bei den männlichen Probanden ein erhöhtes Risiko, eine schwere Parodontitis zu entwickeln, fest. Dies geschah unter Berücksichtigung von Attachmentverlust und Kieferknochenhöhe als abhängigen Variablen sowie nach

---

<sup>39)</sup> Lindhe J, Socransky S, Nyman S, Westfelt E, Haffajee A. Effect of age on healing following periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1985 Oct;12(9):774-87.

<sup>40)</sup> Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2002;29:177-206.

<sup>41)</sup> Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):260-7.

<sup>42)</sup> Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995 Jan;66(1):23-9.

Korrektur der Ergebnisse im Zusammenhang mit Alter, Mundhygiene und sozioökonomischem Status.

Abgesehen von der Mundhygiene wurde auch der Östrogenspiegel als mögliche Ursache für diese Geschlechtsunterschiede in Betracht gezogen. Norderyd et al.<sup>43)</sup> untersuchten den Zusammenhang zwischen postmenopausaler Östrogensersatztherapie und den Parodontal- und Gingivalstatus an insgesamt 228 Frauen im Alter von 50 bis 64 Jahren. Schließlich zeigten die Frauen in der Gruppe mit Östrogensersatz (n=57) deutlich weniger gingivale Blutungen als diejenigen in der Kontrollgruppe (n=171) (p=0,009). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen als der Parodontalstatus verglichen wurde. Frauen, die Östrogenpräparate eingenommen haben, wiesen etwa genauso häufig eine Parodontitis auf wie Frauen ohne Substitution (21% versus 26%). Eine Verbesserung der parodontalen Gesundheit durch die Einnahme von Östrogenpräparate wäre zudem sehr bedenklich in Anbetracht des assoziierten Krebsrisikos (Brust- und Endometriumkrebs).

### 1.1.3.3 Nikotinabusus

In vielen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Tabakrauchen einen Risikofaktor für Parodontitis darstellt.<sup>44),45),46),47),48)</sup> Der Tabakkonsum wirkt sich auf Zähne, Mundschleimhaut, Parodont, Wundheilung und Implantate negativ aus. Das Zigarettenrauchen beeinflusst auch den Geruchs- und Geschmackssinn negativ und begünstigt eine sekundäre Halitosis (Mundgeruch).<sup>49),50)</sup>

---

<sup>43)</sup> Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, Genco RJ. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol.* 1993 Oct;64(10):957-62.

<sup>44)</sup> Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1041-9.

<sup>45)</sup> Genco RJ, Jeffcoat MK, Papapanou PN, Armitage GC, Grossi S, Lang NP. Consensus report. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):216-22.

<sup>46)</sup> Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):1-36.

<sup>47)</sup> Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J.* 1997 Apr;47(2):61-87.

<sup>48)</sup> Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14:173-201.

<sup>49)</sup> Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulphur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontol Res.* 1992 Jul;27(4 Pt 1):233-8.

<sup>50)</sup> Pasquali B. Menstrual phase, history of smoking, and taste discrimination in young women. *Percept Mot Skills.* 1997 Jun;84(3 Pt 2):1243-6.

Die Odds Ratio von Rauchern für Parodontitis beträgt 2,8-6,7.<sup>51)</sup> In einer Metaanalyse von Papapanou und Lindhe<sup>52)</sup> erwies sich, dass Zigarettenrauchen ein signifikantes Risiko für eine chronische Parodontitis mit einer Odds Ratio (OR) von 2,82 (95% Konfidenzintervall [KI] = 2,36-3,39) darstellt. Pfeifen- und Zigarrenraucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein erhöhtes Risiko für Zahnverlust (Relatives Risiko, RR = 1,6, 95% [KI] = 1,4-1,9; RR = 1,3, 95% [KI] = 1,2-1,5) und für Alveolarknochenrückgang.<sup>53)</sup> Konsumenten von Kautabak haben ebenso ein 2fach erhöhtes Risiko eine schwere parodontale Erkrankung zu entwickeln.<sup>54)</sup>

Weitere Untersuchungen fanden eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Zigarettenrauchen und Parodontitis<sup>55),56),57),58),59)</sup>, wobei aber die Odds Ratios aufgrund der unterschiedlichen Designs und erhobenen Parametern stark variieren.

Zigarettenrauchen verstärkt zudem den Alveolarknochen- und Attachmentverlust, verursacht erhöhte Sondierungstiefen, vermehrt Rezessionen sowie eine höhere Furkationsbeteiligung. In Folge dessen kommt es zu einem vermehrten Zahnverlust.<sup>60)</sup> Diese Auswirkungen auf den Zahnhalteapparat kompromittieren den Therapieerfolg bei Rauchern.

---

<sup>51)</sup> Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995 Feb;22(2):136-45.

<sup>52)</sup> Papapanou P, Lindhe J. Epidemiology of periodontal diseases. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Eds. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Unighted Kingdom: Blackwell Munksgaard. 2003;50–80.

<sup>53)</sup> Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. *J Am Dent Assoc.* 1999 Jan;130(1):57–64.

<sup>54)</sup> Fisher MA, Taylor GW, Tilashalski KR. Smokeless tobacco and severe active periodontal disease, NHANES III. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):705–10.

<sup>55)</sup> Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995 Jan;66(1):23–9.

<sup>56)</sup> Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000 May;71(5):743–51.

<sup>57)</sup> Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1338–47.

<sup>58)</sup> Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2002 Aug;29(8):771–6.

<sup>59)</sup> Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol.* 2004 Feb;75(2):236–42.

<sup>60)</sup> Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology.* 2004 Sep;92(1):1-8.

Aber auch Passivraucher haben ein erhöhtes Risiko an einer chronischen Parodontitis zu erkranken.<sup>61)</sup> Ex-Raucher sind ebenfalls gefährdet, doch sinkt deren Risiko eine Parodontitis zu entwickeln mit der Anzahl der rauchfreien Jahre. Raucher leiden auch 4-7-mal häufiger an einer nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis<sup>62)</sup> und haben eine erhöhte Prävalenz eine aggressive Parodontitis zu entwickeln.<sup>63),64)</sup>

Nach chirurgischen Eingriffen ist die Wundheilung bei Zigarettenrauchern beeinträchtigt bzw. verzögert. Zudem kommt es vermehrt zu Schmerzen und Infektionen. Dies kann auf die zahlreichen Inhaltsstoffe des Tabakrauchs wie Nikotin, Reizgase, Teerstoffe sowie Kohlenmonoxid, Blausäure und Arsen zurückgeführt werden.

Nikotin, welches sich an der Wurzeloberfläche anhäuft und im Speichel und der Sulcusflüssigkeit bei Rauchern erhöht ist, scheint für einen großen Teil der parodontalen Schäden verantwortlich zu sein.<sup>65),66),67),68)</sup> Es schädigt u.a. Fibroblasten und hemmt dosisabhängig die DNA- und Proteinsynthese.<sup>69),70),71)</sup>

- 
- <sup>61)</sup> Yamamoto Y, Nishida, Tanaka M, Hayashi N, Matsuse R, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Oct;32(10):1041-6.
- <sup>62)</sup> Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis II. correlation between consumption of tobacco, ulceromembranous gingivitis and calculus. *J Dent Res.* 1949 Oct;28(5):460-3.
- <sup>63)</sup> Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol.* 2005 Mar;76(3):468-75.
- <sup>64)</sup> Levin L, Baev V, Lev R, Stabholz A, Ashkenazi M. Aggressive periodontitis among young Israeli army personnel. *J Periodontol.* 2006 Aug;77(8):1392-6.
- <sup>65)</sup> Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol.* 1989 Oct;60(10):564-9.
- <sup>66)</sup> Chen X, Wolff L, Aepli D, Guo Z, Luan W, Baelum V, Fejeskov O. Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 2001 Apr;28(4):331-9.
- <sup>67)</sup> Jarvis MJ, Primatesta P, Erens B, Feyerabend C, Bryant A. Measuring nicotine intake in population surveys: comparability of saliva cotinine and plasma cotinine estimates. *Nicotine Tob Res.* 2003 Jun;5(3):349-55.
- <sup>68)</sup> Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA. Impact of tobacco use on the periodontium – an update (I) – Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2007;117:45-54.
- <sup>69)</sup> Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol.* 1999 Jan;26(1):49-55.
- <sup>70)</sup> Chang YC, Huang FM, Tai KW, Yang LC, Chou MY. Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro. *J Periodontol Res.* 2002 Aug;37(4):279-85.
- <sup>71)</sup> Ho YC, Chang YC. Regulation of nicotine-induced cyclooxygenase-2 protein expression in human gingival fibroblasts. *Acta Pharmacol Sin.* 2006 Apr;27(4):409-13.

Eine andere Ursache könnte die fraglich veränderte Zusammensetzung der Bakterien bei Rauchern sein.<sup>72),73),74)</sup>

Außerdem konnten geringere Anzeichen einer Gingivitis sowie eine geringere Blutungsneigung auf Sondierung bei Zigarettenrauchern beobachtet werden.<sup>75),76)</sup> Da meist eine Schwellung, Rötung und Blutung der Gingiva bei Rauchern fehlen, kann sich unter der scheinbar gesunden Gingiva eine Parodontitis entwickeln, welche lange Zeit unerkannt bleiben kann.

Im Rahmen des Rauchens entstehen freie Sauerstoffradikale so genannte Reactive Oxygen Species (ROS). Diese zerstören die Wirts-DNA, verursachen Lipidperoxidation der Zellmembran, schädigen vor allem Endothelzellen und induzieren über die Bildung von Wachstumsfaktoren die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen.<sup>77)</sup> Freie Radikale induzieren unter anderem die Bildung von proinflammatorischen Mediatoren wie z.B. IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ .<sup>78)</sup> Auch PMN werden in ihrer Chemotaxis, in der Freisetzung von Enzymen und in ihrer Phagozytosefähigkeit durch Tabakrauch eingeschränkt.<sup>79)</sup>

In einer in vitro Studie von Koshi et al.<sup>80)</sup> zeigte sich, dass Nikotin die Genexpression in Bezug auf Inflammation, Immunantwort, Arachidonsäure und Komplementkaskade sowie die Wundheilung modifiziert. Eine Modifizierung der Freisetzung von chemischen Entzündungsmediatoren und eine Verringerung der Makrophagenaktivität konnte beobachtet werden. Dies könnte die insuffiziente Immunantwort und die verspätete

---

<sup>72)</sup> Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1050-4.

<sup>73)</sup> Teughels W, Van Eldere J, Van Steenberghe D, Cassiman JJ, Fives-Taylor P, Quirynen M. Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol.* 2005 Aug;76(8):1315-22.

<sup>74)</sup> Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA. Impact of tobacco use on the periodontium – an update (I) – Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2007;117:45-54.

<sup>75)</sup> Bergström J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontal Res.* 1986 Nov;21(6):668-76.

<sup>76)</sup> Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol.* 2004 Jan;75(1):16-22.

<sup>77)</sup> Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2005 Oct;40(5):378-84.

<sup>78)</sup> Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002 Oct;227(9):823-9.

<sup>79)</sup> Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Sep;144(3 Pt 1):570-4.

<sup>80)</sup> Koshi R, Sugano N, Orii H, Fukuda T, Ito K. Microarray analysis of nicotine-induced changes in gene expression in a macrophage-like human cell line. *J Periodontal Res.* 2007 Dec;42(6):518-26.

Wundheilung bei Rauchern erklären. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Nikotin eine übermäßige Inflammation verursacht und Wirtsabwehrmechanismen gegen Pathogene stört.

Neben der Immunabwehr beeinflusst das Rauchen auch den Knochenstoffwechsel. In einer Studie von Tanaka et al.<sup>81)</sup> konnte ein synergistischer Effekt von LPS und Nikotin auf den Stoffwechsel von Osteoblasten und Osteoklasten beobachtet werden. In Kombination stimulieren Nikotin und LPS einerseits die Bildung von osteoklastenartigen Zellen, indem sie die Produktion von M-CSF (macrophage colony stimulating factor) und PGE<sub>2</sub> erhöhen und vermindern andererseits die Bildung von Osteoprotegerin in Osteoblasten.

Weitere orale Auswirkungen des Zigarettenrauchens sind neben der Parodontitis Präkanzerosen bis hin zu Karzinome.

Neben der optimalen Plaquekontrolle ist eine erfolgreiche Tabakentwöhnung die wichtigste therapeutische Maßnahme für die Vorbeugung und Behandlung einer Parodontitis.

### 1.1.3.4 Alkoholkonsum

Ein erhöhter Alkoholkonsum wirkt sich negativ auf den Zahnhalteapparat aus. Es kommt zu Schleimhautveränderungen und Zahnfleischbluten. Novacek et al.<sup>82)</sup> untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Leberzirrhose und chronischem Alkoholismus auf die Entwicklung von Zahn- und Parodontalerkrankungen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Zahn- und Parodontalerkrankungen bei Alkoholikern auf eine mangelhafte Mundhygiene und Zahnpflege zurückzuführen sind und nicht mit dem Vorhandensein einer Leberzirrhose zusammenhängen. Eine mangelhafte Mundhygiene und Zahnpflege begünstigt die Plaquebildung, der unbehandelt sich subgingival ausbreiten kann, wodurch es schließlich zu den klassischen Zeichen einer Parodontitis mit Zahnverlust kommen

---

<sup>81)</sup> Tanaka H, Tanabe N, Shoji M, Suzuki N, Katono T, Sato S, Motohashi M, Maeno M. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E2 production by osteoblasts. *Life Sci.* 2006 Mar;78(15):1733–40.

<sup>82)</sup> Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, Ferenci P. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis - role of etiology of liver disease. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):576-82.

kann. Im Gegensatz zu Gelegenheitstrinkern verlieren Alkoholiker zwei- bis dreimal häufiger ihre Zähne.<sup>83)</sup>

Tezal et al.<sup>84)</sup> stellten in ihrer Querschnittstudie an 1371 Probanden im Alter von 25 bis 74 Jahren eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Schwere der parodontalen Erkrankung fest. Es zeigte sich, dass  $\geq 5$  alkoholische Getränke/Woche eine Odds ratio von 1,65 (95% [KI] = 1,22-2,23) für erhöhte gingivale Blutungen und eine Odds ratio von 1,36 (95% [KI] = 1,02 bis 1,80) für schwerwiegenderen klinischen Attachmentverlust haben. Bei jenen, die  $\geq 10$  alkoholische Getränke/Woche konsumieren erhöht sich die Odds ratio auf jeweils 1,62 (95% [KI] = 1,12-2,33) bzw. 1,44 (95% [KI] = 1,04-2,00) respektiv. In einer weiteren Querschnittstudie von Tezal et al.<sup>85)</sup> konnte ebenfalls eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der Anzahl der konsumierten alkoholischen Getränke und dem Ausmaß des klinischen Attachmentverlustes festgestellt werden.

In der prospektiven Studie von Pitiphat et al.<sup>86)</sup> zeigte sich anhand von über 39.461 männlichen Probanden aus dem Gesundheitssektor ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhtem Genuss von Alkohol und Parodontitis. Die Daten wurden mittels Fragebogen in einem Intervall von 4 Jahren erhoben. Männer, die zwei oder mehr Gläser Rotwein am Tag konsumierten, hatten ein etwas erhöhtes Risiko für Parodontitis (RR = 1,50 (95% [KI] = 0,98-2,30, p für Trend = 0,05) Bier, Weißwein und überraschenderweise Liköre zeigten hingegen keinen klaren Zusammenhang mit Parodontitis. Verglichen mit Nicht-Alkoholiker hatten Männer, die einen Alkoholkonsum von 0,1-4,9g/Tag angaben, ein relatives Risiko für Parodontitis von 1,24 (95% [KI] = 1,09-1,42), bei einem Konsum von 5,0-14,9g/Tag entsprach das relative Risiko 1,18 (95% [KI] = 1,04-1,35), bei 15-29,9g/Tag 1,18 (95% [KI] = 1,01-1,38) und bei  $> 30$ g/Tag 1,27 (95% [KI] = 1,08-1,49). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass Alkoholkonsum ein unabhängiger modifizierbarer Risikofaktor für Parodontitis ist.<sup>86)</sup>

---

<sup>83)</sup> (<http://www.vitalstoff-lexikon.de//index.php?artid=913&mode=showarticle&>) 05.11.2007

<sup>84)</sup> Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol.* 2001 Feb;72(2):183-9.

<sup>85)</sup> Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol.* 2004 Jul;31(7):484-8.

<sup>86)</sup> Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontitis risk. *J Dent Res.* 2003 Jul;82(7):509-13.

Nicht-Alkoholiker sind von den Anzeichen einer beginnenden Parodontitis nicht betroffen, zeigen jedoch im höheren Alter einen Attachmentverlust der marginalen Gingiva, der bei Alkoholikern deutlich ausgeprägter ist. Neben vermehrter Plaque, kann dies eventuell auf eine ungewöhnlich erhöhte Produktion von Zytokinen zurückgeführt werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde bereits auf den TNF- $\alpha$  gelegt, welcher von Monozyten und Makrophagen vermehrt bei Alkoholikern in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Aufgrund der systemischen Wirkung von TNF- $\alpha$  kann es u.a. zur Gewebeschädigung und zur Bildung und Aktivierung von Osteoklasten kommen. Letzteres begünstigt den katabolen Knochenmetabolismus mit nachfolgender vermehrter Demineralisierung.

Hernandez-Avila et al.<sup>87)</sup> konnten bei Frauen (39-59 Jahren) mit Hüft-/Unterarmfrakturen feststellen, dass Alkoholkonsum zu einer verminderten Knochenneubildung und Demineralisation der Knochen führt. Weiters wurde beobachtet, dass die Monozyten bei Alkoholikern sensibler auf LPS von gramnegativen Bakterien reagieren und somit große Mengen an TNF- $\alpha$  produzieren.<sup>88),89),90)</sup> Es wird somit vermutet, dass erhöhte Konzentrationen von TNF- $\alpha$  eine schädigende Wirkung auf die marginale Gingiva und das parodontale Gewebe ausüben. Bei chronischem Alkoholmissbrauch ist zudem das Immunsystem allgemein anfälliger für Infektionen, da sowohl die angeborene als auch die erworbene Wirtsabwehr gestört ist.<sup>91)</sup>

### 1.1.3.5 Adipositas

Adipositas stellt ein weltweit stark zunehmendes gesundheitliches Risiko für diverse Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie, Hypertonie, Atherosklerose) dar. Adipositas tritt nicht nur gehäuft in den industrialisierten Ländern auf, sondern wird auch zunehmend in den Entwicklungsländern, vor allem in (reicheren)

---

<sup>87)</sup> Hernandez-Avila M. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-ages women. *Am J Nutr.* 1991 Jul;54(1):157-63.

<sup>88)</sup> Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL. Plasma tumor necrosis factor  $\alpha$  predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990 Apr;14(2):255-9.

<sup>89)</sup> Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med.* 1990 Jun;112(12):917-20.

<sup>90)</sup> Schäfer C, Schips I, Landig J, Bode JC, Bode C. Tumor-necrosis-factor and interleukin-6 response of peripheral blood monocytes to low concentrations of lipopolysaccharide in patients with alcoholic liver disease. *Z Gastroenterol.* 1995 Sep;33(9):503-8.

<sup>91)</sup> Parlesak A, Bode C. Alkohol und Immunsystem. In Singer MV, Teysen S. (Hg.) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten – Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 2. vollständig überarbeitete aktualisierte Auflage. Springer. Berlin-Heidelberg. 2005.



Bevölkerungsschichten, die den westlichen Lebensstil übernehmen, beobachtet.<sup>92)</sup> Dies trifft nicht nur auf Erwachsene zu, sondern auch zunehmend auf Kinder und Jugendliche. Diverse Studien zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen sozio-ökonomischem Status (SÖS) und Adipositas. In industrialisierten Ländern sind Personen mit einem niedrigen SÖS eher adipös, während in Entwicklungsländern das Gegenteil beobachtet wird.<sup>93)</sup>

Saito et al. beobachteten bereits 1998 und 1999 einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Parodontitis.<sup>94),95)</sup> 2001 berichteten Saito et al. über einen signifikanten Zusammenhang zwischen stammbetonter Adipositas und Parodontitis.<sup>96)</sup> Übergewicht kann mit unterschiedlichen Methoden wie z.B. dem Body Mass Index (BMI), der Waist/hip ratio (WHR) und dem Bauchumfang (BU) erfasst werden. Personen, die einen hohen BMI und ein erhöhtes WHR aufweisen, sind mehr gefährdet eine Parodontitis zu entwickeln, als solche mit einem niedrigen BMI und WHR.<sup>96)</sup> Weiters wiesen „The Third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III)“<sup>97)</sup> und „The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC)“ Studie<sup>98)</sup> auf einen Zusammenhang zwischen BMI und Parodontitis hin.

Erst kürzlich ergab eine wissenschaftliche Studie von Shimazaki et al.<sup>99)</sup>, dass das Risiko an einer Parodontitis zu erkranken sich mit der Anzahl der Risikofaktoren des metabolischen Syndroms – bauchbetonte Adipositas, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen (erhöhte Triglyceride und verminderte high-density Lipoprotein (HDL) Cholesterin-Werte) und Hypertonie – erhöht.

---

<sup>92)</sup> Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000 Apr;404(6778):635-43.

<sup>93)</sup> Zhang Q, Wang Y. Trends in the association between obesity and socioeconomic status in U.S. adults: 1971 to 2000. *Obes Res*. 2004 Oct;12(10):1622-32.

<sup>94)</sup> Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*. 1998 Aug;339(7):482-3.

<sup>95)</sup> Saito T, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T, Tsuzuki M, Sakamoto M. Association between periodontitis and exercise capacity. *Periodontol Insights*. 1999;62(2):9-12.

<sup>96)</sup> Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2001 Jul;80(7):1631-6.

<sup>97)</sup> Grossi SG, Ho AW. Obesity, insulin resistance and periodontal disease. *J Dent Res*. 2000;79:625(Abstract 3854).

<sup>98)</sup> Elter JR, Williams RC, Champagne CME, Offenbacher S, Beck JD. Association of obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2000;79(Spec Iss):625(Abstract 3855).

<sup>99)</sup> Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kivohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res*. 2007 Mar;86(3):271-5.

Heutzutage sind zudem immer mehr junge Menschen übergewichtig, was zu einem früheren Auftreten der Sekundärfolgen wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2 führt. Es zeigte sich, dass junge Erwachsene (18-34 Jahren) mit einem erhöhten BU (willkürlich verwendete cut-off points: > 102 cm bei Männern; > 82 cm bei Frauen) ein 2,27fach höheres Risiko für parodontale Erkrankungen hatten, als solche mit einem niedrigen BU.<sup>100)</sup> Zudem stieg die Prävalenz für Parodontalerkrankungen bei jungen adipösen Personen (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) um 76% verglichen mit jungen normalgewichtigen Personen. Hingegen entwickelten junge Personen mit Untergewicht (BMI < 18,5) bis zu 80% weniger Parodontalerkrankungen als normalgewichtige Gleichaltrige.<sup>100)</sup> In den anderen Altersgruppen (35-59 J und 60-90 J) konnte kein Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und BU oder BMI festgestellt werden.

Die Unterschiede in den Altersgruppen können u.a. auf einen unterschiedlichen Lebensstil zurückgeführt werden. Eine ungesunde (zuckerhaltige, fettreiche) Ernährung mit geringer Calcium und Vitamin C Aufnahme sind bereits dokumentierte Faktoren, die zu einer Parodontitis beitragen können.<sup>101),102)</sup>

In einer Studie von Reeves et al.<sup>103)</sup> wurden U.S. Jugendliche im Alter zwischen 13 und 21 Jahren untersucht. Nur bei den 17- und 21-jährigen, konnte ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht bzw. BU und einem erhöhten Parodontitisrisiko festgestellt werden. Durch die Anhäufung von Risikofaktoren manifestiert sich Diabetes mellitus Typ 2 immer früher, sogar schon bei übergewichtigen Jugendlichen. Die Konsequenz, ist dass Folgeerkrankungen und Komplikationen bereits immer früher auftreten können und nicht wie früher angenommen erst im höheren Alter.<sup>101)</sup> Ursachen für das gehäuft frühe Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen ist die Insulinresistenz bedingt durch die vermehrte Zufuhr an zuckerhaltiger und fettreicher Nahrung (z.B. fast Food), sowie die körperliche Inaktivität. Natürlich erhöht sich das Risiko übergewichtiger/adipöser Jugendlicher an Typ 2 - Diabetes zu erkranken deutlich bei Vorliegen einer familiären Prädisposition.

---

<sup>100)</sup> Al-Zahrani MS, Bissade NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003 May;74(5):610-5.

<sup>101)</sup> Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000 Jul;71(7):1057-66.

<sup>102)</sup> Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1215-23.

<sup>103)</sup> Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Sep;160(9):894-9.

Diese durch freie Fettsäuren initiierte Insulinresistenz, wirkt sich außerdem auf die Immunantwort aus und verursacht schließlich einen permanent erhöhten systemischen inflammatorischen Zustand.<sup>104)</sup> Die meisten übergewichtigen Diabetiker weisen zudem einen abnormalen Fettstoffwechsel auf. Dieser gestörte Stoffwechsel fördert atherosklerotische Gefäßveränderungen. Ob die parodontalen Gefäße ebenfalls einen Schaden davon tragen, bleibt noch zu erforschen.<sup>105)</sup>

Auch die Adipozyten können durch die Produktion von TNF- $\alpha$ , welcher die Ausschüttung von IL-6 und IL-1 stimuliert, das Immunsystem beeinflussen.<sup>106)</sup> Durch den Zytokinanstieg kommt es unter anderem zu einem Anstieg von CRP (C-reactives Protein) und Fibrinogen, welche eine systemische Inflammation bereits in jungen Jahren anzeigen. Tanaka et al.<sup>107)</sup> kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Adipositas das Immunsystem negativ beeinflusst. Eine höhere Infektionsrate und eine schlechte Wundheilung sind die Folge.

Parodontale Gefäße und Parodontalgewebe können von der veränderten Entzündungsantwort betroffen sein.<sup>104)</sup> So wiesen auch in einer Studie von Perlstein und Bissada<sup>108)</sup> adipöse, hypertensive Ratten eine Verdickung der Intima der parodontalen Gefäße auf, die zu einer verminderten Perfusion des parodontalen Gewebes führte. Im Vergleich zu normalen Ratten war somit die Inzidenz für Parodontitis bei den adipösen, hypertensiven Tieren erhöht.

---

<sup>104)</sup> Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Sep;160(9):894-9.

<sup>105)</sup> Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol.* 1987 Jan;14(1):38-43.

<sup>106)</sup> Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003 May;(84):S65-8.

<sup>107)</sup> Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y, Okuda K. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Nov;17(11):631-6.

<sup>108)</sup> Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977 May;43(5):707-19.

### 1.1.3.6 Mundhygiene

Eine große Bedeutung kommt der Vermeidung schlechter Lebensgewohnheiten wie Zigaretten- und erhöhtem Alkoholkonsum zu. In der oralen Gesundheit steht in erster Linie eine tägliche, gründliche Mundhygiene im Vordergrund. Alle oralen Hygienemaßnahmen in Bezug auf Zähne, Zahnzwischenräume, Zahnfleisch und ggf. Zunge, helfen präventiv die Mundhöhle vor Erkrankungen zu schützen. Vor allem das Reinigen und Pflegen der Zahnzwischenräume mit Zahnseide oder Interdentalbürstchen ist wichtig, da der Zahnzwischenraum eine beliebte Prädilektionsstelle für eine Ansiedlung von Bakterien ist. Eine unzureichende Mundhygiene unterstützt die Entstehung von Plaque auf der Zahnoberfläche. Bakterien und diverse andere Mikroorganismen können sich ungehindert auf diesem oralen Biofilm ansammeln, da einerseits die Zahnschmelz im Gegensatz zur Gingiva kein desquamierendes Gewebe darstellt und andererseits die Plaque, welche sich nicht im Inneren des Gewebes befindet, weitgehend von der Immunabwehr entzogen ist. Zudem herrschen in der Mundhöhle hervorragende Lebensbedingungen (warm, feucht, nährstoffreich) und zahlreiche Nischen, die die Bildung von Plaque bzw. Zahnstein oder Konkrement begünstigen.

Der Speichel weist im Ruhezustand einen neutralen pH-Wert auf und hat eine neutralisierende und puffernde Schutzwirkung. Sobald Nahrung aufgenommen wird, sinkt der pH-Wert des Speichels. Das saure Milieu entsteht durch azidogene (= säurebildende) Bakterien. Als Substrat stehen ihnen Kohlenhydrate aus der Nahrung zur Verfügung, die in weiterer Folge zersetzt werden. Bei häufigem Kohlenhydratverzehr kann es dazu kommen, dass die Pufferkapazität des Speichels nicht mehr ausreicht, sodass in weiterer Folge ein konstant saurer pH-Wert entstehen kann. Das saure Milieu begünstigt wiederum das Überleben und die Vermehrung von oralpathogenen Keimen. Werden die Zähne nach Nahrungsaufnahme geputzt, neutralisiert sich der pH-Wert wieder. Eine gründliche mechanische Reinigung ist daher erforderlich um Speisereste und Plaque zu entfernen. Bleibt die Plaque bestehen, kann sich diese vermehren und es kommt aufgrund der bakteriellen Stoffwechselprodukte zu einer Entzündung der Gingiva.

Die Prävalenz der Gingivitis variiert u.a. nach Rasse/Ethnizität. Laut Albandar et al.<sup>109)</sup> sind in der U.S. Bevölkerung Hispanics und Schwarze häufiger von einer Gingivitis betroffen als Weiße

Zahnstein entsteht dann, wenn sich der Plaque am Zahn mineralisiert. Dieser kann sowohl supragingival als auch in einem späteren Stadium, aufgrund der parodontalen Taschen, subgingival (Konkrement) vorhanden sein. Durch seinen direkten Kontakt mit dem Zahnfleischsaum bewirkt der Zahnstein zunächst eine Reizung bzw. eine Entzündung der Gingiva und fördert somit die gingivale Rezession. Am Zahn selbst lösen die bakteriellen Stoffwechselprodukte, die sich unter dem Zahnstein ungehindert vermehren können, Karies aus. Werden die auslösenden Faktoren nicht beseitigt, schreitet die Entzündung meist weiter voran und es kommt zu den klinischen Anzeichen einer Parodontitis.

Schließlich stellen Plaque und Zahnstein wesentliche ätiologische Faktoren einer Parodontitis dar. Eine professionelle Reinigung von Plaque und Zahnstein ist bei einer fortgeschrittenen Gingivitis unabdingbar um ein Fortschreiten der Entzündung in die tieferen parodontalen Strukturen und damit der Umwandlung einer Gingivitis in eine Parodontitis vorzubeugen. Eine mangelhafte Mundhygiene zählt daher zu den zentralen Risikofaktoren einer Parodontitis.<sup>110),111)</sup>

### 1.1.3.7 Ernährung

Die tägliche Aufnahme von Lebensmitteln versorgt den Organismus mit den wichtigsten Nährstoffen. Neben Kohlenhydraten, Proteinen und Fett muss auch der Bedarf an Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen gedeckt sein.

Eine Mangelernährung kann demnach das Immunsystem und die Leistungsfähigkeit bestimmter Vorgänge beeinträchtigen. In der westlichen Welt wird dies bei Essstörungen, wie z.B. Bulimie und Magersucht, sowie chronischem Alkoholismus.

---

<sup>109)</sup> Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999 Jan;70(1):13-29.

<sup>110)</sup> Shizukuishi S, Hayashi N, Tamagawa H, Hanioka T, Maruyama S, Takeshita T, Morimoto K. Lifestyle and periodontal health status of Japanese factory workers. Ann Periodontol. 1998 Jul;3(1):303-11.

<sup>111)</sup> Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2002;29:177-206.

Eine Unterversorgung, verursacht durch extreme Fehl- und Mangelernährung, macht sich durch eine eingeschränkte Immunabwehr bemerkbar, welche wiederum die Anfälligkeit für Infektionen erhöht bzw. eine bestehende Infektion verstärkt. Im oralen Bereich kann es u.a. zu Knochenstoffwechselstörungen sowie zu Alterationen der Mundschleimhäute und parodontalen Gewebe kommen. Der schädigende Einfluss auf das Parodont, den gewisse Mangelzustände bewirken können, kann den Wirt für parodontale Erkrankungen prädisponieren bzw. den Verlauf bereits bestehender Erkrankungen modifizieren.<sup>112)</sup>

Extreme Mangelerscheinungen wie z.B. Skorbut können eine Gingivitis/Parodontitis verursachen oder begünstigen, werden aber in den westlichen Industriestaaten nicht beobachtet.<sup>113)</sup> So empfahl schon Hippokrates (460-370 v. Chr.): „Eure Nahrungsmittel sollen eure Heilmittel sein und eure Heilmittel sollen eure Nahrungsmittel sein!“<sup>114)</sup> Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Parodontitis. So zeigt sich in der NHANES III Studie, dass eine zu geringe Zufuhr von Vitamin C ein erhöhtes Risiko für parodontale Erkrankungen darstellt.<sup>115)</sup> Ein Ascorbinsäuremangel wirkt sich nicht nur negativ auf die Produktion von Kollagen aus, sondern beeinträchtigt auch den Knochenmetabolismus in Folge einer herabgesetzten Osteoblastenaktivität und einer zu geringen Bildung an alkalischer Phosphatase. Weiters wird durch die erhöhte Permeabilität die orale Mukosa in Mitleidenschaft gezogen und das Epithel in seiner Barrierefunktion geschädigt. Der Verlust der Integrität des parodontalen Gewebes führt zu Blutungen, Gingivahypertrophie und Alveolarknochenverlust mit der Folge der Lockerung der betroffenen Zähne.

Eine unzureichende Calciumzufuhr stellt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für schwere Formen von Parodontalerkrankungen dar.<sup>116)</sup> Meistens liegt dem Calciummangel eine primäre Erkrankung zugrunde.

Calcium ist maßgeblich am Knochenaufbau beteiligt. Eine ergänzende Aufnahme von Calcium und Vitamin D stellt sich in einer randomisierten Studie bei über 65-jährigen Probanden als sinnvoll heraus, da sowohl der Knochenabbau als auch der Zahnverlust

---

<sup>112)</sup> Pack AR. A review of nutritional implications in periodontics. J N Z Soc Periodontol. 1988 May;(65):6-10.

<sup>113)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlant der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart 2003.

<sup>114)</sup> Papadogeorgos G. Berühmte Männer des antiken Griechenlands - Ihr Leben und Werk. Athen. M.Toubis, SA. 2003.

<sup>115)</sup> Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. J Periodontol. 2000 Aug;71(8):1215-23.

<sup>116)</sup> Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. J Periodontol. 2000 Jul;71(7):1057-66.

reduziert werden konnte.<sup>117)</sup> Ein Vitamin B12-Mangel kann sich ebenfalls negativ auf die Knochenbilanz auswirken, da dieser die Osteoblastenaktivität zu beeinträchtigen scheint. Carmel et al.<sup>118)</sup> beobachteten bei Patienten mit Vitamin B12-Mangel erniedrigte Werte an alkalischer Phosphatase und Osteocalcin. Letztere stellen zwei Knochenstoffwechselfparameter dar, die von der Aktivität der Osteoblasten abhängen.

### 1.1.3.8 Stress

Einige Studien hinterfragten die Rolle von Stress in der Entstehung der Parodontitis. Die Ursachen von Stress können zum Beispiel finanzieller oder sozialer Natur sein.<sup>119),120),121)</sup> So ergab eine Studie von Genco et al.<sup>121)</sup>, dass Individuen, die einer finanzieller Belastung ausgesetzt waren, einen höheren klinischen Attachmentverlust (OR = 1,70; 95% KI = 1,09-2,65) und Alveolarknochenverlust (OR = 1,68; 95% KI = 1,20-2,37) erlitten, als solche, die diesem Druck nicht standhalten mussten.

Eine spätere Studie von Newman et al.<sup>122)</sup> zeigte, dass depressive Personen, die nicht adäquat mit finanziellen Problemen umgehen konnten, einen stärkeren Attachmentverlust aufwiesen. Auch die negative Einwirkung nachhaltig einschneidender Erlebnisse, ihre Vorkommenshäufigkeit und die Arbeitslosigkeit konnten mit der Parodontitis in Verbindung gebracht werden.<sup>123)</sup>

All diese Stress induzierenden Faktoren werden eindeutig mit einer Parodontitis assoziiert. Je nach Auslöser liegt es am Individuum mit der gegebenen Situation so gut wie möglich

---

<sup>117)</sup> Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 2001 Oct;111(6):452-6.

<sup>118)</sup> Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med.* 1988 Jul;319(2):70-5.

<sup>119)</sup> Meyle J, Zell S, Brex M, Heller W. Influence of oral hygiene on elastase concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1992 May;27(3):226-31.

<sup>120)</sup> Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1060-9.

<sup>121)</sup> Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):288-302.

<sup>122)</sup> Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T, Sanberg PR. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci.* 2002 Nov;71(24):2807-20.

<sup>123)</sup> Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol.* 1997 Jan;24(1):39-43.

umzugehen (Adaption). Unterschieden wird akuter und chronischer Stress sowie eine adäquate und eine inadäquate Stressbewältigung („coping“).

Psychosozialer Stress kann die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktivieren. Zuerst kommt es zu einer Freisetzung von Corticoliberin (CRH, corticotropin releasing hormone) aus dem Hypothalamus, welches über ein Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen gelangt und die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) stimuliert. Dieses Hormon gelangt über den Blutkreislauf zur Nebennierenrinde, die schließlich zur Produktion von Kortikosteroiden angeregt wird. Darunter wird Cortisol, ein Glukokortikoid, synthetisiert, dessen Blutwerte mit dem Ausmaß des Stresses korrelieren.<sup>124)</sup> Hohe Cortisolwerte schwächen wiederum das Immunsystem.

In einer Studie wurde bei 26 Medizinstudenten die IL-1 $\beta$  Konzentration in der Sulkusflüssigkeit an Stellen experimenteller Gingivitis und Stellen perfekter oraler Hygiene gemessen.<sup>125)</sup> Es zeigte sich, dass die 13 Studenten unter Prüfungsstress deutlich höhere Konzentrationen aufwiesen als die 13 Studenten, die während der Studie keine Prüfung ablegen mussten. Dies deutet daraufhin, dass der Organismus unter Stress vermehrt lokal IL-1 $\beta$  produziert, insbesondere wenn die Mundhygiene gleichzeitig vernachlässigt wird. Demzufolge beeinflusst Stress die parodontale Gesundheit.

Menschen, die mit einem erhöhten Tabakkonsum, einer Vernachlässigung der Mundhygiene und/oder einer ungesunden Ernährung auf den Stress reagieren, sind noch mehr gefährdet, an einer Parodontitis zu erkranken. Diese schlechten Gewohnheiten stellen weitere Risikofaktoren dar, die den parodontalen Zustand nachträglich verschlechtern können.<sup>126),127)</sup>

---

<sup>124)</sup> Rüegg JC. Psychophysiologische Grundlagen. In: Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik. Henningsen R (Hg.). Thieme. 2008;20-29.

<sup>125)</sup> Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. J Clin Periodontol. 1999 Jan;26(1):1-8.

<sup>126)</sup> Ringsdorf WM Jr, Cheraskin E. Emotional status and the periodontium. J Tenn State Dent Assoc. 1969 Jan;49(1):5-18.

<sup>127)</sup> Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. J Periodontol. 1986 Oct;57(10):617-24.



### **1.1.3.9 Diabetes mellitus**

Unter der Bezeichnung Diabetes mellitus werden Glukosestoffwechselstörungen unterschiedlicher Ätiologie und Symptome zusammengefasst, gekennzeichnet durch erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie). Ursache ist ein Insulinmangel, eine Insulinresistenz oder beides.

Im Wesentlichen werden zwei Formen des Diabetes unterschieden:

#### **Typ 1-Diabetes (früher: „juveniler“ oder „insulinabhängiger Diabetes“)**

Bei dieser Form kommt es zu einer immunmedierten irreversiblen Zerstörung der Insulin produzierenden B-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas mit relativem bis absolutem Insulinmangel. Hier spielen genetische Faktoren (Prädisposition) eine entscheidende Rolle. 20% der Typ 1-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese (mit Typ 1-Diabetes) und > 90% der Patienten zeigen die HLA-Merkmale DR 3 und/oder DR 4<sup>128)</sup>. Seit langem werden auch Viruserkrankungen mit Enteroviren, Adenoviren, Coxsackie B Viren, Cytomegaloviren, Hepatitis C Viren oder Mumps Viren als potenzielle Trigger für Typ-1-Diabetes diskutiert.

#### **Typ 2-Diabetes (früher: „Altersdiabetes“ oder „nicht insulinabhängiger Diabetes“)**

Diese Form kommt bei > 90% aller Diabetiker vor, wobei ungefähr 80% davon übergewichtig sind. Besonders bei Personen mit einer bauchbetonten Adipositas kommt es zu einer gestörten Glukosetoleranz und Insulinresistenz. „Hohe Insulinspiegel vermindern die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren (=Down-regulation) und damit die Insulinwirkung. Dies erfordert eine weitere Steigerung der Insulinspiegel (Circulus vitiosus)“<sup>126)</sup>. Diese Erkrankung resultiert dementsprechend aus einer herabgesetzten Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit temporär gesteigerten, schließlich gestörten Insulinsekretion. Stammbetonte (abdominelle) Adipositas, häufig gekoppelt mit Dyslipoproteinämie (Erhöhung des Gesamtcholesterins, Erhöhung der Triglyzeride, Erniedrigung des HDL Cholesterins, Nachweis kleiner, dichter LDL (low-density Lipoprotein)-Partikel) und Hypertonie (metabolisches Syndrom), stellt zudem einen entscheidenden Manifestationsfaktor des Typ 2-Diabetes mellitus dar.

---

<sup>128)</sup> Herold G (Hg.) et al. Innere Medizin. Köln. 2005.

Einige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und parodontalen Erkrankungen und kamen zu dem Ergebnis, dass Diabetiker häufiger als Nichtdiabetiker an Parodontitiden erkranken und Diabetes somit ein Risikofaktor für Parodontitis darstellt.<sup>129),130)</sup> Salvi et al.<sup>129)</sup> gaben ein 2 bis 3fach höheres Risiko für Diabetiker, verglichen mit Nichtdiabetikern, an. Die meisten Diabetiker weisen einen positiven Monozyten Phänotyp auf und reagieren in Folge mit einer überschießenden Entzündungsantwort auf gramnegative bakterielle Infektionen wie die Parodontitis.<sup>129)</sup> Es wird somit vermutet, dass Typ 1-Diabetes ein höherer Risikofaktor für progressive Formen der Parodontitis darstellt.<sup>129)</sup>

Typ 1-Diabetiker scheinen eine gesteigerte Entzündungsantwort auf eine vergleichbare Bakterienmenge zu haben. Im Vergleich zu Diabetikern mit leichten Parodontitiden, weist deren Sulkusflüssigkeit einen zweifach höheren Spiegel an Entzündungsmediatoren (z.B. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, PGE<sub>2</sub>) auf. Diese überschießende Sekretion von Prostaglandinen und Zytokinen fördert maßgeblich die parodontale Destruktion.<sup>131)</sup> Typ-1-Diabetiker mit aggressiven Parodontitiden weisen häufig einen hyperinflammatorischen Monozyten-Phänotyp auf.<sup>132)</sup> Kommt es zu einer Stimulation durch LPS von gramnegativen Bakterien (z.B. *Porphyromonas gingivalis*), setzen diese Monozyten, verglichen mit normalen Monozyten, große Mengen an proinflammatorischen Mediatoren frei. Erhöhte Spiegel des starken Entzündungsmediators PGE<sub>2</sub> führen bei Typ 1 – Diabetiker zu schweren Formen von Parodontitiden.<sup>131)</sup>

Anhand des HbA<sub>1c</sub> (glykosiliertes Hämoglobin) kann man erkennen, ob ein Diabetiker gut oder schlecht eingestellt ist. Ist jedoch ein Diabetiker schlecht eingestellt, erhöhen sich die Komplikationen für parodontale Erkrankungen erheblich.<sup>133)</sup> Probanden mit schlecht kontrolliertem Typ 1-Diabetes, charakterisiert durch erhöhtes HbA<sub>1c</sub>, wiesen einen höheren alveolaren Knochenverlust auf.<sup>133)</sup> In einer weiteren Studie zeigten gut kontrollierte Typ 2-Diabetiker verglichen mit schlecht kontrollierten eine Odds Ratio für Knochenverlust von

---

<sup>129)</sup> Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):40-50.

<sup>130)</sup> Mealey B. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999 Aug;70(8):935-49.

<sup>131)</sup> Kocher T, Griewing B, Lösche W. Parodontitis marginalis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Dt Arztebl.* 1999;96:A-2678-2681.

<sup>132)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.

<sup>133)</sup> Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994 Mar;21(3):161-5.

5,3.<sup>134)</sup> Vergleich man jedoch gesunde Probanden mit gut kontrollierten Diabetikern, lag die Odds Ratio für die Letzteren bei 2,2.<sup>134)</sup> Einige Studien untersuchten zudem die Wirkung von Parodontitis auf die metabolische (glykämische) Kontrolle des Diabetes mellitus.<sup>135),136),137)</sup> So zeigte sich, dass akute Infektionen zu einer Insulinresistenz führen können, welche auch nach Abklingen der Infektion noch einige Zeit lang bestehen blieb.<sup>138)</sup>

Die Untersuchung von Grossi et al.<sup>139)</sup> an 1426 Personen im Alter von 25 bis 74 Jahren zeigte eine Odds Ratio für Attachmentverlust von 2,3 bei Diabetikern. Das Risiko für Parodontitis scheint sich vor allem bei jungen Typ 1-Diabetikern mit einer schlechten glykämischen Kontrolle zu erhöhen.<sup>140)</sup> Außerdem konnten Thorstensson und Hugoson<sup>141)</sup> beobachten, dass das Manifestationsalter des Typ-1-Diabetes einen wichtigen Risikofaktor für zukünftige parodontale Zerstörungen darzustellen scheint.

Diverse Studien stellten fest, dass Typ 2-Diabetiker häufiger an Parodontitis erkranken als Nichtdiabetiker.<sup>142)</sup> Die Unterschiede im Schweregrad und in der Verteilung der parodontalen Erkrankung vermindern sich jedoch ab dem 55. Lebensjahr. Insgesamt manifestiert sich die Parodontitis bei Diabetikern jedoch früher.<sup>143)</sup> Außerdem wurde beobachtet, dass bei Typ 2-Diabetiker der Diagnosezeitpunkt eine viel wesentlichere Rolle

---

<sup>134)</sup> Taylor GW, Burt A, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):30-9.

<sup>135)</sup> Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Aug;69(2):317-23.

<sup>136)</sup> Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):51-61.

<sup>137)</sup> Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000.* 2000 Jun;23:50-62.

<sup>138)</sup> Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med.* 1989 Jan;225(1):15-9.

<sup>139)</sup> Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):260-7.

<sup>140)</sup> Iughetti L, Marino R, Bertolani MF, Bernasconi S. Oral health in children and adolescents with IDDM - a review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12(5 Suppl 2):603-10.

<sup>141)</sup> Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1993 May;20(5):352-8.

<sup>142)</sup> Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):3-12.

<sup>143)</sup> Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991 Feb;62(2):123-30.

für schwere Parodontitiden spielt, als das Alter.<sup>144)</sup> Dies galt besonders für Typ 2-Diabetes Patienten, deren Erkrankungen vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurde.

Das vermehrte Auftreten von Parodontitis bei Diabetikern kann auf die metabolischen Folgen des Diabetes mellitus zurückgeführt werden. Durch die erhöhten Blutzuckerwerte vor allem aber bei schlechter metabolischer Kontrolle entstehen AGE (Advanced Glycation Endproducts = Glykolyseendprodukte), die den Phänotyp von Zellen verändern können. Makrophagen, welche Rezeptoren für AGE besitzen, produzieren daraufhin vermehrt Zytokine, wie z.B. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ , sowie Matrix Metalloproteinasen. Folglich erhöht sich die Entzündungsreaktion auf einen bakteriellen Angriff, was zu einer gesteigerten Gewebe- und Knochendestruktion mit Osteoblastenrückgang führt. Die Kollagenproduktion von Fibroblasten erfährt zudem eine Abnahme, was sich wiederum negativ auf den parodontalen Stützapparat auswirkt.<sup>145),146),147)</sup> Des Weiteren reagieren Endothelzellen mit einer Überexpression von Adhäsionsmolekülen, die eine Verdickung und somit eine erhöhte Rigidität der Blutgefäße verursacht. Somit kann es auch zu einer Verringerung des Blutflusses der gingivalen/parodontalen Blutgefäße kommen, was zu einer Verminderung der Nähr- und Sauerstoffzufuhr der betroffenen Gewebe führt.

Weiterhin induzieren AGE sauerstoffreiche Radikale, die das Gewebe direkt schädigen können. Die AGE wirken sich auch in der Immunabwehr aus, indem sie die PMN-Funktion einschränken. Diese möglichen Mechanismen würden die gestörte Wundheilung bei Diabetikern erklären.<sup>148),149)</sup> Diabetiker sind anfälliger für Infektionen aller Art, einschließlich der Parodontitis, die zum Teil auf eine Interaktion von AGE mit dem spezifischen Rezeptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) beruht.

---

<sup>144)</sup> Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. *J Periodontol.* 1994 Nov;65(11):991-5.

<sup>145)</sup> Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1992 Dec;15(12):1835-43.

<sup>146)</sup> Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol.* 1997 Dec;68(12):1237-45.

<sup>147)</sup> Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999 Mar;84(5):489-97.

<sup>148)</sup> Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):13-9.

<sup>149)</sup> Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol* 2000. 2000 Jun;23:50-62.

Schließlich können Parodontitis und Diabetes mellitus sich gegenseitig beeinflussen und somit verstärken.

### 1.1.3.10 HIV

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) wurde erstmals 1983 von Dr. Luc Montagnier beschrieben. Seitdem hat sich die Verbreitung von HIV zu einer Pandemie entwickelt. Eine Ansteckung führt nach einer unterschiedlichen langen, meist mehrjährigen Inkubationsphase zu der noch unheilbaren Immunschwächekrankheit AIDS (acquired immunodeficiency syndrome, erworbenes Immundefektsyndrom).

Hauptsächliches Ziel des Virus sind die CD4-T-Helferzellen, in welchen sie sich ungehindert vermehren können. Bleibt der Infizierte jedoch unbehandelt, werden diese kontinuierlich zerstört. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Abwehr werden dadurch beeinträchtigt, was zu einer Schwächung des Immunsystems führt. Aufgrund der entstandenen Immunschwäche reagiert der Wirt anfälliger auf opportunistische durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze bedingte Infektionen.

Orale Läsionen werden bei etwa 30-80% der HIV-Infizierten beobachtet.<sup>150)</sup> Aufgrund der fortschreitenden Immunsuppression leiden weniger als 10% an akut nekrotisierender ulzerativer Gingivitis und etwa 6,3% an akut nekrotisierender ulzerativer Parodontitis.<sup>151)</sup> Des Weiteren sind das lineare gingivale Erythem und schwere nekrotisierende Stomatitis bei HIV-Infizierten anzutreffen.<sup>150),152),153)</sup>

Im Vergleich zu nichtinfizierten Patienten zeigten HIV-Patienten größere Attachmentverluste und tiefere Sondierungstiefen.<sup>154)</sup> Je insuffizienter die Immunabwehr,

---

<sup>150)</sup> Winkler JR, Robertson PB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Feb;73(2):145-50.

<sup>151)</sup> Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol.* 1994 May;65(5):393-7.

<sup>152)</sup> SanGiacomo TR, Tan PM, Loggi DG, Itkin AB. Progressive osseous destruction as a complication of HIV-periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Oct;70(4):476-9.

<sup>153)</sup> Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol.* 1990 Mar;69(3):351-5.

<sup>154)</sup> Robinson PG, Sheiham A, Challacombe SJ, Zakrzewska JM. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: A controlled study. *Oral Dis.* 1996 Mar;2(1):45-52.

desto schwerwiegender ist die parodontale Destruktion. Auch Lamster et al.<sup>155)</sup> beobachteten in der Gruppe der HIV-Infizierten ein schnelles Fortschreiten der chronischen Parodontitis, die meist schmerzlos verläuft. Asymptomatische HIV-Patienten, die nur einen leichten CD4+-Abfall aufwiesen, zeigten gegenüber gesunden Probanden keine Differenz in der Parodontitisprävalenz.<sup>156)</sup>

Aufgrund der Immunsuppression reagiert das parodontale Gewebe sensibel auf parodontopathogene Keime wie z.B. *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, woraufhin es dann zu starken Entzündungsreaktionen kommt. Eine sorgfältige Mundhygiene und eine regelmäßige Plaquekontrolle sind bei HIV-Infizierten daher besonders wichtig um parodontalen Erkrankungen vorzubeugen.

### 1.1.3.11 Genetische Defekte / Polymorphismen

Das Auftreten einer Parodontitis beruht auf mehrere Faktoren, wobei deren Zusammenspiel interindividuell unterschiedlich ist. So können genetische Defekte und Polymorphismen zur Krankheitsentstehung beitragen und den Verlauf und die Form einer Parodontitis beeinflussen.

Die Unterschiede in Prävalenz und Schweregrad konnten in Familien- und Zwillingsstudien festgestellt werden.<sup>157),158)</sup> In diesen Studien sowie in der Studie von Hart et al.<sup>159)</sup> wird die Rolle der PMN bei der Abwehr von bakteriellen Angriffen verdeutlicht. Genetische PMN-Defekte können deren Funktionen vereinzelt oder vermehrt verändern und sind eng mit einer frühzeitigen aggressiven Parodontitis vergesellschaftet.

Weiter werden niedrige IgG2-Spiegel genetisch oder durch Tabakrauchen bedingt und fehlende oder Defekte FcγRII-Rezeptoren der PMN-Granulozyten mit aggressiver

---

<sup>155)</sup> Lamster IB, Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Begg MD, Mitchell A. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):62-75.

<sup>156)</sup> Drinkard CR, Decher L, Little JW, Rhame FS, Balfour HH Jr, Rhodus NL, Merry JW, Walker PO, Miller CE, Volberding PA, et al. Periodontal status of individuals in early stages of human immunodeficiency virus infection. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1991 Oct;19(5):281-5.

<sup>157)</sup> Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DC, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991 May;62(5):293-9.

<sup>158)</sup> Michalowicz BS. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol.* 1994 May;65(5):479-88.

<sup>159)</sup> Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1994 May;65(5 Suppl):521-9.

Parodontitis assoziiert.<sup>160)</sup> Es kann aber auch zu einer überschießenden Entzündungsreaktion bei Polymorphismen der Gene für die Cyclooxygenase 1 (COX 1) der Makrophagen, verantwortlich für die konstante PGE<sub>2</sub>-Produktion, kommen. COX-1 wird in diesem Fall durch proinflammatorische Zytokine (IL-1, TNF- $\alpha$ ) verstärkt hochreguliert und produziert daraufhin zu viel PGE<sub>2</sub>. Eine starke Entzündung des Zahnhalteapparates wird auch bei Individuen mit einem positiven Monozyten Phänotyp (M $\Phi^+$ ) beobachtet. Weitere Polymorphismen, die ein Parodontitisrisiko darstellen, finden sich unter anderem bei IL-4-, IL-10-, TNF $\alpha$ -, FMLP-, Vit.-D3 und Cathepsin-C-Rezeptoren vor.

Einige systemische Erkrankungen wie z.B.<sup>161)</sup>

- Leukozytenadhäsionsdefizienz (LAD) Typ1
- Chediak-Higashi-Syndrom
- Down-Syndrom
- Papillon-Lefèvre-Syndrom
- Diabetes mellitus
- Chronische Granulomatose
- „lazy leukocyte syndrome“
- Morbus Crohn

die mit Granulozytendefekte einhergehen, stehen ebenfalls im Zusammenhang mit Parodontalerkrankungen.

Schließlich beeinflussen sich genetische und nicht genetische Faktoren gegenseitig und können aufgrund ihrer wechselseitigen Wirkungen die Pathogenität und die klinischen Symptome verstärken. Meist ist ein genetischer Defekt oder Polymorphismus nicht ausreichend um krankheitsauslösend zu sein und wirkt sich je nach Immunstatus erst im Erwachsenenalter aus. Je empfänglicher der Wirt auf schädigende Einflüsse reagiert, desto größer ist das Risiko z.B. eine chronische Parodontitis zu entwickeln.

---

<sup>160)</sup> Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie, 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme. Stuttgart. 2003.

<sup>161)</sup> Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. J Periodontol. 1994 May;65(5 Suppl):521-9.

Einzelgenerkrankungen oder chromosomale Anomalien weisen jedoch ein so großes Potenzial auf um allein Krankheiten wie die Parodontitis auszulösen.<sup>162)</sup> So kann es bereits in sehr jungen Jahren oder schon mit dem Milchzahndurchbruch zu aggressiven, lokalisierten oder generalisierten Formen von Parodontitis kommen. Meistens zeigen sich bei präpubertärer, juveniler oder aggressiver Parodontitis PMN-Defekte. Es konnte nachgewiesen werden, dass die juvenile Parodontitis auf eine autosomal rezessive Vererbung zurückzuführen ist und nicht wie zuvor angenommen, einen X-gebundenen dominanten Erbgang aufweist.<sup>163)</sup> Außerdem revidierten Hart et al.<sup>163)</sup> die Hypothese, dass das weibliche Geschlecht häufiger an diese Form der Parodontitis erkrankt und dass keine Vater-zu-Sohn Vererbung vorliegt.

Anhand der Zwillingsstudie zeigte sich weiter die Bedeutung von genetischen Faktoren innerhalb der parodontalen Parameter. So schätzten Michalowicz et al., dass 38-82% der Varianz in Bezug auf Gingivitis, erhöhte Sondierungstiefen, Attachmentverlust und Plaque erblich bedingt sein können.<sup>164)</sup> Hingegen weisen spezifische Bakterien lediglich eine 20%ige Parodontitisbeteiligung auf.<sup>162)</sup>

Die Anwesenheit von bestimmten parodontalpathogenen Keimen ist zwar notwendig um eine Parodontitis auszulösen, jedoch scheint die genetische Komponente einen signifikanten Einfluss auf die Form und den Verlauf einer Parodontalerkrankung zu haben.

### 1.1.3.12 Genetischer Defekt im Immunsystem (IL-1)

Es ist bekannt, dass genetische Prädispositionen im Immunsystem eine profunde Parodontitis auslösen bzw. mit verursachen können. Im Gegensatz zu Individuen mit einem intakten Immunsystem ist die körpereigene Immunabwehr bei Individuen mit Interleukin-1-Polymorphismen stark beeinträchtigt und die parodontopathogenen Keime können sich ungehindert vermehren.

---

<sup>162)</sup> Hart T, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997 Jun;14:202-15.

<sup>163)</sup> Hart TC, Marazita ML, Schenkein HA, Diehl SR. Re-interpretation of the evidence for x-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1992 Mar;63(3):169-73.

<sup>164)</sup> Michalowicz BS, Aepli D, Virag JG, Klump DC, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991 May;62(5):293-9.



Personen mit einem positiven IL-1 Genotyp produzieren IL-1 im Übermaß. Dies führt selbst bei Anwesenheit nur weniger Bakterien zu einer überschießenden Immunreaktion im parodontalen Weich- und Knochengewebe mit einem erheblichen Attachmentverlust. Durch die Überproduktion an IL-1 kommt es zu einer exzessiven Stimulation der Osteoklasten, die für den anschließenden starken Knochenabbau verantwortlich sind. Weiters zeigten Agarwal et al.,<sup>165)</sup> dass IL-1 die knochenaufbauende Funktion der parodontalen Ligamentzellen hemmt und diese empfindlich gegenüber bakteriellen Produkten macht.

Trotz optimaler Mundhygiene und geringer Keimbelastung unterliegen Patienten mit einem positiven IL-1 Genotyp einem 2,7fach höheren Risiko einen weiteren Zahn- bzw. Attachmentverlust zu erleiden. Dieses Risiko erhöhte sich auf das 7,7fache, wenn die Patienten zusätzlich noch regelmäßig geraucht hatten.<sup>166)</sup>

Kornman et al.<sup>167)</sup> konnten in ihrer Studie den ersten Nachweis für einen genetischen Defekt im IL-Gencluster erbringen. Dieser befindet sich auf dem Chromosom 2 und betrifft die Gene IL-1-A (Position -889) und IL-1-B (Position +3953). Beide Gene können am Allel 2 eine Mutation eines einzelnen Basenpaares („single nucleotide polymorphism“) aufweisen. Der Polymorphismus des IL-1B Gens wird mit einer 4fach höheren Produktion von IL-1 $\beta$  in Zusammenhang gebracht.<sup>167)</sup>

Als „IL-1 positiver Genotyp“ gelten Personen mit Allel 2 im homozygoten Zustand in einem Gen oder Personen mit zumindest Allel 1 und 2 im heterozygoten Zustand in beiden IL-Genen (Gene IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$ ). Stellt sich jedoch heraus, dass beide Gene am Allel 2 Polymorphismen aufweisen, kommt es zu einer exzessiven Überproduktion von IL. IL-1 ist außerdem der wichtigste Mediator bei Abbauvorgängen der extrazellulären Matrix und

---

<sup>165)</sup> Agarwal S, Chandra CS, Piesco NP, Langkamp HH, Bowen L, Baran C. Regulation of periodontal ligament cell functions by interleukin-1 $\beta$ . *Infect Immun.* 1998 Mar;66(3):932-7.

<sup>166)</sup> McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol.* 1999 Jan;70(1):49-56.

<sup>167)</sup> Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 $\beta$  genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997 Jan;24(1):72-7.

des Knochens. Entsprechend der Studie von Kornman et al.<sup>168)</sup> korreliert dieser bestimmte, kombinierte Genotyp mit einem rapiden Fortschreiten der Parodontitis.

Weitere Studien berichteten ebenfalls, dass Genotyp positive Patienten im Vergleich zu Genotyp negativen ein signifikant höheres Risiko aufweisen eine schwere Form der Parodontitis zu entwickeln.<sup>168),169)</sup>

In der Studie von Kornman et al.<sup>168)</sup> konnte bei Nichtrauchern ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parodontitis und dem kombinierten IL-1 Genotyp (IL-1A -889 Allel 2 plus IL-1B +3953 Allel 2) (OR schwere versus milde = 6,8 (95% [KI] = 1,01-45,62),  $p < 0,002$ ) beobachtet werden. Zusätzlich wurden Nichtraucher im Alter von 40 bis 60 Jahren getrennt analysiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit schwerer Parodontitis verglichen mit solchen mit milderer Formen eine Odds Ratio von 18,9 (95% [KI] = 1,04-343,05,  $p < 0,002$ ) für diesen spezifischen Genotyp hatten. Die Autoren meinten auch, dass 86% der schweren Parodontitiden entweder auf das Rauchen oder den positiven IL-1 Genotyp zurückgeführt werden können.

Eine andere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem kombinierten IL-1 Genotyp (IL-1A +4845 Allel 2 plus IL-1B +3954 Allel 2) und der Schwere der Parodontitis.<sup>169)</sup> Anhand von etwa 90 Patienten ( $\geq 35$  Jahren), darunter Nichtraucher und Ex-Raucher (seit  $\geq 5$  Jahren,  $< 10$  pack/year), konnte beobachtet werden, dass IL-1 Genotyp positive Nichtraucher und Ex-Raucher ( $< 5$  pack/year) ein bis zu 4fach höheres Risiko (OR = 3,75; 95% [KI] = 1,04-13,50) für moderate bis schwere parodontale Erkrankungen hatten als IL-1 Genotyp negative. Weiters wurde eine Odds ratio von 7,43 (95% [KI] = 1,20-46,20) für moderate bis schwere parodontale Erkrankungen bei Ex-Rauchern ( $> 5$  pack/year und  $< 10$  pack/year) festgestellt. McDevitt et al.<sup>169)</sup> stellten schließlich einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem kombinierten IL-1 Genotyp und der Schwere der Parodontitis fest. Des Weiteren wiesen sie auf den potenziellen Einfluss früheren Zigarettenrauchens auf die parodontale Gesundheit bei IL-1 Genotyp positiven Ex-Rauchern hin.

---

<sup>168)</sup> Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol. 1997 Jan;24(1):72-7.

<sup>169)</sup> McDevitt MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. J Periodontol. 2000 Feb;71(2):156-63.

Mittlerweile wurde ein Test („Periodontitis Susceptibility Test“) entwickelt um den IL-1 Genotyp zu bestimmen; dieser kann schließlich Aufschluss über das individuelle Parodontitisrisiko geben. Eine konkrete Risikowertung kann jedoch nur für Nichtraucher angegeben werden, da Z einen weiteren Parodontitis-Risikofaktor darstellt und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann. Schließlich sind es ungefähr 30% der kaukasischen Bevölkerung, die den positiven Genotyp in sich tragen.<sup>170)</sup>

### 1.1.3.13 Erhöhte Leukozytenanzahl

Leukozyten sind Blutzellen, welche in der spezifischen und unspezifischen Abwehr zum Einsatz kommen. Als Teil des Immunsystems haben sie die Aufgabe Krankheitserreger und körperfremde Strukturen unschädlich zu machen.

Kowolik et al.<sup>171)</sup> führten eine experimentelle Gingivitis Studie bei 23 gesunden Probanden (10 Männer, 13 Frauen) im Alter von 18 bis 25 durch. Die Probanden enthielten sich 3 Wochen lang jeglicher Mundhygiene. Nach einer 3 wöchigen Experimentphase folgte eine 4 wöchige Ausheilungsphase. Anschließend wurde eine 3 wöchige Kontrollphase mit normaler Mundhygiene durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die Ansammlung von Plaque in einer messbaren Erhöhung der gesamten Leukozyten resultierte, die vor allem auf eine Steigerung der neutrophilen Granulozyten zurückzuführen war. Besonders signifikant war die Leukozytenzahl am Tag 21 ( $p = 0,0262$ ), wenn die Experimentphase mit der Kontrollphase verglichen wurde.

In einer Querschnittstudie von Bouchard et al.<sup>172)</sup> wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Schwere und Ausmaß des klinischen Attachmentverlustes gefunden. Die Studie umfasste 2132 Probanden von der First National Periodontal and Systemic Examination Survey (NPASES I). Bei allen Probanden wurde u.a. der Parodontalstatus sowie die Leukozytenzahl erhoben. In einem univariablen logistischen Regressionsmodell, welches 421 Probanden mit einem klinischen Attachmentverlust von  $>$

---

<sup>170)</sup> Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol. 1997 Jan;24(1):72-7.

<sup>171)</sup> Kowolik MJ, Dowsett SA, Rodriguez J, De La Rosa RM, Eckert GJ. Systemic neutrophil response resulting from dental plaque accumulation. J Periodontol. 2001 Feb;72(2):146-51.

<sup>172)</sup> Bouchard P, Boutouvier P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. J Periodontol. 2006 Mar;77(3):479-89.

5 mm umfasste, konnte gezeigt werden, dass eine Leukozytenerhöhung von 10g/l mit einer 70%igen Steigerung eines schweren klinischen Attachmentverlustes einhergeht. Nach Anpassung anderer Co-Variablen wiesen im multivariablen Model die Leukozyten eine signifikante Odds Ratio von 2,2 auf. Eine erhöhte Leukozytenzahl gilt schließlich als Risikofaktor einen schweren klinischen Attachmentverlust zu entwickeln.<sup>173)</sup> Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen Parodontitis und Leukozytenzahl festgestellt haben.<sup>174),175),176),177),178),179)</sup>

### 1.1.3.14 Monozyten Phänotyp

Das Ausmaß der inflammatorischen Abwehrreaktion auf eine bakterielle Invasion hängt vom Wirt ab. Es werden interindividuelle Unterschiede im T-Zell Repertoire und bei der sekretorischen Kapazität der Monozyten angenommen. Individuen mit einem positiven Monozyten Phänotyp ( $M\Phi^+$ ) weisen eine anormale hyperinflammatorische Antwort auf bestimmte Bakterien oder deren LPS auf. Im Gegensatz zu Individuen mit einem normalen Monozyten Phänotyp ( $M\Phi^n$ ) sezernieren die peripheren Monozyten bei Individuen mit einem  $M\Phi^+$ -Phänotyp 3-10-mal mehr an proinflammatorischen Mediatoren wie z.B.  $PGE_2$ , IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ . Dieser hyperinflammatorische Monozyten Phänotyp konnte bei Patienten mit early-onset-Parodontitis, refraktärer Parodontitis und insulinabhängigen Diabetes mellitus nachgewiesen werden.<sup>180)</sup>

---

<sup>173)</sup> Bouchard P, Boutouvier P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *J Periodontol.* 2006 Mar;77(3):479-89.

<sup>174)</sup> Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergström K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and Fc $\gamma$ R-stimulation. *J Clin Periodontol.* 1998 May;25(5):394-8.

<sup>175)</sup> Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol.* 1999 Nov;70(11):1355-60.

<sup>176)</sup> Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1999 Oct;26(10):664-72.

<sup>177)</sup> Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1528-34.

<sup>178)</sup> Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol.* 2002 Mar;29(3):201-6.

<sup>179)</sup> Hasegawa T, Negishi T, Deguchi M. WBC count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 2002;9(5):219-23.

<sup>180)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.

Es wird angenommen, dass die interindividuellen Unterschiede in der Intensität der entzündlichen Abwehrreaktion auf einen bakteriellen Angriff die Folge von vor allem zwei Faktoren sind: Gene, die die Monozyten/T-Zell-Antwort regulieren und das mikrobielle Milieu des Wirtes, welches die Entzündungsantwort auslösen und modulieren kann.<sup>181),182),183)</sup>

Weiters können erhöhte Konzentrationen von LDL zu einer gesteigerten monozytären Antwort auf LPS führen.<sup>184)</sup> Die genauen Mechanismen, wie es zu diesen phänotypischen Veränderungen der Monozyten durch LDL kommt, sind nicht ganz geklärt. Schmitz et al. fanden jedoch eine positive Korrelation zwischen dem LDL-Cholesterin und „der Expression des Aktivierungsantigens CD45RA auf allen Monozyten als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion“.<sup>185)</sup>

Sowohl genetische als auch Lebensstil- und Umweltfaktoren scheinen einen Einfluss auf den MΦ<sup>+</sup>-Phänotyp zu haben.<sup>186)</sup> Somit haben Individuen mit einem MΦ<sup>+</sup>-Phänotyp ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Parodontitis zu erkranken.<sup>180)</sup>

---

<sup>181)</sup> Hernichel-Gorbach E, Kornman SK, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, Thomas CA. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol.* 1994 Jan;65(1):8–16.

<sup>182)</sup> Offenbacher S, Collins JG, Yalta B, Haradon G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, eds. *Molecular pathogenesis of periodontal disease.* Washington, DC: American Society of Microbiology Press, 1994:203-14.

<sup>183)</sup> Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE<sub>2</sub>, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol.* 1994 Feb;65(2):139–46.

<sup>184)</sup> Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):127-41.

<sup>185)</sup> Schmitz G, Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz.* 1998 May;23(3):168-77. Review.

<sup>186)</sup> Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today.* 1990 Apr;11(4):122-9.

### 1.1.3.15 Dysfunktion neutrophiler Granulozyten

Polymorphkernige Granulozyten spielen eine entscheidende Rolle in der ersten Abwehrachse. Sie sind die ersten Abwehrzellen im Sulkus, außerhalb des Gewebes. Findet sich jedoch eine Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten bei der Diapedese, fehlendes Ansprechen auf Chemotaxis, mangelhafte Mobilität, Unfähigkeit zur Phagozytose und Verdauung der Bakterien, kommt es aufgrund der erleichterten bakteriellen Invasion zu einer Gingivitis. Diese kann sich je nach Prädisposition des Wirtes zu einer chronischen oder aggressiven Parodontitis weiterentwickeln.

### 1.1.3.16 Osteoporose

Nach der Menopause sinkt bei Frauen der Östrogenspiegel. Dieses Geschlechtshormon stimuliert u.a. die osteoblastäre Osteoprotegrinproduktion. Osteoprotegrin wiederum hemmt die osteoklastäre Knochenresorption. So sinkt bei Östrogenmangel der Osteoprotegrinspiegel, während die RANKL -Synthese (Receptor Activator of NF-κB Ligand) steigt. In Folge kehrt sich der Knochenmetabolismus zu Gunsten des Knochenabbaus um.

Das Risiko eine Osteoporose zu entwickeln steigt nicht nur mit dem Alter, sondern auch u.a. durch starkes Rauchen, Alkohol und Koffein.<sup>187)</sup> Weiterhin können systemische Erkrankungen wie z.B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ 1 und chronische Polyarthritits als Co-Faktoren mit einer Osteoporose einhergehen. Auch ein Mangel an Calcium und körperlicher Aktivität erwiesen sich als Risikofaktoren eine Osteoporose zu entwickeln.<sup>188)</sup> Weiters sind UV-B Strahlen wichtig um das körpereigene Vitamin D aus Cholesterin in der Haut zu bilden. Es wird bis zu 90% im Körper produziert und ist u.a. für die Regulation des Calcium-Spiegels und des Knochenaufbaus zuständig. Ein Lichtmangel kann somit zu einer Unterversorgung an Vitamin D führen und eine Osteoporose begünstigen.

---

<sup>187)</sup> Hemenway D, Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Speizer FE. Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women. *Am J Public Health.* 1988 Dec;78(12):1554-8.

<sup>188)</sup> Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet.* 1988 Nov;2(8619):1046-9.

Der Verlust an Knochenmasse macht sich u.a. am Oberkiefer, aber vor allem am Unterkiefer bemerkbar. Deutliches radiologisches Zeichen ist der Knochenverlust im Bereich der Molaren. Durch den horizontalen und vertikalen Knochenrückgang verlieren die Zähne allmählich den Halt im Alveolarknochen.

Die Knochendichte spielt daher in der Unterstützung von parodontalem Gewebe eine bedeutende Rolle.<sup>189)</sup> Zusätzlich bieten die entstandenen Parodontaltaschen, vor allem im Furkationsbereich mehrwurzeliger Zähne, einen idealen Schlupfwinkel für parodontopathogene Keime, die ohne Scaling sich ungehindert vermehren können. Die langsam fortschreitende parodontale Zerstörung führt zur Zahnmobilität bis hin zum Zahnverlust.

In der Studie von Krall et al.<sup>190)</sup> wurde der Zusammenhang zwischen Osteoporose und Parodontitis bestätigt. Der Risikofaktor Osteoporose lässt sich jedoch durch Östrogenpräparate vermindern.<sup>191)</sup> Eine Substitutionstherapie mit Calcium und Vitamin-D Präparaten verlangsamt ebenfalls den Knochenabbau. In einer Gruppe von älteren Personen (71 ± 5 Jahre) wirkten sich Calcium und Vitamin-D Präparate positiv auf den Alveolarknochen bzw. auf die Zahnretention aus.<sup>192)</sup>

---

<sup>189)</sup> Hanioka T, Ojima M, Tanaka K, Aoyama H. Relationship between smoking status and tooth loss: Findings from national databases in Japan. *J Epidemiol.* 2007 Jul;17(4):125-32.

<sup>190)</sup> Krall EA. The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):209-13.

<sup>191)</sup> Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med.* 1997 Jun;102(6):536-42.

<sup>192)</sup> Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 2001 Oct;111(6):452-6.

### 1.1.3.17 Medikamente

Der Parodontitis geht in der Regel eine plaquebedingte Gingivitis voraus. Letztere kann neben Plaque durch die Nebenwirkungen von Medikamenten ausgelöst bzw. gefördert werden.

Antiepileptika wie Hydantoin, Immunsuppressiva wie Cyclosporin und Calciumantagonisten wie Nifedipin können eine Gingivahyperplasie induzieren.<sup>193),194)</sup> Aber auch Medikamente wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika, die eine Mundtrockenheit (Xerostomie) bewirken, begünstigen indirekt die Plaqueentstehung und somit Erkrankungen des Zahnhalteapparates.

Eine langzeitige Einnahme von Corticoiden über mehrere Monate oder Jahre kann sich ebenfalls negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Der Umfang des Knochenverlustes hängt jedoch von der Dosis des Corticoids und von den individuellen Faktoren (z.B. angeborene maximale Knochenmasse, genetische Faktoren, körperliche Aktivität) ab. Auch Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sind vermehrt gefährdet eine Gingivitis zu entwickeln. Dies wurde vor allem bei früheren oralen Kontrazeptiva mit erhöhten Konzentrationen von Östrogen und Progesteron beobachtet. Eine aktuellere Studie vermutet ebenfalls einen Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und Parodontitis.<sup>195)</sup> Allerdings fanden Taichman und Ecklund sowohl für die Gruppe der früher hoch dosierten als auch der derzeitig niedrig dosierten Oralen Kontrazeptiva keine signifikanten Zusammenhänge zwischen deren Einnahme und einem vermehrten Auftreten von Gingivitis bzw. Parodontitis.<sup>196)</sup>

---

<sup>193)</sup> Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Phenobarbital-induced gingival hyperplasia. J Contemp Dent Pract. 2007 Sep;8(6):50-6.

<sup>194)</sup> ([www.zhkplus.de/berichte/K3.shtml](http://www.zhkplus.de/berichte/K3.shtml)) 29.06.2008

<sup>195)</sup> Mullally BH, Coulter WA, Hutchinson JD, Clarke HA. Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults. J Periodontol. 2007 Jun;78(6):1031-6.

<sup>196)</sup> Taichman LS, Ecklund SA. Oral contraceptives and periodontal diseases: rethinking the association based upon analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. J Periodontol. 2005 Aug;76(8):1374-85.



## **1.2 Atherosklerose**

### **1.2.1 Definition**

Die Atherosklerose ist eine chronische, sich über viele Jahre erstreckende multifaktorielle inflammatorische Systemerkrankung der großen und mittelgroßen elastischen sowie muskulären Arterien, gekennzeichnet durch degenerative Veränderungen der Gefäßwand bzw. der Intima.

Am Anfang der atherosklerotischen Läsion steht die endotheliale Dysfunktion, welcher ein Verlust oder eine Einschränkung wichtiger Endothelzellfunktionen wie Hemmung der Vasokonstriktion, der Adhäsion von Leukozyten und Monozyten, der Thrombozytenadhäsion und –aggregation sowie der Zellproliferation bedeutet. Die Endothelzellen sind ebenfalls für die Degradation von very-low-density Lipoprotein (VLDL) zuständig. Die Schädigung des Endothels begünstigt zudem eine Einlagerung von Lipidpartikel (LDL = low-density Lipoproteine), vor allem von kleinen, dichten LDL-Partikel sowie eine Einwanderung von Makrophagen und T-Lymphozyten. Des Weiteren kommt es zu einer Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in die Gefäßwand. Diese Vorgänge tragen zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques bei. Aufgrund der verminderten Vasorelaxation und der Raumforderung in der Gefäßwand kommt es zu einer Verringerung des Blutflusses im betroffenen Arterienabschnitt. Diese wird durch prokoagulatorische Prozesse, welche unter anderem die Thrombozytenadhäsion und –aggregation aktivieren, verstärkt. Die Konsequenz ist eine Minderversorgung des abhängigen Gewebes. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Lumeneinengung oder einer Plaqueruptur, die eine lokale Aktivierung der Gerinnungskaskade bewirken. Folglich bildet sich an der Entzündungsstelle ein Thrombus, der sich von seiner Entstehungsstelle lösen kann und der als Embolus bezeichnet wird. Durch eine Thrombose oder eine Embolie können Gefäße teilweise oder komplett verschlossen werden. In Folge kann es zu einer Infarzierung des abhängigen Gewebes kommen.

Grundsätzlich kann die Atherosklerose sich in jeder großen und kleinen Arterie im Körper entwickeln. Am häufigsten sind jedoch folgende Gefäßregionen betroffen (Tabelle2):

**Tabelle 2: Atherosklerose - Gefäßregion und Beschwerdebild**

| Region       | Gefäß                                     | Beschwerdebild  |
|--------------|---|---|
| Herz         | Koronararterien                           | Angina pectoris, Herzinfarkt  |
| Gehirn       | Zentralnervensystem<br>versorgende Gefäße | transitorische ischämische Attacke,<br>Insult                                     |
| Extremitäten | periphere Zirkulation                     | periphere arterielle Verschlusskrankheit<br>mit Claudicatio intermittens, Gangrän |

Die Atherosklerose kann zu einem Organismus wie z.B. die Niere beeinträchtigen, woraus eine eingeschränkte Nierenfunktion resultiert. Zum anderen kann die Atherosklerose aber auch zu komplexeren Funktionseinschränkungen führen, wie z.B. zu einer erektilen Dysfunktion, welche gehäuft bei Diabetikern zu beobachten ist

Tritt eine Stenose ein, kommt es letztlich zu einer Perfusionsverminderung und schließlich zu einem plötzlichen Infarkt. Der Druckabfall entsteht allgemein durch die Reibung an der Wand und innerhalb der Flüssigkeit. Den Zusammenhang zwischen Druckabfall ( $\Delta p$ ), Stromstärke ( $i$ ) und Reibung ( $R$ ) wird durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille wiedergegeben:

$$\Delta p = i \cdot R$$

$$8 \cdot \eta \cdot l$$

$$R \text{ ist gegeben als: } \frac{\quad}{\pi \cdot r^4}$$

**Tabelle 3:**

| Variable | Bedeutung            |
|----------|----------------------|
| l        | Gefäßlänge           |
| r        | Gefäßradius          |
| $\eta$   | Viskositätskonstante |

Der Druckabfall steigt somit linear mit der Stromstärke, der Viskosität und der Gefäßlänge. Zudem geht der Rohrradius zur vierten Potenz in die Gleichung ein, was sich bei einer Verringerung wesentlich auf den Druckabfall auswirkt.

Die Entwicklung der Atherosklerose wird durch eine Reihe von beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren bestimmt. Neben Alter und Geschlecht sind exogene und genetische Faktoren von Bedeutung. Folgende Risikofaktoren können die Entstehung und den Verlauf der Atherosklerose beeinflussen und vorantreiben:

### **Beeinflussbare Risikofaktoren:**

- erhöhte Gesamtcholesterin-Konzentration
- erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration
- erniedrigte HDL- Cholesterin-Konzentration
- erhöhter Cholesterin/HDL- Cholesterin-Quotient
- Metabolisches Syndrom
- Hypertonie
- Zigarettenrauchen
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- erhöhte CRP-Konzentration (hat gemeinsam mit Cholesterin/HDL- Cholesterin-Quotient die höchste prädiktive Aussagekraft)<sup>197)</sup>
- erhöhte Fibrinogen-Konzentration
- erhöhte Homozystein-Konzentration

---

<sup>197)</sup> Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. Am Heart J. 2002 Sep;144(3):449-55.

### **Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:**

- Positive Familienanamnese
- Geschlecht
- Zunehmendes Alter
- Erhöhte Lipoprotein(a)-Konzentration
- Postmenopause

### **Nachgeordnete Faktoren:**

- Bewegungsmangel
- Ernährung
- Stress
- Infektionen

### **Pathogenese der Atherosklerose:**

Zu Beginn der Atherogenese steht die endotheliale Dysfunktion der arteriellen Gefäße. Auslöser dieses primären Ereignisses können die oben angeführten Risikofaktoren sein bzw. oxidativer Stress (z.B. Nikotinkonsum) oder mechanischer Stress bei Hypertonie sowie durch Wirbelbildung an Gefäßverzweigungen oder -krümmungen (Response-to-injury-Hypothese). Hinsichtlich der Schädigung ist die Endothelzelle nicht mehr in der Lage ihre Funktionen zu erfüllen. Das dysfunktionelle Endothel begünstigt eine erhöhte Aufnahme von Lipidpartikeln in das Subendothel der Intima sowie mittels spezifischer Adhäsionsmoleküle wie z.B. ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1) und VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) und chemotaktischer Substanzen die Adhäsion und Migration von Leukozyten und Monozyten. Glatte Gefäßmuskelzellen und Monozyten wandern in die Intima ein, wobei Letztere in Makrophagen differenzieren. Diese setzen schließlich reaktive Sauerstoffradikale bzw. ROS (Reaktive Sauerstoffspezies) wie Hyperoxid-Anion  $O_2^{\cdot-}$  frei, welche die endotheliale Funktion stark beeinträchtigen. Freie Sauerstoffradikale hemmen die Wirkung von Endothelzellen gebildetem Stickstoffmonoxid (NO):  $NO + O_2^{\cdot-} \rightarrow ONOO^-$  (Peroxynitrit). Dieses Hauptreaktionsprodukt stellt zudem ein starkes Oxidans dar, welches in der Lage ist

Zellmembrane zu durchdringen. NO ist verantwortlich für die Hemmung der Thrombozytenaggregation, Leukozyten- und Monozytenadhäsion sowie für die antiproliferative und vasodilatierende Wirkung an den glatten Gefäßmuskelzellen. Zudem wirkt NO antithrombotisch und antinflammatorisch. Daraus ergibt sich ein wiederkehrender oxidativer Stress, der im gesamten Verlauf der Atherosklerose eine Rolle spielt.

Folglich kehren sich die Verhältnisse um. Aufgrund der erhöhten Lipidpermeabilität dringen LDL in die Gefäßwand ein und sammeln sich in der Intima an. Die freien Sauerstoffradikale modifizieren LDL oxidativ. Oxidierte LDL (oxLDL) verstärken wiederum die endotheliale Schädigung, fördern die Expression von Adhäsionsmolekülen (Selektine, Integrine, ICAM-1, VCAM-1) sowie die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Makrophagen phagozytieren mit Hilfe des Scavenger-Rezeptors oxLDL und wandeln sich hierdurch zu Schaumzellen um. Die Hyperglykämie vor allem bei Diabetiker führt zur Bildung von glykierten Lipoproteinen wie glykiertes LDL (glycLDL), das im oxidierten Zustand (glycox LDL) ebenfalls stark atherogen wirkt.

Der eben beschriebene Prozess führt zum klinischen Bild der „Fatty-Streak“-Läsionen. Diese stellen die frühesten Zeichen einer atherosklerotischen Veränderung an der Gefäßwand dar.

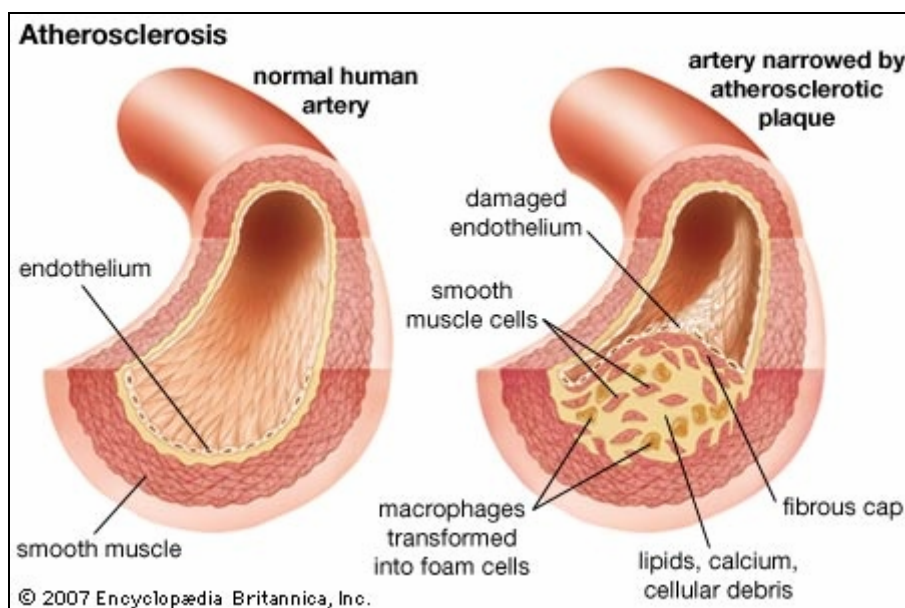
Die Migration der glatten Gefäßmuskelzellen aus der Media erfolgt durch chemotaktische Faktoren der Monozyten und Thrombozyten. In der Intima werden sie durch monozytäre Zytokine wie z.B. IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  und Wachstumsfaktoren wie den Platelet-derived growth factor (PDGF) aus beschädigten Endothelzellen, Makrophagen, Thrombozyten und glatten Gefäßmuskelzellen zur Proliferation angeregt. Glatte Gefäßmuskelzellen sind selbst in der Lage oxLDL aufzunehmen und entwickeln sich ebenfalls zu Schaumzellen. Die so entstandenen Schaumzellen tragen zur Plaquebildung. Die atherosklerotische Plaque bewirkt aufgrund von Remodeling, dass die Gefäßwand zunächst nach außen ausweicht.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer verstärkten Aufnahme von Lipoproteinen, Migration von Makrophagen und T-Zellen sowie Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen in die Intima. Letztere wandeln sich von einem kontraktilen zu einem sekretorischen Phänotyp um. Glatte Gefäßmuskelzellen sind für die Bildung einer extrazellulären Matrix (Kollagen, Elastin, Proteoglykane) verantwortlich.

Schließlich bilden die extrazelluläre Matrix und die glatten Gefäßmuskelzellen eine fibröse Kappe. Ihre Dicke ist ein entscheidender Faktor bei der Plaqueruptur. Zusätzlich kann es zu Kalzifizierungsprozessen innerhalb des Plaque kommen. Die fibröse Kappe und die darüber liegende Endothelzellschicht trennen schließlich den atherosklerotischen Plaque (Atherom) vom Gefäßlumen (Abbildung 2).

Zu einer Lumeneinengung kommt es, wenn die Kompensationsmechanismen der Gefäßwand erschöpft sind und die atherosklerotische Plaque an Größe zunimmt. Dieser Prozess kann wiederum den Blutfluss beeinträchtigen. Eine Plaqueruptur entsteht aufgrund fortgeschrittener Entzündungsprozesse innerhalb des Plaque, die diesen instabil werden lassen. Makrophagen und Schaumzellen produzieren MMP, welche einen verstärkten Abbau der extrazellulären Matrix bewirken. Der verstärkte Abbau sowie die Apoptose der glatten Gefäßmuskelzellen verursachen eine Verdünnung der fibrösen Kappe des atherosklerotischen Plaques bis sie schließlich einreißt. Durch die Freilegung der Gefäßwand bzw. der subendothelialen Matrix (Kollagenexposition) sowie durch die Freisetzung des Plaqueinhaltes in das Gefäßlumen kommt es zu einer schnellen Aktivierung der Thrombozyten bis hin zu Aggregation und Aktivierung der Gerinnungskaskade durch TF (Tissue factor) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator-Inhibitor-1).

**Abbildung 2: Atherosklerose**



### 1.2.2 Epidemiologie

Die Atherosklerose ist die häufigste Ursache für Tod und Behinderung in den westlichen Industrienationen. Ischämische Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Geschehen stellen hierbei die führenden Todesursachen dar. Laut Angaben der Statistik Austria finden sich folgende Kennzahlen (Tabelle 4):

**Tabelle 4: An Herz-Kreislauf Erkrankungen Gestorbene in Österreich in den Jahren 2004 bis 2007 nach Geschlecht**

| Jahr                                       | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   |
|--|--------|--------|--------|--------|
| Gestorbene insgesamt                       | 74.292 | 75.189 | 74.295 | 74.625 |
| Herz-Kreislauf Sterbefälle insgesamt       | 33.582 | 32.636 | 32.489 | 32.864 |
| Anteil der Herz-Kreislauf Sterbefälle in % | 45,2%  | 43,4%  | 43,7%  | 44,0%  |
| Männer                                     | 12.946 | 13.048 | 13.170 | 13.398 |
| Anteil der Männer in %                     | 38,5%  | 40,0%  | 40,5%  | 40,8%  |
| Frauen                                     | 19.540 | 19.588 | 19.319 | 19.466 |
| Anteil der Frauen in %                     | 58,2%  | 60,0%  | 59,5%  | 59,2%  |

Vergleicht man die Mortalität der koronaren Herzkrankheit in Österreich mit anderen europäischen Staaten, so liegt Österreich sowohl bei Männern als auch bei Frauen im mittleren Feld.<sup>198)</sup> Zudem besteht innerhalb Österreichs hinsichtlich der Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität ein deutliches Ost-West-Gefälle.

---

<sup>198)</sup> Rieder A. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Journal für Kardiologie. 2004;11(Supplementum D):3-4.

### 1.2.3 Risikofaktoren der Atherosklerose

#### 1.2.3.1 Alter

Die Atherosklerose beginnt asymptomatisch bereits in der Kindheit und manifestiert erst im mittleren oder hohen Alter je nach Genetik und Risikofaktoren.<sup>199)</sup> Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter können zu Frühmanifestationen von atherosklerotischen Läsionen vom Typ I und II (Nomenklatur von Stary et al.<sup>190)</sup>) führen. Langille et al.<sup>200)</sup> untersuchten eine Gruppe von 5956 Kanadiern im Alter von 55 bis 74 Jahren. 49% von den untersuchten Personen wiesen 3 oder mehrere bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Hypertonie, Dyslipidämie, Zigarettenrauchen, Bewegungsmangel und Adipositas, auf. Durch das Zusammenwirken dieser genannten Faktoren erhöht sich das Risiko für Atherosklerose bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt zudem mit zunehmendem Alter (Abbildung 3). So nehmen auch die Anzahl der Todesfälle und der Todesfallraten durch Herzerkrankungen mit dem Alter zu und steigen in der Gruppe der über 65jährigen auf über 1800 Fälle pro 100 000 Einwohner in den Vereinigten Staaten.<sup>201)</sup>

---

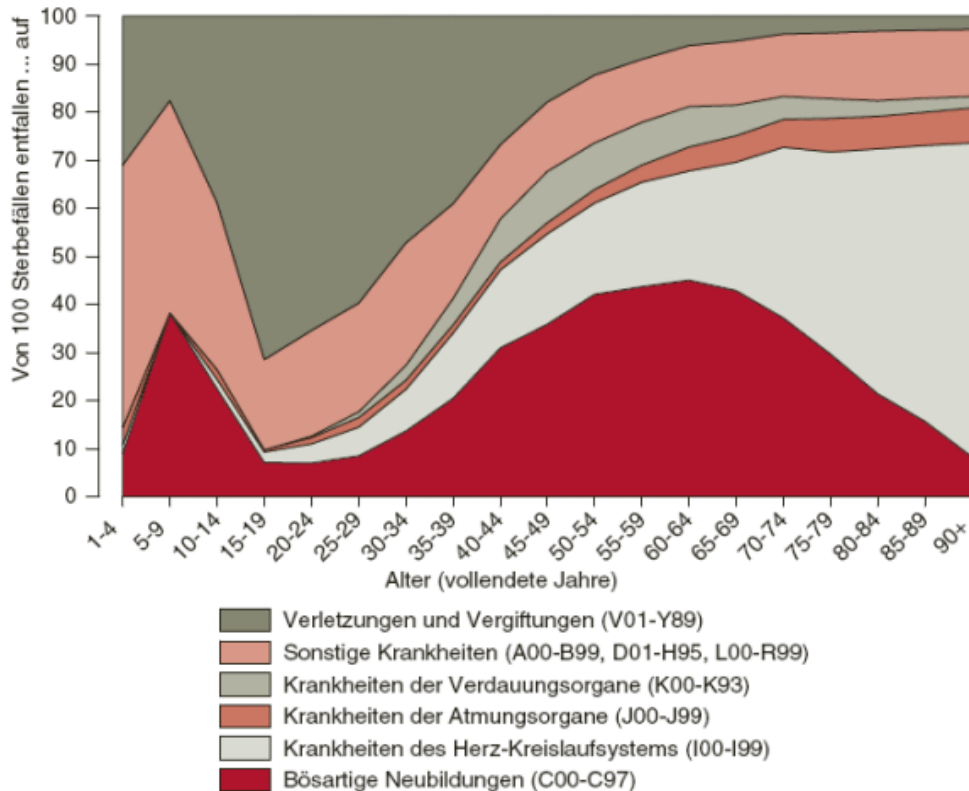
<sup>199)</sup> Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Sep;15(9):1512-31.

<sup>200)</sup> Langille DB, Joffres MR, MacPherson KM, Andreou P, Kirkland SA, MacLean DR. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Canadians 55 to 74 years of age: results from the Canadian Heart Health Surveys, 1986-1992. *CMAJ.* 1999 Oct;161(8 Suppl):S3-9.

<sup>201)</sup> Rosenberg HM, Ventura SJ, Maurer JD, Heuser RL, Freedman MA. Births and deaths: United States, 1995. Monthly vital statistics report; vol 45, no 3, supp 2. Hyattsville, Maryland: national Center for Health Statistics. 1996.



**Abbildung 3: Prozentverteilung der Verstorbenen 2007 nach Todesursachen je Altersgruppe**



Q: STATISTIK AUSTRIA, Todesursachenstatistik. Erstellt am: 16.06.2008.

### 1.2.3.2 Geschlecht

Die klinischen Manifestationen der Atherosklerose sind für beide Geschlechter die häufigste Todesursache. Prävalenz als auch Inzidenz von Folgeerkrankungen der Atherosklerose sind insgesamt bei Männern höher als bei Frauen. Diese Geschlechterdifferenz können u.a. auf unterschiedliche Lebensgewohnheiten vor allem im Hinblick auf Ernährung und Tabakkonsum zurückgeführt werden. Es finden sich außerdem geschlechtsspezifische Unterschiede im Lipidstatus.

In der Studie von Gebara et al.<sup>202)</sup> wurden Teilnehmer der Framingham Offspring Studie untersucht. Es wurde festgestellt, dass gesunde Frauen mit hohen Östrogenspiegel sowie

<sup>202)</sup> Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. Circulation 1995 Apr;91(7):1952–8.

Frauen mit Hormonersatztherapie niedrigere Konzentrationen [K] an PAI-1 hatten als Frauen, die keine Östrogenpräparate einnahmen.<sup>203)</sup> Weiters zeigten sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die Hormonspiegel. So hatten prämenopausale Frauen höhere Östrogenspiegel und geringere PAI-1[K] als Männer. In der Postmenopause sinken jedoch die Östrogenspiegel, sodass die Frauen ohne Hormonersatztherapie nahezu gleiche PAI-1[K] aufwiesen wie die Männer im selbem Altersbereich. Die kardioprotektive Wirkung von Östrogen könnte somit zum Teil durch das erhöhte fibrinolytische Potenzial erklärt werden. Frauen, die rauchen und gleichzeitig östrogenhaltige Ovulationshemmer einnehmen, haben jedoch ein erhöhtes Risiko eine frühzeitige Atherosklerose zu entwickeln.<sup>204)</sup>

Laut den Ergebnissen der National Health And Nutrition Examination Surveys (NHANES), hatten Frauen über 20 (Jahre) einen 10 mg/dl höheren Plasmaspiegel an HDL-Cholesterin als Männer (56 mg/dl vs 47 mg/dl).<sup>205)</sup> Aufgrund von Faktoren wie z.B. die schützende Wirkung von Östrogen und HDL, gilt das weibliche Geschlecht als protektiver Faktor. Zudem zeigen Frauen vor der Menopause niedrigere Werte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin als Männer. Diese Werte erhöhen sich jedoch nach der Menopause und erreichen ihr Maximum zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, ungefähr 10 Jahre später als Männer.<sup>206)</sup>

Somit steigt das Risiko für Atherosklerose bei Männern vorwiegend ab 45 Jahren und bei Frauen ab 55 Jahren.<sup>207)</sup> Dies kann unter anderem durch den Östrogenmangel bei Frauen nach der Menopause erklärt werden, der zur Entwicklung von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie beiträgt. Demnach steigt das Risiko für atherosklerosebedingte Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause.

Jüngere und mittelalte Männer, die im Vergleich zu Frauen gleiche Blutdruck- und Cholesterinwerte aufweisen, haben ein doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre

---

<sup>203)</sup> Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995 Apr;91(7):1952–8.

<sup>204)</sup> Herold G (Hg.) et al. *Innere Medizin*. Köln. 2005.

<sup>205)</sup> Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000 Dec;86(12):11–4.

<sup>206)</sup> Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(22):1738-52.

<sup>207)</sup> ([www.lipid-liga.de/pdf/llidiagn.pdf](http://www.lipid-liga.de/pdf/llidiagn.pdf)) 09.11.2008

Erkrankungen.<sup>208)</sup> Hingegen ist das Mortalitätsrisiko aufgrund einer KHK im Vergleich zu 10 Jahre älteren Frauen annähernd gleich.<sup>209)</sup>

Das männliche Geschlecht stellt somit einen eigenständigen Risikofaktor für frühzeitige Atherosklerose dar. Nichtsdestotrotz wirken die gleichen Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht, Zigarettenrauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus atherogen auf beide Geschlechter.

Die Auswirkungen des jeweiligen Risikofaktors variieren jedoch unter den Geschlechtern. So zeigen Diabetikerinnen ein höheres Mortalitätsrisiko aufgrund einer KHK als Diabetiker.<sup>210)</sup>

### 1.2.3.3 Nikotinabusus

Zigarettenrauchen stellt einen bedeutenden Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen vor allem der koronaren und peripheren Strohmbahn dar.

Die Inhaltsstoffe im Tabakrauch führen auf direktem und indirektem Weg zu atherosklerotischen Veränderungen. Diese Substanzen können z.B. Spasmen an den Herzkranzgefäßen auslösen und verfügen über prothrombotische Eigenschaften.<sup>211)</sup> Der Tabakrauch bewirkt die Bildung von freien Sauerstoffradikalen im Blut. Diese beeinträchtigen die Synthese von NO und PGI<sub>2</sub> (Prostazyklin), welche u.a. vasodilatierend wirken. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des systemischen und koronaren Widerstands. Die erhöhten Scherkräfte sowie die verminderte NO-Synthese führen zu einer Veränderung der Endotheloberfläche. Folglich kommt es zu einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen (Selektine, Integrine, ICAM-1, VCAM-1), welche die Leukozyten- und Monozytenadhäsion sowie deren Migration und Aktivierung fördern.

---

<sup>208)</sup> Strödter D. Not Alone on Basis of Hormonal Status – Premature Atherosclerosis in Men: What is the Cause? *Klinikerzt.* 2006;35(2):57-61.

<sup>209)</sup> Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1997 Oct;96(7):2468-82.

<sup>210)</sup> Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2000 Jul;23(7):962-8.

<sup>211)</sup> Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJ. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart.* 1998 Feb;79(2):191-4.

Die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion induziert die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen, welche durch die verminderte NO-Synthese verstärkt werden. Des Weiteren modifizieren freie Sauerstoffradikale LDL und HDL oxidativ, wodurch weitere atherosklerotische Veränderungen begünstigt werden.

Eine Studie von Croft et al.<sup>212)</sup> zeigte bei Frauen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tabakkonsum und Herzinfarkttrisiko. Frauen mit einem Zigarettenkonsum von weniger als 15 Zigaretten pro Tag hatten ein relatives Risiko von 1,7, während Frauen, die 15 oder mehr Zigaretten pro Tag konsumierten, ein relatives Risiko von 4,3 hatten.<sup>212)</sup>

1998 konnte in einer Studie von Howard et al. mit 10914 Teilnehmern ein direkter Effekt von aktiven und passiven Zigarettenrauchen auf die Entstehung und Progression der Atherosklerose festgestellt werden.<sup>213)</sup> Zwischen 1987 und 1989 wurde regelmäßig das Verhältnis der Dicke der Intima und Media sonografisch gemessen. Aktives Zigarettenrauchen war mit einer 50%-igen Zunahme der atherosklerotischen Veränderungen assoziiert, während Passivrauchen mit einer 20%-igen Zunahme assoziiert war.<sup>213)</sup>

Heutzutage wird Passivrauchen ebenfalls als Risikofaktor für KHK angesehen. Bei Nichtraucher, die passiv vor allem am Arbeitsplatz oder zu Hause dem Tabakrauch ausgesetzt sind, steigt die Mortalität und Morbidität für KHK. Beträchtliche Zahlen lieferten Heidrich et al.<sup>214)</sup> Täglich sterben in Deutschland 6 Personen an KHK und 10 Personen entwickeln eine KHK auf Grund der Folgen von Passivrauchen.<sup>214)</sup>

---

<sup>212)</sup> Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1989 Jan;298(6667):165–8.

<sup>213)</sup> Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan;279(2):119-24.

<sup>214)</sup> Heidrich J, Wellmann, Heuschmann PU, Kraywinkel, Keil U. Mortality and morbidity from coronary heart disease attributable to passive smoking. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2498-502. Epub 2007 May 15.

#### 1.2.3.4 Alkoholkonsum

Alkoholkonsum ist nach wie vor ein viel diskutierter Faktor in der Atherogenese. Die Interheart-Studie zeigte, dass ein moderater Alkoholkonsum als protektiver Faktor gilt.<sup>215)</sup> Dies kann auf die Eigenschaften von Alkohol zurückgeführt werden, welcher – in geringen Mengen - einen leichten Anstieg von HDL-Cholesterin (der protektiven HDL<sub>2</sub>-Subfraktion) bewirkt.<sup>216)</sup> Ein erhöhtes HDL-Cholesterin schützt wiederum vor Atherosklerose, indem HDL das überschüssige Cholesterin aus den Gefäßwänden zurück zur Leber transportiert.

Eine atheroprotektive Wirkung zeigen auch die polyphenolischen, antioxidativen Substanzen wie z.B. Flavonoide, Salicylate, Polyphenole oder Phytoalexine wie Resveratrol (z.B. im Rotwein). Letzteres findet sich vor allem in der Schale von Weintrauben. In einer Studie von Wallerath et al.<sup>217)</sup> zeigte sich, dass polyphenolische Extrakte im Rotwein die Eigenschaft besitzen die Genexpression von eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase) zu induzieren. Dies konnte auch in einer weiteren in vitro Studie für Resveratrol festgestellt werden.<sup>218)</sup> Diese erhöhte Expression von eNOS führt zu einer vermehrten endothelialen Freisetzung von NO, das vor allem aufgrund seiner dilatierenden Wirkung eine wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßtonus spielt. Weitere vasoprotektive, antiatherogene Wirkungen von NO sind u.a. die Hemmung der Thrombozytenaggregation, Leukozytenadhäsion, Proliferation glatter Muskelzellen. Hohe Konzentrationen von Polyphenolen, insbesondere von Resveratrol könnten somit die Gefäße vor Atherosklerose schützen.

Übermäßiger Alkoholkonsum (> 30-50 g/d) erhöht jedoch das Risiko für Hypertonie, welche wiederum die Entstehung von Atherosklerose begünstigt. Eine weitere Folge des

---

<sup>215)</sup> Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep;364(9438):937-52.

<sup>216)</sup> LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. *Clinicum*. 2002 Okt;1-11.

<sup>217)</sup> Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, Förstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002 Sep;106(13):1652-8.

<sup>218)</sup> Leikert JF, Räthel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation*. 2002 Sep;106(13):1614-7.

chronischen Alkoholabusus ist die Pankreatitis, die in einem fortgeschrittenen Stadium zu einem sekundären Diabetes mellitus führen kann, welcher dann ebenfalls im Sinne eines Teufelskreises einen Risikofaktor für Atherosklerose darstellt.

Außerdem weisen Alkoholiker oft Fettstoffwechselstörungen auf. Die sekundäre Hyperlipidämie ist durch stark erhöhte Plasmatriglyzeride und keiner bis mäßigen Erhöhung des Cholesterins gekennzeichnet. In diesem Fall ist es sinnvoll das Non-HDL-Cholesterin zu bestimmen. Dieser Wert ist gut geeignet um das Risiko eines künftigen Gefäßereignisses abzuschätzen.<sup>219)</sup>

### 1.2.3.5 Psychosoziale Faktoren

Epidemiologische Studien berichteten in den letzten Jahren über die Relevanz von psychosozialen Faktoren im Hinblick auf Entstehung und Verlauf von KHK. Chronischer arbeitsbezogener Stress (z.B. hohe Belastung, ungenügende Handlungskompetenz oder Mangel an Anerkennung) wird mit einer erhöhten Inzidenz von kardialen Ereignissen und mit einer deutlicheren Progression einer bereits bestehenden Atherosklerose assoziiert.<sup>220),221),222),223)</sup>

Weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress und KHK bei Frauen.<sup>224),225)</sup> Depression, Gefühle der Feindseligkeit und des Ärgers werden ebenfalls

---

<sup>219)</sup> LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. Clinicum. 2002 Okt;1-11.

<sup>220)</sup> Karasek RA, Theorell T, Schwartz JE, Schnall PL, Pieper CF, Michela JL. Job characteristics in relation to the prevalence of myocardial infarction in the US Health Examination Survey (HES) and the Health and Nutrition Examination Survey (HANES). Am J Public Health. 1988 Aug;78(8):910–8.

<sup>221)</sup> Theorell T, Tsutsumi A, Hallquist J, Reuterwall C, Hogstedt C, Fredlund P, Emlund N, Johnson JV. Decision latitude, job strain, and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. The SHEEP Study Group. Stockholm Heart Epidemiology Program. Am J Public Health. 1998 Mar;88(3):382–8.

<sup>222)</sup> Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implication for therapy. Circulation. 1999 Apr;99:2192–217.

<sup>223)</sup> Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. Eur Heart J. 2002 Nov;23(22):13–25.

<sup>224)</sup> Eaker ED. Psychosocial risk factors for coronary heart disease in women. Cardiol Clin. 1998 Feb;16(5):103–11.

<sup>225)</sup> Orth-Gomér K, Horsten M, Wamala SP, Mittleman MA, Kirkeeide R, Svane B, Rydén L, Schenk-Gustafsson K. Social relations and extent and severity of coronary artery disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. Eur Heart J. 1998 Nov;19(11):1648–56.

mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.<sup>226),227)</sup> Depression führt meist zu Verhaltensänderungen, die zu einem ungesunden Lebensstil beitragen können (z.B. Tabakkonsum, körperliche Inaktivität, vermehrte Nahrungszufuhr und Gewichtszunahme).<sup>228)</sup>

Depressive Zustände können außerdem eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bewirken.<sup>229)</sup> Durch die erhöhten Corticotropin-releasing-factor-Konzentrationen im Liquor kommt es zu einer Hypercortisolämie.<sup>230)</sup> Die übermäßige Produktion von Cortisol hat eine Hypertonie und eine Einschränkung des Immunsystems zur Folge.

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus bei Depression stellt die Steigerung der Thrombozytenfunktion dar. Diese könnte im Zusammenhang mit der Hypercortisolämie einen Anhaltspunkt für die proatherogene Wirkung der Depressivität sein.<sup>231)</sup> Großangelegte prospektive Studien belegen, dass soziale Isolation das Risiko für kardiale Ereignisse erhöht und somit die Lebenserwartung verkürzt.<sup>232)</sup> In der Stockholm Female Coronary Risk Studie wurde auf die Bedeutung eines niedrigen sozioökonomischen Status im Zusammenhang mit KHK-Risiko hingewiesen.<sup>233)</sup> Auch ehelicher Stress scheint bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit die Prognose zu verschlechtern.<sup>234)</sup>

---

<sup>226)</sup> Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980 Jan;111(1):37–58.

<sup>227)</sup> Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB, Haney TL, Blumenthal JA. Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom Med*. 1985 May-Jun;47(3):219–33.

<sup>228)</sup> Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med*. 1998 Apr;158(7):808–9.

<sup>229)</sup> Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984 Dec;226(4680):1342–4.

<sup>230)</sup> Veith RC, Lewis L, Linares OA, Raskin MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatr*. 1994 May;51(5):411–22.

<sup>231)</sup> Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1313–7.

<sup>232)</sup> Titscher G. Psyche und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Journal für Kardiologie*. 2000;7(6):237–41.

<sup>233)</sup> Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations of the educational gradient in coronary heart disease: a population based casecontrol study of Swedish women. *Am J Public Health*. 1999 Mar;89(3):315–21.

<sup>234)</sup> Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000 Dec;284(23):3008–14.

### 1.2.3.6 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom (Syndrom X, tödliches Quartett) ist durch ein gehäuftes Zusammentreffen von vier Risikofaktoren:

- stammbetonte (abdominelle) Adipositas
- Dyslipoproteinämie (Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride, Erniedrigung des HDL-Cholesterin, Nachweis kleiner, dichter LDL-Partikel)
- essentielle Hypertonie
- Glukosetoleranzstörungen bzw. Insulinresistenz

charakterisiert, welche häufig mit der Entstehung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen assoziiert sind.<sup>235)</sup> Die Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom sind abdominelle Adipositas, körperliche Inaktivität und genetische Faktoren.<sup>236)</sup> Zu Beginn des metabolischen Syndroms liegt eine Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe (Muskel-, Leber- und Fettgewebe) vor. Bei einigen Individuen besteht zudem eine genetische Prädisposition eine Insulinresistenz zu entwickeln. Erworbene Faktoren wie z.B. Übergewicht und Bewegungsmangel begünstigen schließlich die Insulinresistenz und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms.<sup>236)</sup> Weltweit nimmt die Prävalenz für das metabolische Syndrom zu.<sup>237)</sup>

#### 1.2.3.6.1 Adipositas

Adipositas ist ein essentieller Bestandteil des metabolischen Syndroms und gilt als Manifestationsfaktor für die begleitenden Erkrankungen. Adipositas entsteht durch eine zu kalorienreiche Nahrungszufuhr mit einem zu hohen Fettanteil bei bewegungsarmem Lebensstil. Die genetischen Faktoren, die das Körpergewicht bzw. die Energiebilanz, die Energieaufnahme und den Energieverbrauch beeinflussen, können zu einer Prädisposition beitragen, sind jedoch hinsichtlich der Komplexität bis heute nicht ganz geklärt.

---

<sup>235)</sup> Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kivohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res. 2007 Mar;86(3):271-5.

<sup>236)</sup> Third Report of the National Cholesterol Education Program, Expert Panel. Circulation. 2002;106:3143-3421.

<sup>237)</sup> Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005 Apr;365(9468):1415-28.



Eine genetische Disposition kann zwar die Entwicklung einer Adipositas begünstigen, doch spielen exogene Faktoren eine viel ausschlaggebendere Rolle für die (rapide) Körpergewichtszunahme.

Die unausgewogene Bilanz von Energieaufnahme und –verbrauch führt zu hohen Fettsäurekonzentrationen im Blut, die eine stamm- (Apfeltyp) oder hüftbetonte (Birnentyp) Fettverteilung bedingen. Laut WHO werden Menschen mit einem BMI  $\geq 30$  als adipös bezeichnet. Der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht übersteigt bei Frauen 30% und bei Männern 20%. Die Fettverteilung variiert je nach Typ (Apfeltyp vs. Birnentyp) und ist für das gesundheitliche Risiko entscheidend. Hinsichtlich der Verfettung der inneren Organe stellt die stammbetonte Fettverteilung im Gegensatz zu der hüftbetonten Fettverteilung ein höheres Risiko für Atherosklerose (Herzinfarkt, Insult), Hypertonie und Diabetes mellitus dar.

Um dieses Risiko einschätzen zu können, wird der Bauchumfang als bester geeigneter Parameter herangezogen, da die Messung vor allem das viszerale Fett in Betracht zieht. Dabei gelten folgende Werte (Tabelle 5):

**Tabelle 5: Bauchumfang und gesundheitliches Risiko**

| Bauchumfang (in cm) |          | Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen |
|---------------------|----------|--|
| Frauen              | Männer   |  |
| < 80 cm             | < 90 cm  | gering   |
| < 90cm              | < 100 cm | hoch   |
| > 90 cm             | > 100 cm | erhöht   |

Die Vergrößerung von 1 cm Bauchumfang entspricht einer Zunahme von etwa einem kg Körpergewicht und führt zu einer Erhöhung des Diabetesrisikos um 5 %, des Blutdrucks um 2 mmHg und des Infarktrisikos um 5%.

WHR (waist/hip ratio) misst das Verhältnis von Bauchumfang zu Hüftumfang und dient als weiteren Maßstab zur Beurteilung der Fettverteilung.

$$\text{WHR} = \frac{\text{Bauchumfang}}{\text{Hüftumfang}}$$

Dieser Wert soll bei Männern nicht 0,9 und bei Frauen nicht 0,8 (Toleranz 1,0 bzw. 0,9) übersteigen.

Nachdem sich der BMI (Body Mass Index) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) als Maßzahl durchgesetzt hat, erfolgt die Klassifikation des Körpergewichts nach wie vor mittels BMI (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Klassifikation und Bewertung der Gewichtsgruppen mittels BMI**

| Klassifikation      | BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | Risiko für Begleiterkrankungen |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Untergewicht        | < 18,5                         | niedrig                        |
| Normalgewicht       | 18,5 - 24,9                    | durchschnittlich               |
| Übergewicht         | 25,0 - 29,9                    | erhöht                         |
| Adipositas Grad I   | 30,0 - 34,9                    | hoch                           |
| Adipositas Grad II  | 35,0 - 39,9                    | sehr hoch                      |
| Adipositas Grad III | $\geq 40,0$                    | extrem hoch                    |

Der BMI ist jedoch für die Erfassung des relativen Übergewichts und des kardiovaskulären Risikos nicht geeignet. Einerseits ist die Berechnung des BMI für die breite Masse nicht empfehlenswert und andererseits führt er zu Fehleinschätzungen des Risikos. Letzteres wird vor allem bei Kraftsportler überschätzt sowie bei idealgewichtigen Personen mit geringer körperlicher Aktivität unterschätzt.<sup>238)</sup>

<sup>238)</sup> LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. Clinicum. 2002 Okt;1-11.

Die stammbetonte oder abdominelle Adipositas mit WHR > 0,85 bei Frauen bzw. > 1,0 bei Männern begünstigt wesentlich die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und kardiovaskulärer Erkrankungen, was bei der subkutanen bzw. hüftbetonten Fettverteilung weniger der Fall ist. Intraabdominelles Fettgewebe ist im Gegensatz zu peripheren Fettgewebe viel stoffwechselaktiver und führt demnach zu höheren Spiegeln an freien Fettsäuren. Die Fettverteilung ist zudem mit einer Insulinresistenz assoziiert. Dies könnte auf die vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren der intraabdominellen Fettzellen in der Pfortader zurückgeführt werden, was eine Dyslipidämie und eine gesteigerte Glukoneogenese in der Leber zur Folge hat. Die freien Fettsäuren hemmen oder verringern die insulininduzierte Glukoseaufnahme des Muskels und der Leber, und verursachen somit eine fehlende Suppression der Glukoneogenese. Die daraus resultierende Hyperinsulinämie verstärkt wiederum das Hungergefühl und begünstigt dementsprechend eine weitere Körpergewichtszunahme bis hin zur Adipositas, welche die Entstehung und Progression der Atherosklerose fördert.

Ein weiterer atherogener Faktor ist der von Fettzellen sezernierte PAI-1, ein Fibrinolysehemmer, der eine prothrombotische Wirkung aufweist. Schließlich ist körperliche Bewegung von wesentlicher Bedeutung, da körperliche Inaktivität einen Risikofaktor für Atherosklerose darstellt.

### 1.2.3.6.2 Dyslipoproteinämie

Unter Dyslipoproteinämien oder Hyperlipidämien versteht man Fettstoffwechselstörungen, die auf erhöhten Blutfette (Triglyzeride, Cholesterin) beruhen und oft im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom auftreten. Somit wird eine Hypertriglyzeridämie (> 200 mg/dl), eine Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl) oder eine kombinierte Hyperlipidämie, bei der sowohl die Triglyzeride als auch das Cholesterin erhöht sind, unterschieden. „Die Lipoproteine des Plasmas bestehen aus Lipiden (Triglyzeride, Cholesterin, Phospholipide) und Apolipoproteinen“.<sup>239)</sup> Sie werden nach Größe und Dichte eingeteilt:

---

<sup>239)</sup> Herold G (Hg.) et al. Innere Medizin. Köln. 2005.

- Chylomikronen: haben mit 90% den höchsten Anteil an Triglyzeriden
- Chylomikronreste:
  - VLDL (very-low-density Lipoproteine): haben einen hohen Anteil an Triglyzeriden
  - LDL (low-density Lipoproteine): sind am cholesterinreichsten
  - HDL (high-density Lipoproteine): haben einen niedrigen Anteil an Triglyzeriden

Hohe Plasmaspiegel an HDL sind aufgrund ihrer antiatherogenen Wirkung günstig, während ein hoher Spiegel an LDL ungünstig ist. Hohe LDL-Werte mit gleichzeitigen niedrigen HDL-Werten begünstigen die Atherogenese besonders. Hierbei wird das erhöhte LDL-Cholesterin in die Intima der vorgeschädigten Blutgefäße (z.B. bei gleichzeitiger Hypertonie) eingelagert. Monozyten wandern in die Intima ein und werden zu Makrophagen umgewandelt. Diese setzen schließlich reaktive O<sub>2</sub>-Radikale frei, welche die NO bzw. PGI<sub>2</sub> (Prostacyclin)-vermittelte Gefäßdilatation hemmen. Außerdem wird durch die verminderte Synthese und Freisetzung von NO und PGI<sub>2</sub> u.a. die Thrombozytenaggregation und Monozytenadhäsion an das Gefäßendothel verstärkt, wodurch die antithrombotische und antiatherogene Eigenschaft der Gefäßwand aufgehoben wird. Dementsprechend beeinträchtigt Oxidativer Stress das Endothel in der Aufrechterhaltung der Gefäßfunktion und trägt an der Entstehung der endothelialen Dysfunktion bei.

Zu einer Verstärkung der endothelialen Dysfunktion kommt es, wenn LDL in der Intima oxidiert werden. Die Makrophagen internalisieren über den Scavenger- Rezeptor die oxLDL und wandeln sich zu Schaumzellen um. Die oxLDL tragen somit maßgeblich zur Entstehung der Atherosklerose bei. Zudem hat sich gezeigt, dass kleine, dichte LDL (small dense LDL = sdLDL) atherogener sind, als große, leichte LDL. Aufgrund ihrer Größe und Dichte kommt es zu einer schnelleren Aufnahme in die Intima sowie zu einer rascheren Oxidation. Eine erhöhte Prävalenz und Konzentration von sdLDL findet sich vor allem bei Diabetikern.<sup>240)</sup> Unabhängig vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht zeigte sich in einer Studie, dass sdLDL mit einem 3fach höheren Risiko für Herzinfarkt assoziiert war.<sup>241)</sup>

---

<sup>240)</sup> Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J, Yoshino G. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):558-63.

<sup>241)</sup> Austin MA, Breslow JL, Hennekens GH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260:1917-21.

Grundsätzlich hängt die Modifizierbarkeit der Lipoproteine durch Oxidation, Glykosilierung, Glykoxidation und Malonylierung von ihrer Größe und Dichte ab.<sup>242)</sup> HDL wirkt der Oxidation von LDL entgegen, wird HDL jedoch modifiziert, kommt es zum Verlust ihrer antiatherogenen Funktion.<sup>242)</sup> Hingegen werden modifizierte LDL atherogener.<sup>242)</sup>

OxLDL besitzen die Fähigkeit die Atherosklerose sowohl zu initialisieren als auch zu beschleunigen. Des Weiteren besteht das Risiko einer Pankreatitis durch Hypertriglyzeridämie zu entwickeln. Indirekt kann die Hypertriglyzeridämie aufgrund der geringen HDL-Konzentration oder durch Anhäufung von Chylomikronresten, sogenannte Remnant-Partikel, zu Atherosklerose führen. Bei Hypertriglyzeridämie zeigen zudem Frauen im Gegensatz zu Männern ein wesentlich höheres KHK-Risiko, das sich vor allem bei erniedrigtem HDL-Cholesterin erhöht.<sup>243),244)</sup>

In Anbetracht der stark atherogenen Eigenschaft von LDL-Cholesterin ist es wichtig seine Konzentration möglichst niedrig zu halten. Außerdem ist es sinnvoll das Non-HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin) zu berechnen, da das Risiko für künftige Gefäßereignisse oder Tod besser abgeschätzt werden kann.<sup>245)</sup> Normale Werte liegen für LDL-Cholesterin bei < 130 mg/dl bzw. bei Jugendlichen < 100 und für HDL-Cholesterin bei > 50 mg/dl. Je nachdem, ob das Gesamtcholesterin sich erhöht und/oder das HDL-Cholesterin sich verringert, vergrößert sich der Quotient. In Folge steigt mit zunehmendem Quotienten das Risiko für KHK.

---

<sup>242)</sup> LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. Clinicum. 2002 Okt;1-11.

<sup>243)</sup> Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996 Apr;3(2):213–9.

<sup>244)</sup> D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. Am Heart J. 2000 Feb;139(2 Pt 1):272–81.

<sup>245)</sup> Cui Y, Blumenthal RS, Flaros JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. Arch Intern Med. 2001 Jun;161(11):1413-9.

Faktoren, die zu einer HDL-Reduktion führen, sind neben genetischen (primären) Ursachen das Alter und der Lebensstil.<sup>246)</sup> Weitere sekundäre Ursachen sind<sup>246)</sup>:

- Vor allem vermehrter Abbau bei Hypertriglyzeridämie
- Übergewicht (erhöhter Bauchumfang)
- Metabolisches Syndrom
- Diabetes mellitus
- Zigarettenrauchen
- Bewegungsarmut
- Sowie verschiedene Medikamente (vor allem Anabolika)

In der Studie von Corti et al. zeigten Personen (> 70 Jahren) mit einem niedrigen HDL-Cholesterin (< 35 mg/dl) ein 2,5fach höheres Mortalitätsrisiko aufgrund einer KHK als die Kontrollgruppe mit Werten  $\geq 60$  mg/dl. Dieses Risiko erhöhte sich auf das 4fache in der Altersgruppe von 71 bis 80 Jahren.<sup>247)</sup>

Es ist heute gesichert, dass erhöhtes Lipoprotein (a) > 30 mg/dl, vor allem aber bei > 100 mg/dl einen unabhängigen Risikofaktor für beide Geschlechter darstellt.<sup>248)</sup>

Hyperlipoproteinämien manifestieren sich aufgrund endogener Faktoren (z.B. Heredität, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen) und exogener Faktoren (z.B. Über- bzw. Fehlernährung, Übergewicht, Medikamente, Zigarettenrauchen, ungünstige Lebensgewohnheiten) und werden entsprechend des gestörten Stoffwechselweges, unter zusätzlicher Berücksichtigung des pathophysiologischen Prozesses, eingeteilt. Je nach Ätiologie und Pathogenese variiert das Risiko für Atherosklerose bzw. für Herz-Kreislaufkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Insult), wobei sich Unterschiede in Alter und Geschlecht zeigen.

---

<sup>246)</sup> LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. Clinicum. 2002 Okt;1-11.

<sup>247)</sup> Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. JAMA. 1995 Aug;274(7):539-44.

<sup>248)</sup> Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem. 1998 Nov;44(11):2301-6.

### 1.2.3.6.3 Hypertonie

Ein idealer Blutdruck liegt bei einem Wert von < 120/80 mmHg. Die österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie empfiehlt für die Blutdruckdiagnostik mindestens 30 Meßwerte, sind 7 oder mehr davon > 138/85 mmHg, liegt eine Hypertonie vor.<sup>249)</sup>

**Tabelle 7: Einteilung des Blutdruckes**<sup>237)</sup>

| Klassifikation  | Blutdruck           |
|---|---------------------|
| Ideal   | < 120/80 mmHg       |
| Normal  | 120-129/80-84mmHg   |
| Noch normal   | 130-139/85-89       |
| Hypertonie Stadium 1  | 140-179/90-109 mmHg |
| Hypertonie Stadium 2  | > 180/110 mmHg      |
| Isolierte systolische Hypertonie  | > 140/ < 90 mmHg    |
| Druckwerte von 120-139/80-89 mmHg werden gemäß den JNC-7-Empfehlungen auch als Prähypertonie definiert. |                     |

Nur etwa 10% der Fälle erleiden aufgrund von Nierenerkrankungen, endokrinologischen Störungen und Aortenisthmusstenose eine sekundäre Hypertonie, während über 90% der Fälle an einer primären oder essentiellen Hypertonie mit unbekannter Ursache erkranken. Die primäre arterielle Hypertonie ist durch eine anfängliche Steigerung des Herzzeitvolumens gekennzeichnet und führt im weiteren Verlauf zu einem erhöhten peripheren Widerstand. Die Prävalenz für Hypertonie bzw. für arterielle Hypertonie nimmt im Alter zu. Zum einen steigt der systolische Blutdruck mit zunehmendem Alter kontinuierlich an und zum anderen sinkt der diastolische ab den 50. Lebensjahr wieder ab.<sup>249)</sup>

---

<sup>249)</sup> Slany J, Magometchnigg D, Mayer G, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Schernthaner G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hyertensiologie. Journal für Hypertonie. 2007;11(1):7-11.

Der Bluthochdruck stellt für beide Geschlechter einen der wichtigsten Risikofaktoren für Atherosklerose dar, wobei in der Framingham Studie dem systolischen Blutdruck eine bedeutendere Rolle zugeteilt wird als dem diastolischen Blutdruck.<sup>250)</sup> Zudem wurde in der Framingham Studie festgestellt, dass hypertensive Frauen im Gegensatz zu hypertensiven Männern eine bessere Prognose aufweisen und nicht so oft eine koronare Herzkrankheit entwickeln.<sup>251)</sup>

Bei konstanter Hypertonie kommt es aufgrund der hohen mechanischen Beanspruchung zu endothelialen Schädigungen der arteriellen Gefäße und wird so zum Risikofaktor für Atherosklerose. Folglich erhöhen sich der periphere Widerstand und das Herzzeitvolumen, die wiederum die Hypertonie verstärken. Meistens finden sich aufgrund der Hypertonie atherosklerotische Gefäßveränderungen im zerebralen Stromgebiet sowie an den Koronar- und Nierengefäßen, seltener auch an den peripheren Gefäßen.<sup>252)</sup> Darüber hinaus besteht bei Hypertonie die Gefahr, dass ein instabiler Plaque aufgrund der erhöhten Scherkräfte rupturiert. Die resultierende Ischämie, die durch eine Thrombose, eine periphere Embolie oder eine Aneurysmaruptur verursacht werden kann, kann zu Apoplexie, peripheren Durchblutungsstörungen, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz, renale Ischämie, Linksherzhypertrophie und Herzinsuffizienz führen.

Die essentielle Hypertonie findet sich oft mit den übrigen Symptomen des sogenannten metabolischen Syndroms wie stammbetonte (abdominelle) Adipositas, Dyslipoproteinämie und Glukosetoleranzstörungen.

Das metabolische Syndrom ist am Anfang durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet, welche zu erhöhten Insulinspiegeln führt, die wiederum das Hungergefühl verstärken und zu Adipositas führen. Dieser Verlauf begünstigt die Entstehung einer frühzeitigen Atherosklerose. Die Framingham Studie zeigte, dass die Anzahl weiterer Risikofaktoren (erhöhte Triglyzeride und LDL-Cholesterin-Werte, Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie,

---

<sup>250)</sup> Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S–10S.

<sup>251)</sup> Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A45–52.

<sup>252)</sup> Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin. 5. völlig überarbeitete Auflage.* Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.). Urban und Fischer. München – Jena. 2003.



abdominelle Fettverteilung und Linksherzhypertrophie) einen entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko ausübt.<sup>253),254)</sup>

Eine andere Studie berichtete zudem über ungünstige Lebensgewohnheiten (Bewegungsmangel, Gewichtszunahme, Erhöhung des Alkoholkonsums), die häufig bei Hypertonikern anzutreffen sind.<sup>255)</sup> Jede Erhöhung um 20/10 mmHg verdoppelt das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung.<sup>256)</sup> Nach Angaben der Interheart-Studie hatten Frauen und Männer mit Hypertonie eine Odds Ratio von 2,95 bzw. von 2,32 einen Herzinfarkt zu erleiden.<sup>257)</sup>

Neben Tabakkonsum und Dyslipoproteinämie gehört die Hypertonie somit zu den wichtigsten Risikofaktoren der Atherosklerose. Zudem erhöht sich mit fortschreitender Hypertonie das Risiko an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben.

### 1.2.3.6.4 Diabetes mellitus

Komplikationen des Diabetes mellitus sind u.a. Schäden an Blutgefäßen, die in eine unspezifische Makroangiopathie und eine diabetesspezifische Mikroangiopathie unterteilt werden. Durch die erhöhten Glukosewerte kann es zu einer nichtenzymatischen Glykosylierung von LDL, HDL, Fibrinogen, Hämoglobin, Plasminogen sowie von Proteinen der Basalmembran, die die kapilläre Basalmembran verdicken, kommen. Vermutlich trägt dieser Mechanismus über einen Anstieg reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) zur Entstehung der Mikroangiopathie bei.

Die Makroangiopathie führt bei Diabetikern zu einer frühzeitigen Entwicklung von Atherosklerose. Dadurch erkranken Diabetiker häufig an KHK, wobei 55% der Fälle an einem Herzinfarkt versterben.<sup>256)</sup> Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko eine arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien mit anschließendem ischämischen Hirninfarkt sowie

---

<sup>253)</sup> Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S–10S.

<sup>254)</sup> Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J.* 2002 Nov;23(22):1738-52.

<sup>255)</sup> Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J Hypertens.* 2000 Jul;18(7):833–41.

<sup>256)</sup> Herold G (Hg.) et al. *Innere Medizin.* Köln. 2005

<sup>257)</sup> Hirschl M. Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und deren Management. *Zeitschrift für Gefäßmedizin.* 2008;5(1):15-21.

eine PAVK zu entwickeln. Das Risiko für Herzinfarkt oder Insult erhöht sich zudem, wenn Diabetiker einen erhöhten Blutdruck aufweisen. Gefährdet sind besonders Diabetiker, die noch zusätzlich eine diabetische Nephropathie entwickeln.

In der Regel sind Typ-2-Diabetiker übergewichtig, wobei vor allem die abdominelle Fettsucht einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose darstellt. Die Adipositas spielt eine bedeutende Rolle in der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Aufgrund der erhöhten Insulinspiegel bei Adipositas vermindert sich die Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren. Die Wirkung des Insulins wird dadurch aufgehoben, was eine vermehrte Insulinsekretion bewirkt. Die Hyperinsulinämie fördert wiederum das Hungergefühl. So steigt mit zunehmendem Übergewicht das Risiko einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Eine Studie zeigte anhand von 5125 Frauen mit Diabetes, dass körperliche Aktivität das kardiovaskuläre Risiko um bis zu 50% verringern kann.<sup>258)</sup>

Weiters kann ein schlecht eingestellter Diabetiker eine sekundäre Dyslipidämie entwickeln, die hinsichtlich der erhöhten Triglyzeride und des niedrigen HDL-Cholesterins ebenfalls atherosklerotische Gefäßschäden begünstigen kann.

Schließlich führt die Entwicklung einer Hyperinsulinämie bzw. einer Insulinresistenz zu Adipositas, Dyslipidämie, arteriellen Hypertonie und Typ-2-Diabetes, die das metabolische Syndrom charakterisieren.

### 1.2.3.7 Bewegungsmangel

Bewegungsmangel sollte als atherogener Risikofaktor betrachtet werden. Einige Studien konnten über die Vorteile von körperlicher Bewegung berichten. So zeigten in einer Studie körperlich aktive Personen eine 50-70% geringere Wahrscheinlichkeit eine KHK zu entwickeln als inaktive Personen.<sup>259)</sup>

---

<sup>258)</sup> Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med.* 2000 Aug;343(8):530–7.

<sup>259)</sup> Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990 Oct;132(4):612–28.

In einer anderen Studie erwies sich flottes Gehen, für über eine Stunde wöchentlich, bei Frauen über 45 Jahren als vorteilhaft und ermöglichte eine 50%ige Senkung des Koronarrisikos.<sup>260)</sup> Je schneller der Gang, umso mehr konnte das Koronarrisiko (Herzinfarkttrisiko) verringert werden.<sup>261)</sup> Vermutlich verbessert körperliche Bewegung den Lipidstoffwechsel,<sup>262)</sup> die Insulinempfindlichkeit<sup>263)</sup> und die Endothelfunktion der Koronargefäße.<sup>264)</sup>

In der Insulin Resistance Atherosclerosis Studie zeigte sich, dass jede Form von körperlicher Bewegung effektiv die Insulinempfindlichkeit verbessert.<sup>265)</sup> Zudem fördert körperliches Training das Wohlbefinden und reduziert Stress und Angstgefühle.)

### 1.2.3.8 Entzündung

Auslösende Ereignisse für eine Entzündung können z.B. Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Parasiten, Pilze) oder Autoallergene (bei rheumatischen Erkrankungen, Autoimmunkrankheit) sein. Am Entzündungsgeschehen sind meistens Monozyten, Makrophagen, Thrombozyten und Endothelzellen beteiligt. Diese setzen eine Reihe von Entzündungsmediatoren (z.B. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) frei, wobei vor allem IL-6 in erhöhten Konzentrationen vorzufinden ist. Neben deren lokal chemotaktischer Wirkung, beziehen die Entzündungsmediatoren auch den gesamten Organismus in die Entzündung mit ein und es kommt zu der sogenannten Akutphase-Antwort. Die Entzündungsmediatoren stimulieren die Hepatozyten Akute-Phase-Proteine wie z.B. C-reaktives Protein (CRP), das Serumamyloid A (SAA), Haptoglobin, Ferritin und Fibrinogen zu produzieren.

---

<sup>260)</sup> Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: Is 'no pain, no gain' passe'? JAMA. 2001 Mar;285(11):1447–54.

<sup>261)</sup> Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1999 Aug;341(9):650-8.

<sup>262)</sup> Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Engl J Med. 1996 May;334(20):1298–303.

<sup>263)</sup> Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, Bergman RN. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 1998 Mar;279(9):669–74.

<sup>264)</sup> Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2000 Feb;342(7):454–60.

<sup>265)</sup> Sesso HD, Paffenbarger RS, Ha T, Lee IM. Physical activity and cardiovascular risk in middle-aged and older women. Am J Epidemiol. 1999 Aug;150(4):408–16.

Das CRP ist ein unspezifischer Entzündungsparameter, dessen Normwert bei Gesunden < 1 mg/l beträgt. Konstant erhöhte CRP Spiegel (10-100 mg/l) finden sich bei chronischen Entzündungen wie es z.B. bei der rheumatoiden Arthritis (RA, chronische Entzündung der Gelenke) der Fall ist. Normale bis leicht erhöhte CRP-Spiegel (< 10 mg/l) werden bei Insulinresistenz, Diabetes, Adipositas beobachtet. Patienten mit Herzinfarkt, Pankreatitis oder RA zeigen mäßig erhöhte Werte von 10-100 mg/l. Stark erhöhte Spiegel von > 150 mg/l sind meist mit einer bakteriellen Infektion verbunden.

Einige Untersuchungen zeigten, dass bereits leicht erhöhte CRP-Spiegel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Weiters konnten signifikante Korrelationen zwischen SAA Spiegel und Herzinfarkt festgestellt werden. Eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren (Hyperfibrinogenämie) stellt einen weiteren Risikofaktor für Herzinfarkt und Insult dar. Nach Angabe einiger Studien dürften weitere Marker wie z.B. Osteoprotegerin und sein Gegenspieler RANKL ebenfalls an der Atherogenese beteiligt sein.

Mehrere Studien konnten Herpesviren und Chlamydia pneumoniae in Plaques nachweisen. Die Forscher vermuten eine Korrelation zwischen der Immunantwort auf diese Erreger und der Entstehung von atherosklerotischen Läsionen. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass Infektionen den entzündlichen Prozess innerhalb einer bereits bestehenden Läsion verstärken.

Grundsätzlich scheint eine erhöhte Entzündungsaktivität das Risiko für Atherosklerose bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen zu erhöhen.

## 2. Material und Methodik

**Tabelle 8: Vergleich von 8 Longitudinalstudien (prospektive Kohortenstudien) – parodontale Erkrankung als Risikofaktor für Atherosklerose bzw. KHK**

| <b>Longitudinalstudie<br/>(Autor/ Land/<br/>Follow-up)</b> | <b>Anzahl der<br/>Teilnehmer</b>          | <b>Exposition</b>  | <b>Berichtigt nach</b>   |
|--|---|--|--|
| De Stefano et al. 1993 <sup>266</sup> ); USA; 15 Jahre     | n = 9760<br>(3787 Männer und 5973 Frauen) | Parodontale Klassifikation <sup>3</sup> , Parodontal-Index <sup>4</sup> , Mundhygiene-Index <sup>5</sup> | Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Armutsindex, Zivilstand, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Diabetes mellitus, BMI, körperlicher Aktivität, Alkoholkonsum und Rauchen |
| Mattila et al. 1995 <sup>267</sup> ); Finnland; 7 Jahre    | n = 214<br>(182 Männer und 32 Frauen)     | Gesamtdental-Index <sup>1</sup> , Pantomographie-Index <sup>2</sup>                                      | Alter, Geschlecht, soziale Klasse, Zigarettenrauchen, Hypertonie, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride BMI, Diabetes, frühere Herzinfarkte                           |
| Beck et al. 1996 <sup>268</sup> ); USA; 18 Jahre           | n = 1147*                                 | Alveolarknochenverlust <sup>7</sup> interproximal der Zahnoberflächen, Sondierungstiefe                  | Alter, BMI, Rauchen, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Cholesterin, NIDDM <sup>8</sup> , Familienanamnese, Bildung  |

<sup>266</sup>) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993 Mar;306(6879):688–91.

<sup>267</sup>) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995 Mar;20(3):588-92.

<sup>268</sup>) Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Joshipura et al. 1996 <sup>269)</sup> ; USA; 6 Jahre                          | n = 44.119<br>Männer                      | Anzahl der Zähne bei Parodontitis <sup>6</sup>  | Alter, BMI, körperlicher Aktivität, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Familienanamnese, Vitamin E   |
| Genco et al. 1997 <sup>270)</sup> , USA; 10 Jahre                             | n = 1372*                                 | Zahnverlust und Alveolarknochen-niveau  | Geschlecht (männlich), Dauer des Diabetes (10 Jahre)   |
| Hujoel et al. 2000 <sup>271)</sup> ; USA; NHANES I; 21 Jahre                  | n = 8032<br>(3011 Männer und 5021 Frauen) | Gingivitis und Parodontitis (Fall = eine oder mehrere parodontale Taschen) mit Parodontal-Index | Alter, Geschlecht, Rasse, Armuts-Index, Zivilstand*Geschlecht <sup>9</sup> , log Dauer des Nikotinkonsums, log Größe und Gewicht, log Alkohol/Tag, körperlicher Aktivität, Nervenzusammenbruch   |
| Wu et al. 2000 <sup>272)</sup> ; USA; NHANES I; 21 Jahre                      | n = 9962<br>(3786 Männer und 6176 Frauen) | Gingivitis und Parodontitis (Fall = 4 oder mehrere Taschen) mit Parodontal-Index                | Geschlecht, Alter, Rasse, Bildung, Armuts-Index, Diabetes mellitus, Hypertonie, Raucherstatus, durchschnittlicher Alkoholabusus, BMI, Cholesterin  |
| Howell et al. 2001 <sup>273)</sup> ; USA; Physicians Health Study; 12,3 Jahre | n = 22.071<br>Männer                      | Eigenbericht von parodontalen Erkrankungen  | Alter, Aspirin und beta-karotin Behandlung, Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum, Vorgeschichte von Hypertonie, BMI, Vorgeschichte von Diabetes mellitus, körperliche Aktivität, Familienanamnese von Herzinfarkt und Vorgeschichte von Angina pectoris. |

<sup>269)</sup> Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.

<sup>270)</sup> Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res.* 1997;76:408(Abstract 3158).

<sup>271)</sup> Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc.* 2000 Sep;284(11):1406-10.

<sup>272)</sup> Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and Risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2000 Oct;160:2749-55.

<sup>273)</sup> Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardio.* 2001 Feb;37(2):445-50.

\* Anzahl der Männer und Frauen unbekannt.

1. der Gesamt-Dental-Index – GDI = (Range 0-10) Karies, Parodontitis, periapikale Läsionen, Perikoronitis.
2. der Pantomographie-Index: Anzahl vertikaler Knochentaschen, Furkationen und periapikaler, Läsionen sowie Läsionen durch Karies vierten Grades oder Perikoronitis im OPI.
3. Parodontale Klassifikation: keine Parodontalerkrankung; Gingivitis (mit oder ohne Taschen); Parodontitis (Grad 4 + Taschen); und Zahnlos.
4. Parodontal-Index: jeder Zahn wird abhängig vom Grad der Parodontalerkrankung mit 0, 1, 2, 6 oder 8 bewertet. Der Index stellt den arithmetischen Durchschnitt der bewerteten Zähne dar.
5. Mundhygiene-Index: ausgewählte Oberflächen von 6 Zähnen wurden untersucht und nach Belagausmaß (0-3) und Zahnstein (0-3) bewertet. Der Belag-Index ergibt sich aus der Summe der Belagwerte dividiert durch die Anzahl der untersuchten Zahnoberflächen. Der Zahnstein-Index errechnet sich aus der Summe der Zahnbeläge und dem Zahnstein-Indizes.
6. Anzahl der Zähne werden in 4 Kategorien unterteilt: 0-10, 11-16, 17-24 und 25-32.
7. Alveolarknochenverlust: Probanden mit  $\leq 20\%$  Knochenverlust wurden als "Lo" bezeichnet und diese  $\geq 20\%$  als "Hi".
8. NIDDM: nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
9. Familienstand\*Geschlecht: Wechselwirkung zwischen Familienstand und Geschlecht.

Die 8 ausgewählten Studien stellen Longitudinalstudien dar, die über einen Zeitraum von 7 bis 21 Jahren durchgeführt wurden, die meisten davon wurden in den USA und je eine in Finnland und in Kanada. Die Studien von Joshipura et al.<sup>274)</sup> und Howell et al.<sup>275)</sup> verzeichnen mit 22.071 bzw. 44.119 die größten Teilnehmerzahlen.

Die Messtechniken, die verwendet wurden, um den Parodontalstatus zu erheben, variieren und beinhalten radiologische Bilder vom Alveolarknocheniveau, den Gesamtdental-Index (kombinierte Erhebung von Zahnkaries und Parodontalstatus), Parodontal-Index und Erhebung von Zahnverlust infolge parodontaler Erkrankungen. In den Studienmodellen werden auch etablierte Risikofaktoren für Atherosklerose und koronare Herzkrankheiten miteinbezogen um unabhängig von diesen die Stärke der Assoziationen zwischen parodontalen Erkrankungen und Atherosklerose bzw. kardiovaskulären Erkrankungen zu bestimmen.

---

<sup>274)</sup> Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.

<sup>275)</sup> Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardio.* 2001 Feb;37(2):445-50.



### 3. Ergebnisse

**Tabelle 9: 8 Longitudinalstudien im Vergleich - Ergebnis und Maß**

| Studie (Autor/ Land/ Follow-Up)                                   | Ergebnis  | Maß                                 |
|---|---|-------------------------------------|
| De Stefano et al. 1993 <sup>276</sup> ;<br>USA; 15 Jahre          | Hospitalisierung / Todesfälle<br>bei KHK (Männer unter 50)                        | RR = 1,25*<br><br>RR = 1,72*        |
| Mattila et al. 1995 <sup>277</sup> ;<br>Finnland; 7 Jahre         | neuer Herzinfarkt oder Tod  | HR=1,2*<br>per Indexwert            |
| Beck et al. 1996 <sup>278</sup> ;<br>USA; 18<br>Jahre             | Parodontitis, Knochenniveau<br>und neue KHK, tödlich<br>verlaufene KHK und Insult | OR = 1,5*<br>OR = 1,9*<br>OR = 2,8* |
| Joshiyura et al. 1996 <sup>279</sup> ;<br>USA;<br>6 Jahre         | neue KHK  | RR = 1,67*                          |
| Genco et al. 1997 <sup>280</sup> ;<br>USA; 10<br>Jahre            | neue KHK  | OR = 2,68*                          |
| Hujoel et al. 2000 <sup>281</sup> ;<br>USA;<br>NHANES I; 21 Jahre | Tod oder Hospitalisierung<br>wegen KHK oder<br>Revaskularisation                  | Ging HR = NS<br>Paro HR = 1,14      |

\* statistisch signifikant

BMI: Body Mass Index; Ging: Gingivitis; Paro: Parodontitis; Zahnlos: Zahnlosigkeit; NS: nicht signifikant; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; Ko: Kontrollgruppe.

<sup>276</sup>) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993 Mar;306(6879):688–91.

<sup>277</sup>) Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995 Mar;20(3):588-92.

<sup>278</sup>) Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.

<sup>279</sup>) Joshiyura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996 Sep;75(9):1631–6.

<sup>280</sup>) Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res*. 1997;76:408(Abstract 3158).

<sup>281</sup>) Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc*. 2000 Sep;284(11):1406-10.

|   |   |  |
|---|---|--|
| Wu et al. 2000 <sup>282)</sup> ; USA; NHANES I; 21 Jahre                      | Ereignis und tödlicher nicht-hämorrhagischer Insult | RR für nicht tödliches und tödliches Ereignis<br>No = Ko<br>Ging = 1,2 1,7<br>Paro = 2,1* 2,9*<br>Zahnlos = 1,4 2,1* |
| Howell et al. 2001 <sup>283)</sup> ; USA; Physicians Health Study; 12,3 Jahre | Tod KHK, nicht-tödlicher Herzinfarkt, oder Insult   | RR = 1,13 (0,99, 1,28) berichtigt nach Alter und Behandlung<br>RR = 1,01 (0,88, 1,15) vollständig berichtigt         |

\* statistisch signifikant

BMI: Body Mass Index; Ging: Gingivitis; Paro: Parodontitis; Zahnlos: Zahnlosigkeit; NS: nicht signifikant; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; Ko: Kontrollgruppe.

<sup>282)</sup> Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and Risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its Follow-up Study. Arch Intern Med. 2000 Oct;160:2749-2755.

<sup>283)</sup> Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. J Am Coll Cardio. 2001 Feb;37(2):445-50.

Um das Risiko der untersuchten Faktoren (z.B. Parodontitis) zu bewerten, bestanden diese im Beobachtungszeitraum vor den untersuchten Ereignissen (z.B. KHK). Eine Ausnahme stellte die Studie von Mattila et al.<sup>284)</sup> dar, in welcher die Patienten bereits eine KHK-Vorgeschichte hatten. Letztere Studie untersuchte die Stärke der Assoziation zwischen oraler Gesundheit und erneutem Herzinfarkt oder Tod.

Die anderen Studien ermittelten nach Ereignissen wie Herzinfarkt, Insult, Revaskularisationsprozeduren, Hospitalisierung wegen KHK und Tod durch KHK. Die Studien, die eine Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen konnten, beschreiben ein relatives Risiko, das von 1,2 bis 2,9 reicht bzw. eine Odds Ratio, die sich zwischen 1,5 und 2,8 bewegt. Die Studie von Mattila et al.<sup>284)</sup> wies eine Hazard Ratio von 1,2 auf. Diesen Wert lieferten Beck und Offenbacher durch Konversion der Cox-Koeffizienten aus den Hazard-Modellen.<sup>285)</sup>

DeStefano et al.<sup>286)</sup> verwendeten in ihrer Studie Daten aus der National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I). Nachdem nach anderen Kovariablen wie Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Armutsindex, Zivilstand, systolischem Bluthochdruck, Gesamtcholesterin, Diabetes, BMI, körperlicher Aktivität, Alkoholkonsum und Zigarettenauchen untersucht wurde, wiesen Probanden im Alter von 25 und 74 mit Parodontitis oder ohne Zähne ein relatives Risiko von 1,25 (95 % Konfidenzintervall [KI] = 1,06 – 1,48) bzw. 1,23 (KI = 1,05 – 1,44) für KHK auf. In einem weiteren Modell wurden nur Männer im Alter von 25 und 49 einbezogen. Diejenigen mit Parodontitis oder ohne Zähne hatten im Vergleich zu parodontal gesunden Männern ein relatives Risiko von 1,72 (95% KI = 1,10 – 2,68) bzw. 1,71 (95% KI = 0,93 – 3,15) eine KHK zu entwickeln.

In der Studie von Mattila et al.<sup>284)</sup> erwies sich der Gesamt-Dental-Index mit einem relativen Risiko von 1,2 für ein erneutes Auftreten von KHK als signifikant. Der Index wird von 0 bis 10 bewertet, steigt dieser um einen Punkt, erhöht sich das relative Risiko für erneute Ereignisse um den Faktor 1,2.

---

<sup>284)</sup> Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):588-92.

<sup>285)</sup> Beck JD, Offenbacher S. Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Acta Med Dent Helv.* 2000 May;5:56-68.

<sup>286)</sup> DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993 Mar;306(6879):688-91.

Beck et al.<sup>287)</sup> zeigten in einem Modell unter Berücksichtigung anderer anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktoren, dass die Inzidenz-Odds Ratio für parodontalen Knochenverlust und KHK insgesamt auf 1,5, für tödliche verlaufende KHK auf 1,9 und für Insult auf 2,8 stieg.

Allgemein betrachtet, konnten Joshipura et al.<sup>288)</sup> keine Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK feststellen. Es zeigte sich aber bei 481 Männern mit parodontalen Erkrankungen (n = 6619) und mit höchstens 10 verbleibenden Zähnen in einem Multivarianzmodell, welches Alter, BMI, körperlicher Aktivität, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Familienanamnese von Herzinfarkten bei unter 60-jährigen, Vitamin E einbezieht, ein relatives Risiko von 1,67 (95% KI = 1,03 – 2,71) für KHK.

Genco et al.<sup>289)</sup> analysierten in einem Modell nur Individuen unter 60 Jahren und stellten fest, dass parodontale Erkrankungen, unter Berücksichtigung von Alter und Dauer des Diabetes (10 Jahre), mit einer Odds Ratio von 2,68 (95% KI= 1,30 – 5,5) für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert waren.

Die Ergebnisse von Hujoel et al.<sup>290)</sup> wiesen keine signifikanten Assoziationen zwischen Gingivitis und KHK auf. Hingegen zeigte sich eine leichte Assoziation zwischen Parodontitis und KHK (HR = 1,14; 95% KI = 0,96-1,36), welche nach Adjustierung anderer Risikofaktoren ebenfalls ausblieb. Außerdem war bei Parodontitispatienten keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Anzahl der Zähne zu Studienbeginn und Risiko für KHK zu erkennen.

Hujoel et al.<sup>290)</sup> und Wu et al.<sup>291)</sup> analysierten Daten aus der NHANES I, welche einen Zeitraum von 21 Jahren umfasst. Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und nichttödlichen (RR = 2,11; 95% KI = 1,30 - 3,42) sowie tödlichen

---

<sup>287)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.

<sup>288)</sup> Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.

<sup>289)</sup> Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res.* 1997;76:408(Abstract 3158).

<sup>290)</sup> Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc.* 2000 Sep;284(11):1406-10.

<sup>291)</sup> Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and Risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2000 Oct;160:2749-2755.

nichthämorrhagischen (ischämischen) Insult (RR = 2,9; 95% KI = 1,49 - 5,62) fest. Weiters zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Zahnlosigkeit und tödlichen nichthämorrhagischem Insult mit einem relativen Risiko von 2,12 (95% KI = 1,14 – 3,95).

In der Studie von Howell et al.<sup>292)</sup> fand sich ein nicht signifikanter positiver Trend (RR = 1,13; 95% KI = 0,99 - 1,28) nachdem nach Alter und Behandlungsverordnung (Aspirin und  $\beta$ -Karotin) kontrolliert wurde. Als dann weitere bekannte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in die Analyse miteinbezogen wurden, war bei einem relativen Risiko von 1,01 (95% KI = 0,88 - 1,15) kein Zusammenhang mehr zu erkennen.

---

<sup>292)</sup> Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. J Am Coll Cardio. 2001 Feb;37(2):445-50.

## 4. Diskussion

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie z.B. KHK, Insult und pAVK haben die Atherosklerose als gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus, welcher für eine Vielzahl von Krankheits- und Todesfällen in den meisten Ländern verantwortlich ist. Deswegen wurde in der Vergangenheit keine Mühe gescheut, kausale Faktoren für die Entstehung der Atherosklerose auszumachen. Nur 50-70% der atherosklerotischen Ereignisse können jedoch auf die derzeit bekannten Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Hypertonie zurückgeführt werden.<sup>293)</sup>

Die Atherosklerose stellt eine chronische Entzündung der betroffenen Gefäße dar. In diesem Entzündungskonzept ordnen sich die etablierten Risikofaktoren insofern ein, da diese selbst eine chronische Entzündung der Gefäße bewirken bzw. unterhalten oder fördern können.

Bereits 1855 wies Virchow auf einen Zusammenhang zwischen Inflammation und Atherosklerose hin.<sup>294)</sup> Anfang des 20. Jahrhunderts wurde von Osler auf eine mögliche Assoziation zwischen Infektionen und Atherosklerose hingewiesen.<sup>295)</sup> Jahrzehnte später wurde diese Möglichkeit neuerlich aufgegriffen und untersucht. In den letzten Jahren wurden chronische Infektionen mit z.B. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Zytomegalievirus mit einer erhöhten Prävalenz von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen assoziiert.<sup>296),297)</sup> Zuletzt wurden zudem Parodontalerkrankungen, insbesondere Parodontitis als weiterer potenzieller atherogener Risikofaktor diskutiert.

<sup>293)</sup> Haynes WG, Standford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug;23(8):1309-11.

<sup>294)</sup> Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.* Berlin. 1958.

<sup>295)</sup> Osler W. Disease of arteries. In W Osler und T MacCrae T (eds.). *Modern medicine. Its theory and practice in original contributions by Americans and foreign authors.* Philadelphia, PA: Lea und Fabiger. 1908;4:426-47.

<sup>296)</sup> Mendall MA, Goggin P, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J.* 1994 May;71(5):437-9.

<sup>297)</sup> Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998 May;31(6):1217-25.

Parodontitis und Atherosklerose weisen einige gemeinsame Charakteristika auf, die die Entstehung und den Verlauf beider Erkrankungen beeinflussen und fördern.<sup>298),299)</sup>

- Nikotinabusus
- Alter
- männliches Geschlecht
- Alkoholabusus
- Soziale Vereinsamung
- Stress
- Anzahl der Leukozyten
- Diabetes mellitus
- Plasma Fibrinogen

Das Zigarettenrauchen stellt sowohl für Parodontitis als auch für Atherosklerose einen herausragenden Risikofaktor dar. Schließlich lassen diese Gemeinsamkeiten vermuten, dass die Ätiologie beider Erkrankungen ähnlich sein könnte.<sup>299)</sup> Es gilt jedoch abzuwägen, wie unabhängig die Parodontitis mit der Atherosklerose im Zusammenhang steht. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von diversen Studien den Risikofaktor und die Kausalität zu bewerten:

Bereits 1989 lieferte eine finnische Arbeitsgruppe erste Daten, die einen möglichen Zusammenhang zwischen parodontalen und kardiovaskulären Erkrankungen aufzeigten.<sup>300)</sup> In dieser Fall-Kontroll-Studie wiesen die Patienten mit akutem Herzinfarkt einen deutlich schlechteren oralen Gesundheitszustand als die entsprechenden Kontrollpersonen auf. Die Assoziation blieb signifikant, nachdem andere Variable wie Alter, soziale Schicht, Zigarettenrauchen, Blutfette und Diabetes in die Analyse miteinbezogen wurden.<sup>287)</sup>

Im selben Jahr wurde die Studie von Syrjänen et al.<sup>301)</sup> veröffentlicht. Diese beobachteten, dass Insultpatienten unter 50 Jahren einen schlechteren oralen Gesundheitszustand

---

<sup>298)</sup> Beck JD. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). Periodontal care for older adults. Canadian Scholars Press Inc. Toronto 1992:9–35

<sup>299)</sup> Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):127-41.

<sup>300)</sup> Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ, Huttunen JK. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J.* 1989 Mar; 298(6687):779-81.

<sup>301)</sup> Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med.* 1989 Mar;225(3):179-84.

aufwiesen, als in einer nach Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzten Kontrollgruppe.<sup>302)</sup>

Mattila et al.<sup>303)</sup> wiesen weiters 1993 eine Korrelation zwischen Ausmaß der dentalen Infektion und Schwere der Koronaratherosklerose bei männlichen Patienten im Durchschnittsalter von 48 Jahren nach. Diese Untersuchung berücksichtigte ebenfalls andere anerkannte Risikofaktoren wie Alter, Blutfette, BMI, Bluthochdruck, Zigarettenrauchen und soziale Schicht, die Assoziation blieb jedoch signifikant.<sup>289)</sup>

Im selben Jahr publizierten DeStefano et al.<sup>304)</sup> eine Folgestudie, in der Daten von 9760 Probanden nach einem Beobachtungszeitraum von 14 Jahren ausgewertet wurden und dabei 13 potenziell verfälschende Variablen wie Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Familienstand, systolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin, Body Mass Index, Diabetes, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Armutsindex und Zigarettenrauchen einbezogen wurden. Diejenigen mit Parodontitis hatten im Vergleich zu parodontal Gesunden ein 25% höheres Risiko eine KHK zu bekommen. Männer, die bei Studieneintritt unter 50 Jahre alt waren, wiesen mit einem relativen Risiko von 1,72 (95 % Konfidenzintervall [KI] = 1,10 – 2,68) einen noch engeren Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK auf.

1995 publizierten Mattila et al. ebenfalls eine Folgestudie mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren.<sup>305)</sup> Zu Studienbeginn wurden an den 182 Männern und 32 Frauen aus früheren Untersuchungen, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten, der Gesamt-Dental-Index (GDI = Karies, Parodontitis, periapikale Läsionen, Perikoronitis) und der Pantomographie-Index (OPI = Anzahl vertikaler Knochentaschen, Furkationen und periapikaler Läsionen sowie Läsionen durch Karies vierten Grades oder Perikoronitis) erhoben. Diese dentalen Indizes verwendeten Mattila et al. bereits in ihren

---

<sup>302)</sup> Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med.* 1989 Mar;225(3):179-84.

<sup>303)</sup> Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1993 Nov;103(2):205-11.

<sup>304)</sup> DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993 Mar;306(6879):688-91.

<sup>305)</sup> Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):588-92.



früheren Studien.<sup>306),307)</sup> Das Ziel dieser Studie war es, ein erneutes Auftreten von tödlich und nichttödlich verlaufenen koronaren Erkrankungen sowie die gesamte Sterblichkeitsrate festzustellen. Der GDI war mit einer Hazard Ratio von 1,2 ein signifikanter Faktor für erneute koronare Ereignisse, wenn der Pantomographie-Index, die Anzahl früherer Infarkte, Diabetes, BMI, Bluthochdruck, Rauchen, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, sozioökonomischer Status, Geschlecht und Alter kontrolliert wurde.

Grau et al.<sup>308)</sup> verwendeten in ihrer Studie den GDI von Mattila et al. und stellten eine signifikante Assoziation zwischen GDI und zerebraler Ischämie fest (OR = 2,60; 95% [KI] = 1,18-5,70).

Beck et al.<sup>309)</sup> analysierten Daten aus einer Kohortenstudie, die kombinierte Daten aus der Normative Aging Study (NAS) und der Dental Longitudinal Study (DLS) benutzte. In einem Beobachtungszeitraum von 18 Jahren wurden in einem 3-Jahresintervall der mittlere Knochenverlust und die tiefste Tasche pro Zahn bei 1147 systemisch gesunden Männern erhoben und analysiert. Während dieses Zeitraumes entwickelten 207 Männer eine KHK, 59 starben daran und 40 erlitten einen Insult. Nachdem andere kardiovaskuläre Risikofaktoren in die Analyse miteinbezogen wurden, stieg das Inzidenz-Quotenverhältnis (Odds Ratio) für parodontalen Knochenverlust und KHK insgesamt auf 1,5, für tödlich verlaufene KHK auf 1,9 und für Insult auf 2,8, und sind vergleichbar mit den Odds Ratios von anderen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Tabelle 10). Diese Werte lassen auf einen biologischen Gradienten zwischen der Schwere der parodontalen Erkrankung und der Inzidenz der KHK schließen.

---

<sup>306)</sup> Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ, Huttunen JK. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J.* 1989 Mar; 298(6687):779-81.

<sup>307)</sup> Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1993 Nov;103(2):205-11.

<sup>308)</sup> Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Bühler A, Benesch C, Becher H, Hacke W. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke.* 1997 Sep;28(9):1724-9.

<sup>309)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.

**Tabelle 10: Odds Ratios (OR) für KHK insgesamt, tödliche KHK bzw. Insult**

| Risikofaktor                  | gesamte KHK (OR) | tödliche KHK (OR) | Insult (OR) |
|-------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Knochenverlust                | 1,5              | 1,9               | 2,8         |
| Cholesterin                   | 1,6              |                   |             |
| Nikotinabusus                 |                  | 1,7               | 1,6         |
| Familiäre Disposition für KHK |                  |                   | 3,5         |
| BMI                           | 1,9              |                   |             |

In einer weiteren Longitudinalstudie von Joshipura et al.<sup>310)</sup> wurden 44.119 Männer aus Berufen eines Gesundheitssektors in einem Zeitraum von 6 Jahren beobachtet, die zu Studienbeginn keine Symptome von KHK, Krebs oder Diabetes aufwiesen. In einem Intervall von 2 Jahren wurden mittels versandtem Fragebogen alle Informationen eingeholt und getrennt ausgewertet. Es konnte jedoch allgemein keine signifikante Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und KHK festgestellt werden. Zu demselben Schluss kamen Hujoel et al.,<sup>311)</sup> Mattila et al.<sup>312)</sup> und Howell et al..<sup>313)</sup>

Genco et al.<sup>314)</sup> (1997) untersuchten anhand von 1372 amerikanischen Ureinwohnern der Gila River Indian Community den Zusammenhang zwischen parodontalen Infektionen und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Nachdem in einer weiteren Analyse nur Individuen unter 60 Jahren einbezogen wurden, stellten die Autoren fest, dass parodontale Erkrankungen, unter Berücksichtigung von Alter und Dauer des Diabetes (10 Jahre), mit einer Odds Ratio von 2,68 (95% KI = 1,30 – 5,5) für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert waren.

<sup>310)</sup> Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.

<sup>311)</sup> Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc.* 2000 Sep;284(11):1406-10.

<sup>312)</sup> Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res.* 2000 Feb;79(2):756-60.

<sup>313)</sup> Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardio.* 2001 Feb;37(2):445-50.

<sup>314)</sup> Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res.* 1997;76:408(Abstract 3158).

Diese epidemiologischen Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass parodontale Erkrankungen bzw. Infektionen bei der Entstehung von Atherosklerose, KHK und Insult eine wichtige Rolle spielen. Die biologisch kausale Verbindung von Parodontitis und Atherosklerose sowie die Spezifität dieser Assoziation konnten aber bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Parodontale Infektionen werden u.a. mit Diabetes mellitus und untergewichtigen Frühgeburten in Zusammenhang gebracht. Doch zeigt sich anhand von Alkohol- und Nikotinkonsum, dass eine Exposition das Risiko für mehrere Krankheiten erhöht und somit Parodontitis, aufgrund der signifikanten Hinweise, als Risikofaktor für Atherosklerose nicht ganz ausschließt. Wesentlich für die Bestimmung der Kausalität ist, dass der Grad oder die Schwere einer Exposition mit der Inzidenz einer Krankheit korreliert.<sup>315)</sup> So zeigte sich in der Studie von Beck et al.<sup>316)</sup>, dass mit zunehmender Ausdehnung des parodontalen Knochenverlustes das Auftreten von KHK insgesamt, bzw. von tödlicher KHK und Insult steigt. Das Risiko für Insult nahm jedoch bei über 40% Knochenverlust nicht weiter zu. Allgemein ist ein biologischer Gradient zwischen der Schwere der Exposition und der Inzidenz der Krankheit zu erkennen.

Die Kausalität zwischen Parodontitis und Atherosklerose konnte zwar nicht nachgewiesen werden, doch liefert eine Vielzahl von experimentellen in vivo und in vitro Studien eine Reihe von biologisch plausiblen Erklärungen. Es wird vermutet, dass Infektionen ein Risikofaktor für Atherogenese und thromboembolische Ereignisse darstellen oder zumindest die Rolle der klassischen Risikofaktoren modifizieren. Dieses Konzept wird in den Studien von Gupta et al.<sup>317)</sup> und Gurfinkel et al.<sup>318)</sup> unterstützt, in denen herzkranken Patienten ein geringeres Risiko für neue ischämische Ereignisse hatten, nachdem sie mit Antibiotika behandelt wurden. Parodontale Infektionen können somit ebenfalls eine sowohl direkte als auch indirekte Rolle in der Auslösung und Progression von Atherosklerose und thromboembolischen Komplikationen spielen. Schon seit längerem

---

<sup>315)</sup> Beck JD, Offenbacher S. The Association between periodontal diseases and cardiovascular disease: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):9-15.

<sup>316)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.

<sup>317)</sup> Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1997 Jul;96(2):404-7.

<sup>318)</sup> Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet.* 1997 Aug;350(9075):404-7.

bekannt sind Zusammenhänge zwischen zahnärztlichen und zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen, Zahnsteinentfernung, Parodontalcurettagen, Wurzelbehandlungen, parodontalchirurgischen Eingriffen und einer mikrobiell, überwiegend durch grampositive Kokken verursachten Endokarditis, die zur Empfehlung einer Endokarditis-Prophylaxe geführt haben.

Bei der Parodontitis kommt es aufgrund der Entzündungsreaktion zu parodontalen Taschen und somit zum Verlust der epithelialen Integrität. Der assoziierte subgingivale Biofilm, bestehend aus einer komplexen Mikroflora, befindet sich in der Nähe von parodontalen Blutgefäßen. Zahnärztliche Eingriffe, insbesondere die den Zahnsulcus betreffen, sowie Zähneputzen führen daher häufig zu transienten Bakteriämien.<sup>319)</sup> Das ulzeröse parodontale Gewebe könnte zudem während des Sprechens, Schluckens und Kauens ständigen mechanischen Kräften ausgesetzt sein und durch den Druck den Durchtritt von gramnegativen Bakterien und anderen Bestandteilen des subgingivalen Biofilms in den Blutstrom begünstigen.<sup>320)</sup> In der Studie von Geerts et al.<sup>320)</sup> wurde der Einfluss von Kauen auf das Auftreten von Endotoxämien bei Patienten mit und ohne Parodontalerkrankungen untersucht. So zeigte sich vor allem bei Patienten mit schweren parodontalen Erkrankungen, dass bereits sanftes Kauen bakterielle Endotoxine oralen Ursprungs in den Blutkreislauf freisetzen kann.

Da die Parodontitis eine chronische, meist in Schüben verlaufende Erkrankung ist, können ausgelöste Bakteriämien besonders in Phasen der Exazerbation zu einer vermehrten und längeren bakteriellen systemischen Belastung führen. Dies ist durchaus nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass die gesamte (Wund-) Oberfläche des entzündeten Parodonts gegen etwa 75 cm<sup>2</sup> betragen kann (entspricht etwa einer Handfläche).<sup>321)</sup> Die entzündeten Zahnfleischtaschen bieten den idealen Zugang für parodontale Keime, deren Endotoxine und proinflammatorische Zytokine in den Blutkreislauf. Hier können Letztere systemische Effekte auslösen.

---

<sup>319)</sup> Durack DT. Prevention of infective endocarditis. N Eng J Med. 1995 Jan;332(1):38-44.

<sup>320)</sup> Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. J Periodontol. 2002 Jan;73(1):73-8.

<sup>321)</sup> Gruber J, Kropf C. Vermessung der Zahnwurzeloberfläche an vollbezahnten parodontalgesunden Patienten mit Hilfe des CT. Dipl.-Arb. Univ. Klinik für ZMK. Med. Univ. Wien. 2005.

Je nach Anfälligkeit des Wirts unterscheidet sich die systemische Entzündungsreaktion und Immunreaktion auf die gramnegativen Bakterien bzw. deren Endotoxine (LPS) sowie auf proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) und den proinflammatorischen Mediator PGE<sub>2</sub>. Es wird vermutet, dass diese die Hämostase beeinflussen und den Lipidmetabolismus in Richtung eines atherogenen Lipidprofils verändern. Sowohl TNF- $\alpha$  als auch IL-1 hemmen die Synthese der Lipoproteinlipase, was eine Störung des Lipidmetabolismus verursacht.<sup>322)</sup> Die erhöhte Konzentration von Entzündungsmediatoren bewirkt ebenfalls eine verstärkte Lipideinlagerung in die Arterienintima, was zur Atherogenese beiträgt.<sup>323)</sup> Diese möglichen systemischen Effekte ergeben sich allein schon aus der Tatsache, dass parodontopathogene Keime in der Blutzirkulation und in atherosklerotischen Plaques identifiziert wurden.<sup>324),325),326)</sup>

Die nach Endarterektomie gewonnenen Atherome wiesen mehrfach parodontopathogene Erreger wie *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* und *A. actinomycetemcomitans* auf.<sup>327),328)</sup> Jedoch ist unklar, ob die gramnegativen Bakterien die Läsionen in den Gefäßwänden verursachen oder nur zur Atherogenese beigetragen haben.

Des Weiteren wurde mittels Zellkulturen gezeigt, dass *P. gingivalis* in das Endothel von Herzkranz- und Karotisgefäßen eindringen kann.<sup>329),330)</sup> Parodontalpathogene könnten Endothelzellen direkt infizieren und somit eine Entzündungsreaktion initiieren, welche den Atheroskleroseprozess auslöst.<sup>331)</sup> Liegt aber bereits eine Endotheldysfunktion wie z.B. durch Hypercholesterinämie oder Hypertonie vor, können diese die Atherogenese beschleunigen oder fördern.<sup>331)</sup>

<sup>322)</sup> Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis Factor. N Engl J Med. 1987 Feb;316(7):379-85.

<sup>323)</sup> Ehmke B, Flemming TF. Marginale Parodontitis - ein Risikofaktor für systemische Erkrankungen. Bayrisches Zahnärzteblatt. 1998;6:45-6.

<sup>324)</sup> Durack DT. Prevention of infective endocarditis. N Eng J Med. 1995 Jan;332(1):38-44.

<sup>325)</sup> Mastragelopoulos N, Rogge S, Kielbassa AM, Haraszthy VI, Zambon JJ, Beaumont C, Zafirooulos GGK: Bakterielle Besiedlung der atheromatösen Plaques. Parodontitis und Arteriosklerose. Gefäßchirurgie. 2004 Nov;9(4):332-8.

<sup>326)</sup> Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. J Periodontol. 2005 May;76(5):731-6.

<sup>327)</sup> Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 P 2):534-6.

<sup>328)</sup> Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000 Oct;71(10): 1554-60.

<sup>329)</sup> Deshpande RG, Khan M, Genco CA. Invasion strategies of the oral pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease. Invasion Metastasis. 1998;18(2):57-69.

<sup>330)</sup> Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect Immunol. 1999 Nov;67(11):5792-8.

<sup>331)</sup> Fong IW. Emerging relations between infections disease and coronary artery disease and atherosclerosis. CMAJ. 2000 Jul;163(1):49-56.

Genco et al. beobachteten in ihrer Fall-Kontroll Studie, dass die Anwesenheit von oralen Mikroorganismen wie *B. forsythus* und *P. gingivalis* mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt assoziiert sind.<sup>332)</sup>

In Tierexperimenten untersuchten Herzberg et al. die ätiologische Rolle von parodontopathogenen Keimen für die Entstehung von thromboembolischen Ereignissen. In der Studie von 1992 und 1994 erbrachten sie den Nachweis, dass sowohl *Streptococcus sanguis*, ein supragingivaler Plaqueorganismus als auch *Porphyromonas gingivalis*, ein Parodontalpathogen, die Thrombozytenaktivierung und -aggregation über kollagenähnliche PAAP (platelet aggregation-associated proteins) induziert.<sup>333),334)</sup> Die induzierte Thrombozytenaggregation könnte in weiterer Folge zur Thrombusbildung beitragen.

„Die chronische Entzündungsbelastung, die von parodontalen Infektionen ausgeht, liefert zusammen mit der Reaktion des Patienten darauf die Basis für ein hypothetisches Modell einer Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und Atherosklerose, KHK und Insult“, welches von Beck und Offenbacher vorgestellt wurde (Abbildung 4).<sup>335)</sup>

---

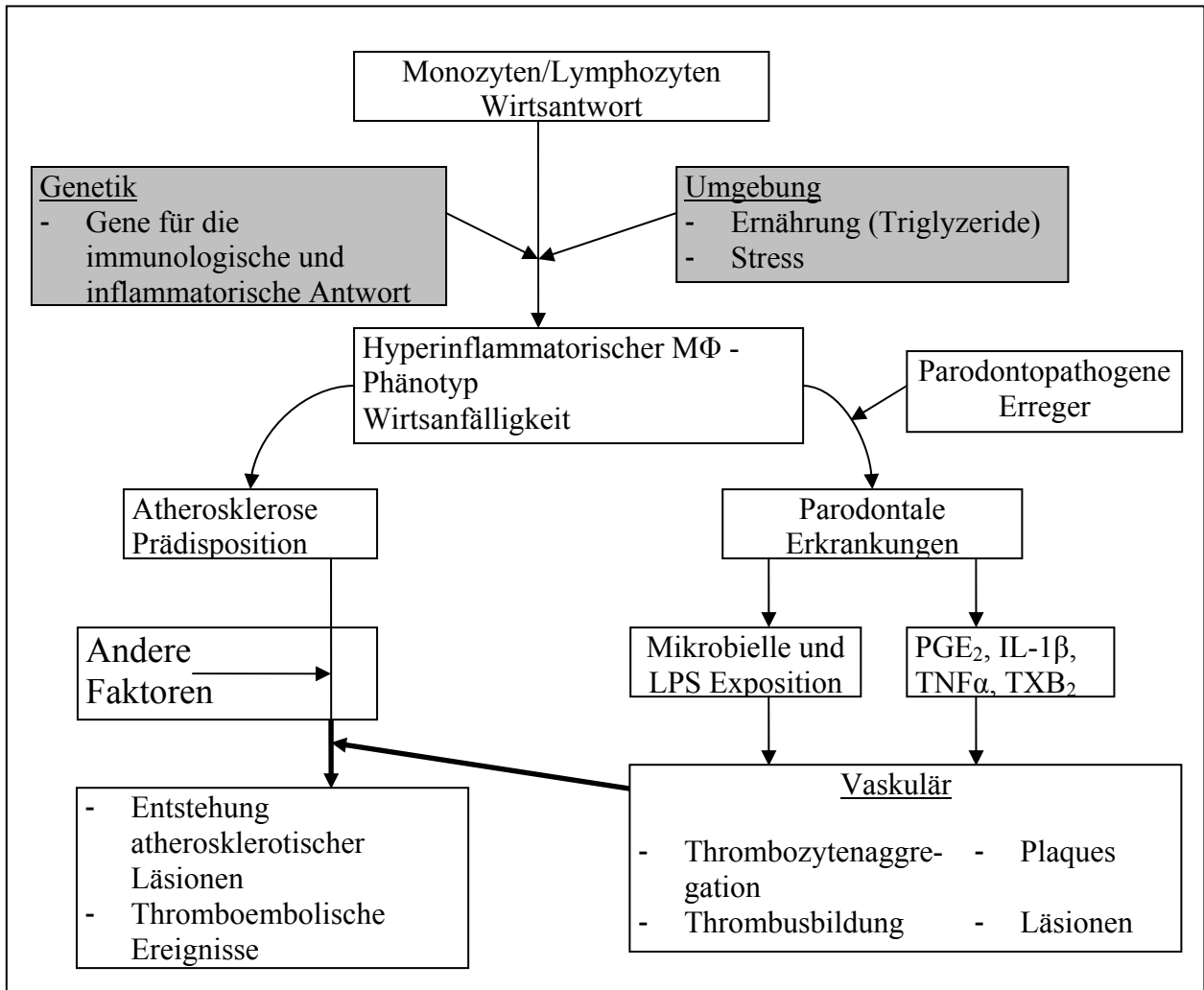
<sup>332)</sup> Genco RJ, Wu TJ, Grossi SG, Falkner K, Zambon JJ, Trevisan M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: a case control study. *J Dent Res.* 1999;78:457(Abstract 2811).

<sup>333)</sup> Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Witt AR, Erickson PR, Meyer MW. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1992 Nov;60(1):4809-18.

<sup>334)</sup> Herzberg MC, MacFarlane GD, Liu P, Erickson PR. The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S (ed.). *Molecular pathogenesis of periodontal disease.* Washington, DC. American Society of Microbiology Press. 1994:247-55.

<sup>335)</sup> Beck JD, Offenbacher S. Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Acta Med Dent Helv.* 2000 May;5:56-68.

**Abbildung 4: Modell von Beck und Offenbacher**



**Hyperinflammatorischer Monozyten-Phänotyp (MΦ<sup>+</sup>):**

Ein hyperinflammatorischer Monozyten-Phänotyp (MΦ<sup>+</sup>) stellt ein erhöhtes Risiko dar, an Atherosklerose und Parodontitis zu erkranken.<sup>336)</sup> Patienten mit einem hyperinflammatorischen Monozyten-Phänotyp reagieren auf bestimmte Bakterien und deren LPS mit einer überschießenden Entzündungsreaktion. Periphere Monozyten dieses Phänotyps produzieren 3-10mal mehr an Entzündungsmediatoren wie PGE<sub>2</sub>, IL-1β und TNF-α als Individuen mit einem normalen Monozyten-Phänotyp (MΦ<sup>n</sup>).<sup>337),338)</sup> Personen

<sup>336)</sup> Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.

<sup>337)</sup> Hernichel-Gorbach E, Kornman SK, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, Thomas CA. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. J Periodontol. 1994 Jan;65(1):8-16.

mit dem Monozyten-Phänotyp  $M\Phi^+$  würden somit auf Bakteriämien oralen Ursprungs mit einer verstärkten Entzündungsantwort reagieren, was wiederum eine beträchtliche systemische Belastung bedeutet.

Die Monozytenantwort auf LPS wird weiters vom LDL-Cholesterin modifiziert.<sup>339)</sup> Hohes LDL-Cholesterin würde demnach die Sekretion von proinflammatorischen und gewebedestruktiven Zytokinen (z.B. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) verstärken. Schließlich wirkt sich hohes LDL-Cholesterin nicht nur direkt und indirekt auf Atherosklerose bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen aus, sondern beeinflusst somit über weitere mögliche Mechanismen die Entzündungsantwort auf parodontale Infektionen.

Der LPS- $M\Phi$ -Mediatorweg dürfte somit eine Schlüsselrolle in der infektbezogenen Atherogenese und Thromboemboliegefahr spielen.<sup>340)</sup>

### **Störung des Lipidmetabolismus:**

Feingold et al.<sup>341)</sup> berichteten über die Rolle von TNF- $\alpha$  im Hinblick auf den Lipidmetabolismus. Es zeigte sich, dass dieses proinflammatorische Zytokin die Triglyzeridsynthese in der Leber stimuliert und die Lipoproteinlipase hemmt. Dies könnte die erhöhten Plasmaspiegel von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden bei Patienten mit Parodontitis im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Parodontitis erklären.<sup>342)</sup> Die lokale Entzündung bewirkt somit eine zytokinvermittelte, systemische Störung des Lipidmetabolismus in Richtung eines atherogenen Lipidprofils, das die Progression der Atherosklerose fördert. Das konnten Iacopino und Cutler<sup>343)</sup> in Tierversuchen zeigen, bei denen eine Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* die Serum-Lipidspiegel signifikant

---

<sup>338)</sup> Offenbacher S, Collins JG, Yalta B, Haradon G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, eds. Molecular pathogenesis of periodontal disease. Washington, DC: American Society of Microbiology Press, 1994:203-14.

<sup>339)</sup> Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):127-41.

<sup>340)</sup> Kohal RJ, Lutter G, Dennison DK. Marginale Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2001 Apr;111:445-50.

<sup>341)</sup> Feingold KR, Serio MK, Adi S, Moser AH, Grunfeld C. Tumor necrosis factor stimulates hepatic lipid synthesis and secretion. *Endocrinol.* 1989 May;124(5):2336-42.

<sup>342)</sup> Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2005 Aug;6(3):78-85.

<sup>343)</sup> Iacopino Am, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1375-84.



erhöhte. Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren Studie, bei der ApoE heterozygoten knock-out Mäuse verwendet wurden, bestätigt werden.<sup>344)</sup>

### **Tierversuche:**

Experimentell konnte im Tierversuch durch Keiminfusionen mit *Porphyromonas gingivalis* in den systemischen Kreislauf bei heterozygoten Apolipoprotein E defizienten Mäusen die Entwicklung der Atherosklerose beschleunigt werden.<sup>345)</sup> In einem weiteren Tierexperiment wurden Apolipoprotein E-null Mäuse mit Hypercholesterinämie oral mit demselben Parodontalpathogen infiziert.<sup>346)</sup> Diese Studie stellt den ersten experimentellen Nachweis dar, bei der eine orale Infektion systemisch eine stärkere Gefäßentzündung bewirkt, die Bildung frühzeitiger atherosklerotischer Läsionen beschleunigt und die Kalzifizierung von Atheromen verstärkt.

### **Rolle von LPS:**

Einige Autoren vermuten, dass LPS systemisch eine Triggerfunktion einnimmt, indem LPS eine Kaskade von inflammatorischen Zytokinen aktiviert, die zu proatherogenen vaskulären und hämostatischen Komplikationen führt.<sup>347),348)</sup> Die großen Mengen an gramnegativen Bakterien im subgingivalen Biofilm stellen eine ausgiebige Quelle für LPS dar. Vaskuläre Schübe von LPS lösen initial die Expression von Adhäsionsmolekülen (Selektine, Integrine, ICAM, VCAM) in Endothelzellen aus.<sup>349)</sup> In einer weiteren Studie von Kuramitsu et al.<sup>350)</sup> konnte gezeigt werden, dass *P. gingivalis* die Expression von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) in Endothelzellen fördert. ICAM-1 und MCP-1 führen zu einer verstärkten Adhäsion und Einwanderung von Monozyten, die

---

<sup>344)</sup> Chung HJ, Champagne CME, Southerland JH, Geva S, Liu Y, Paquette DW, Madianos RN, Beck JD, Offenbacher S. Effects of *P. gingivalis* infection on atheroma formation in ApoE(±) mice. *J Dent Res.* 2000;79(Spec. Issue):313(Abstract 1358).

<sup>345)</sup> Li L, Messas E, Batista El Jr, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002 Feb;105(7):861-7. Erratum in: *Circulation.* 2002 Apr;105(13):1617.

<sup>346)</sup> Lalla E, Lamster IB, Hofmann, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papananou PN, Schmidt M. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug;23(8):1405-11.

<sup>347)</sup> Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signalling. *J Lipid Res.* 1993 Dec;34(12):2017-31.

<sup>348)</sup> Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1993 Dec;14(Suppl K):118-24.

<sup>349)</sup> Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000. 1997;14:54-78.

<sup>350)</sup> Kuramitsu HK, Qi M, Kang I, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):41-7.

weitere Entzündungsreaktionen in der Intima sowie am Gefäßendothel auslösen. Außerdem werden Integrine wie ICAM und VCAM mit der Atherombildung assoziiert.<sup>351)</sup>

Des Weiteren induziert LPS die Freisetzung von IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und Thromboxan B<sub>2</sub>. Folglich kommt es zur Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten.<sup>352)</sup>

In weiterer Folge haften sich neutrophile Granulozyten an die Selektine und Integrine und gelangen per Diapedese über das chemotaktische wirkende Zytokin IL-8 zur Stelle der Entzündung. An der Gefäßwand selbst setzen neutrophile Granulozyten lysosomale Enzyme, sauerstofffreie Radikale, Elastase und andere toxische Substanzen frei, die das Endothel direkt schädigen können.<sup>353),354),355),356),357),358)</sup> Zudem produzieren neutrophile Granulozyten Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), um Bakterien abzutöten. In Endothelzellen selbst stimuliert Wasserstoffperoxid wiederum die Produktion von plättchenaktivierendem Faktor<sup>359)</sup>, wodurch die Thrombozytenaggregation weiters gefördert wird. LPS steigert demnach die Thrombozytenadhäsion und –aggregation und wirkt somit proaggregatorisch und prokoagulatorisch

Es kommt ebenfalls zu einer vermehrten Akkumulation von Monozyten innerhalb der Intima, die zu Makrophagen umgewandelt werden, welche in weiterer Folge den Entzündungsprozess vorantreiben. *P. gingivalis* fördert die NADH-Oxidase in Endothelzellen. NADH-Oxidase bewirkt über vermehrt anfallende Superoxidanionen eine verstärkte Oxidation von LDL, was wiederum die Schaumzellbildung aus Makrophagen

---

<sup>351)</sup> Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jun;133(Suppl):14S-22S.

<sup>352)</sup> Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):151-60.

<sup>353)</sup> Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med.* 1980 Apr;302(14):789-94.

<sup>354)</sup> Guthrie LA, McPhail LC, Henson PM, Johnston RB Jr. Priming of neutrophils for enhanced release of oxygen metabolites by bacterial lipopolysaccharide: evidence for increased activity of the superoxide-producing enzyme. *J Exp Med.* 1984 Dec;160(6):1656-71.

<sup>355)</sup> Østerud B. Interaction of endotoxins, blood elements and the vessel wall. *Prog Clin Biol Res.* 1985;189:67-79.

<sup>356)</sup> Tannenbaum SH, Finko R, Cines DB. Antibody and immune complexes induce tissue factor production by human endothelial cells. *J Immunol.* 1986 Sep;137(5):1532-7.

<sup>357)</sup> Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand Suppl.* 1987;715:123-9.

<sup>358)</sup> Fittschen C, Sandhaus RA, Worthen GS, Henson PM. Bacterial lipopolysaccharide enhances chemoattractant-induced elastase secretion by human neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1988 Jun;43(6):547-56.

<sup>359)</sup> Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest.* 1988 Dec;82(6):2045-55.

stimuliert. Dies konnten Kuramitsu et al.<sup>360)</sup> in ihrer Studie anhand von Makrophagen, die von einer Maus-Makrophagen-Zelllinie abstammten, feststellen. Die Fähigkeit die NADH-Oxidase zu aktivieren könnte auf LPS zurückgeführt werden. Hinzukommt, dass LPS mit dem Lipidmetabolismus interagiert. Von all den Lipoproteinen bindet LDL-Cholesterin (LDL-C) am meisten LPS im Blut.<sup>361)</sup> Außerdem löst LPS eine vermehrte Freisetzung von freien Radikalen in den Endothelzellen aus, welche schließlich LDL-C oxidieren (oxLDL-C). Die LPS-oxLDL-C Komplexe werden über den scavenger Rezeptor in die Endothelzellen aufgenommen.<sup>362)</sup> Die toxischen und nekrotischen Folgen führen zu einer vermehrten Apoptose der Endothelzellen. Dieser Komplex wird ebenfalls über den apolipoprotein B/E Rezeptor in großen Mengen von Makrophagen phagozytiert<sup>361)</sup>, die sich zu so genannten Schaumzellen umwandeln.

Des Weiteren erfolgt die Migration der glatten Gefäßmuskelzellen durch chemotaktische Faktoren der Monozyten und Thrombozyten. In der Intima werden sie durch Wachstumsfaktoren wie PDGF von geschädigten Endothelzellen, Makrophagen, aktivierten Thrombozyten und glatten Gefäßmuskelzellen zur Proliferation angeregt. Glatte Gefäßmuskelzellen sind selbst in der Lage die oxLDL aufzunehmen und sich ebenfalls zu Schaumzellen umzuwandeln.<sup>347)</sup> Die so entstandenen Schaumzellen tragen zur Plaquebildung bei und verursachen eine geringe Raumforderung des Gefäßlumens.

Es zeigte sich in Tierversuchen, in vitro an menschlichen Präparaten und bei Patienten mit Sepsis, dass LPS die Synthese einer Generation von schnell-wirksamen Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren in Makrophagen und Endothelzellen induziert.<sup>362)</sup> Diese bewirken eine verstärkte Hemmung der Fibrinolyse und eine Fibrinakkumulation.

Im weiteren Verlauf kann es zur Plaqueruptur kommen, welche direkt oder indirekt durch Parodontalpathogene verursacht werden kann. Es wurde gezeigt, dass *P. gingivalis* durch eigene proteolytische Enzyme den Abbau der fibrösen Kapsel vorantreiben und somit

---

<sup>360)</sup> Kuramitsu HK, Qi M, Kang I, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):41-7.

<sup>361)</sup> Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 Apr;83:2704-8.

<sup>362)</sup> Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Stroke. *Clinical Infectious Diseases.* 1998 Mar;26(3):719-34.

selbst direkt zur Plaqueruptur beitragen kann.<sup>363)</sup> Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass das Pathogen die Synthese von Matrix Metalloproteinasen (MMP)-9 in Makrophagen induziert, welche an der Plaqueruptur mitwirken.<sup>363)</sup>

Das freigesetzte Zellmaterial kann in der Blutzirkulation rasch zu einer Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung an der Rupturstelle führen. Folglich kann es zur Thrombose oder Embolie kommen, die das Gefäßlumen partiell oder vollständig verschließen und eine Ischämie in den nachfolgenden Versorgungsgebieten verursachen. Diese Komplikationen stellen den häufigsten Grund für akuten Herzinfarkt oder Insult dar.

### **Hitzeschockproteine:**

Weiters können sekundäre Immunprozesse in die Atherogenese miteinbezogen sein. Die Wirtsantwort auf orale Mikroorganismen kann in einer Bildung von autoreaktiven Antikörpern gegen bakterielle Hitzeschockproteine resultieren, die mit den Hitzeschockproteinen der Gefäßendothelien kreuzreagieren. Dies führt wiederum zu einer Endothelzellschädigung.<sup>364)</sup> Es konnten bei Patienten, die an Parodontitis leiden, solche autoreaktiven Antikörper gefunden werden, welche die Atherombildung begünstigen könnten.<sup>365),366)</sup> Hsp-vermittelte Reaktionen könnten somit einen weiteren verbindenden Pathomechanismus zwischen Infektionen und Atherogenese darstellen.

### **Akute-Phase-Proteine:**

Indirekt können parodontopathogene Keime Entzündungsprozesse in Gang setzen, die zur Atherogenese und atherothrombotischen Komplikationen beitragen. LPS bewirkt eine Entzündungsreaktion und stimuliert in weiterer Folge Makrophagen proinflammatorische Zytokine wie IL1, IL-6 und TNF- $\alpha$  zu sezernieren. Diese wiederum induzieren die Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen und Haptoglobin (Hp) in der Leber. So wurden in der Studie von Ebersole et al.<sup>367)</sup> höhere Werte an CRP und Hp bei Parodontitis-Patienten festgestellt. Höhere CRP-Werte ( $\geq 3$

---

<sup>363)</sup> Kuramitsu HK, Qi M, Kang I, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):41-7.

<sup>364)</sup> Beck JD, Offenbacher S. The Association between periodontal diseases and cardiovascular disease: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):9-15.

<sup>365)</sup> Sojar HT, Glurich I, Genco RJ. Heat shock protein 60-like molecule from *Bacteroides forsythus* and *Porphyromonas gingivalis*. Molecular mimicry. *J Dent Res.* 1998;77(Spec. Issue):666(Abstract 275).

<sup>366)</sup> Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today.* 1995 Jan;16(1):27-33.

<sup>367)</sup> Ebersole J, Machen R, Steffen M, William D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997 Feb;107(2):347-52.

mg/L) fanden Loos et al.<sup>368)</sup> auch bei Patienten mit schwerer Parodontitis im Vergleich zu Patienten mit leichter Parodontitis und parodontal gesunden Probanden. In der Studie von Kweider et al.<sup>369)</sup> wiesen Probanden mit Parodontalerkrankungen deutlich höhere Werte an Fibrinogen und Leukozyten auf. In einer weiteren Studie benutzten Wu et al.<sup>370)</sup> Daten aus der NHANES III. Die Resultate ergaben eine signifikante Assoziation zwischen schlechtem parodontalen Status und CRP bzw. Fibrinogen.

Erhöhtes Fibrinogen begünstigt die frühzeitige Bildung von atherosklerotischen Plaques, indem das Glykoprotein die Endothelzellen schädigt, die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen fördert und Entzündungszellen stimuliert.<sup>371)</sup> Weiters verstärkt erhöhtes Fibrinogen die Thrombozytenaggregation und –adhäsion, was zu einer erhöhten Blutviskosität und –gerinnung bzw. einem erhöhten Thromboserisiko führt.<sup>371)</sup>

Die Thrombozytenaggregation wird ebenfalls von CRP gefördert. Ridker et al.<sup>372)</sup> konnten eine Korrelation zwischen CRP und dem Risiko für Herzinfarkt bzw. Insult feststellen. Das relative Risiko für Herzinfarkt erhöhte sich dermaßen signifikant mit jedem zunehmenden Quartil der 1982 gemessenen CRP-Werte, sodass die Männer im höchsten Quartil ( $\geq 2,11$  mg/L) verglichen mit jenen im untersten Quartil ( $\leq 0,55$  mg/L) ein bis zu 3fach höheres relatives Risiko für zukünftige Herzinfarkte und ein bis zu 2fach höheres relatives Risiko für Insulte hatten. Auf lange Sicht stellt somit ein chronisch erhöhter CRP-Wert ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko dar. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Studie von Pai et al.<sup>373)</sup> Hier zeigten erhöhte CRP-Werte ein bis zu 1,7fach erhöhtes relatives Risiko für KHK. Dem CRP wird schließlich eine prognostische Aussagekraft in der Atherosklerose zugeschrieben.

---

<sup>368)</sup> Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000 Oct;71(10):1528-34.

<sup>369)</sup> Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J.* 1993 Jun;38(3):73-4.

<sup>370)</sup> Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000 Feb;151(3):273-82.

<sup>371)</sup> Ernst E. Fibrinogen – an independent risk factor for cardiovascular disease. *BMJ.* 1991;303:596-7.

<sup>372)</sup> Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997 Apr;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997 Jul;337(5):356.

<sup>373)</sup> Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(25):2599-610.

In der Studie von Thompson et al.<sup>374)</sup> wurde der Zusammenhang zwischen Infektionen und Cholesterin, ein relativer Risikofaktor für Koronarereignisse, bei post-Herzinfarkt Patienten untersucht. Schließlich zeigte sich eine signifikante Assoziation bei Patienten mit stark erhöhtem CRP-Spiegel.

Parodontale Infektionen können somit zu erhöhtem CRP und Fibrinogen führen und auf diesem Weg die Entstehung und die Progression der Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen begünstigen.

Demnach lösen bakterielle Bestandteile eine Reihe von Pathomechanismen aus, die zur Atherosklerose und Thrombose beitragen.

### **Gemeinsame Risikofaktoren – Interaktionen:**

Zwischen Parodontitis und den etablierten Risikofaktoren für Atherosklerose besteht zusätzlich eine Reihe von Wechselwirkungen. So prädisponiert Zigarettenrauchen für eine chronische Parodontitis. Die lokale Entzündung, die vom Parodont ausgeht, führt via Bakteriämien zu einer erneuerten systemischen Entzündungsantwort. Die chronische Entzündung, die dadurch hervorgeht, bewirkt eine proatherogene Veränderung des Lipidmetabolismus.

Diabetes mellitus kann zu atherosklerotischen Veränderungen der parodontalen Gefäße führen. Das gebildete Blutgerinnsel kann bei Hemmung der Fibrinolyse zu einer Unterbindung der Zirkulation führen und somit zu einer Parodontitis beitragen.

### **Schlussfolgerung:**

Mittlerweile mehren sich die Daten aus den zuvor beschriebenen epidemiologischen Studien wie Longitudinalstudien, Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien, die auf eine signifikante Assoziation zwischen Parodontitis und Atherosklerose und ihren

---

<sup>374)</sup> Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden in patients with angina pectoris. N Engl J Med. 1995 Mar;332(10):635–41.

Folgekrankheiten wie KHK und Insult hinweisen. Auch Tierversuche lassen einen solchen Zusammenhang erkennen.

Die Kausalität konnte zwar bisher nicht bestimmt werden, aber die diskutierten pathophysiologischen Mechanismen, bei welchen die Parodontitis die Entstehung und die Progression einer Atherosklerose fördern könnte, lassen einen plausiblen Zusammenhang erkennen. Parodontalpathogene können direkt oder indirekt über proinflammatorische Zytokine und Mediatoren die Thrombozytenadhäsion und –aggregation aktivieren, sowie die Gerinnungskaskade beeinflussen. Neben diesen prothrombotischen Eigenschaften lösen sie die Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie CRP und Fibrinogen in der Leber aus, begünstigen ein atherogenes Lipidprofil, verstärken die LDL-Oxidation und Schaumzellbildung. Zudem kommt es zu einer Bildung autoreaktiver Antikörper, die direkt das Gefäßendothel schädigen. Eine chronische Parodontitis könnte auf langer Sicht die systemische Entzündungsreaktion des Wirts aufrechterhalten und über die oben erwähnten Mechanismen Entzündungsprozesse am Endothel initiieren, fördern oder auch beschleunigen, die zur Entstehung und Progression einer Atherosklerose beitragen.

Beide Erkrankungen teilen sich gemeinsame Risikofaktoren, welche in vielen Studien teils berücksichtigt wurden, um Parodontitis als Risikofaktor unabhängig bewerten zu können. Biologische Modelle von Beck und Offenbacher<sup>375)</sup> und anderen Autoren<sup>376)</sup>, sowie die Stärke der Assoziationen deuten daraufhin, dass Parodontitis einen unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose darzustellen scheint, dies konnte aber bisher nicht ausreichend nachgewiesen werden. Die Ergebnisse reichen jedoch soweit, dass es genügend Anlass gibt, parodontale Erkrankungen sorgfältig im Hinblick auf das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu behandeln. Ziel der Prävention soll die Keimreduktion in den parodontalen Taschen sein, um einem Übertritt in die Blutzirkulation vorzubeugen bzw. zu verringern. Eine Behandlung mit Antibiotika sollte ebenfalls in Betracht gezogen bzw. miteinbezogen werden. Eine Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten und Internisten sollte deshalb angestrebt werden.

Daher wären Interventionsstudien, sei es zur Primär- oder Sekundärintervention, auf multizentrischer und interdisziplinärer Ebene nötig, um festzustellen, ob eine

---

<sup>375)</sup> Beck JD, Offenbacher S. Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Acta Med Dent Helv.* 2000 May;5:56-68.

<sup>376)</sup> Fong IW. Emerging relations between infections disease and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ.* 2000 Jul;163(1):49-56.

Parodontalbehandlung die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen reduziert und somit ein kausaler Zusammenhang vorliegt.



## 5. Zusammenfassung / Abstract

### 5.1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose nachzuweisen.

Frühere Studien wiesen bereits auf die Rolle von Infektionen und Entzündungen in der Atherogenese hin. Studien zeigten, dass Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sehr häufig parodontale Probleme aufwiesen. Die lokale parodontale Infektion kann via Bakteriämie eine systemische Entzündungsantwort auslösen. Die erhöhten Serumspiegel proinflammatorischer Mediatoren (z.B. IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>) als Reaktion von Monozyten und Makrophagen auf LPS sind wesentlich in der Atherogenese, als auch der Pathogenese der Parodontitis beteiligt.

Parodontitis und Atherosklerose haben gemeinsame Risikofaktoren, sodass ein gemeinsamer Pathomechanismus vermutet wird. Darüber hinaus erbrachten zahlreiche Studien signifikante Hinweise und plausible Erklärungen dafür, dass Parodontitis hinsichtlich der systemisch bakteriellen Belastung und Entzündungsantwort zur Entstehung und dem Fortschreiten der Atherosklerose beiträgt.

Bis dato konnte aber kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Frage, ob und im welchem Ausmaß Parodontitis ein Risikofaktor für Atherosklerose darstellt, bleibt noch offen.

## 5.2. Abstract

The aim of this work was to find an association between periodontitis and atherosclerosis.

Previous studies already suggested a role of infection and inflammation in atherogenesis. Studies showed that patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases often suffered from periodontal problems. The local periodontal infection can trigger through bacteremia a systemic inflammatory response. The increased proinflammatory mediators (i.e. IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>) as reaction of monocytes and macrophages to LPS are considerably involved in the atherogenesis as well as in the pathogenesis of periodontitis.

Periodontitis and atherosclerosis share common risk factors and therefore might share the same pathomechanism. Furthermore, numerous studies have shown significant associations and plausible explanations that periodontitis, concerning the systemic bacterial burden and inflammation, may contribute to the initiation and progression of atherosclerosis.

So far no causal association could have been proven. The question, whether and to which extent periodontitis represents a risk factor for atherosclerosis, remains still open.

## 6. Literaturverzeichnis

1. AAP – American Academy of Periodontology. Oak Brook, Illinois. 1999.
2. Agarwal S, Baran C, Piesco NP, Quintero JC, Langkamp HH, Johns LP, Chandra CS. Synthesis of proinflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to lipopolysaccharides and interleukin-1 $\beta$ . *J Periodontal Res.* 1995 Nov;30(6):382-9.
3. Agarwal S, Chandra CS, Piesco NP, Langkamp HH, Bowen L, Baran C. Regulation of periodontal ligament cell functions by interleukin-1 $\beta$ . *Infect Immun.* 1998 Mar;66(3):932-7.
4. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 1999 Jan;70(1):13-29.
5. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2002;29:177-206.
6. Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000.* 2002;29:31-69.
7. Al-Zahrani MS, Bissade NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003 May;74(5):610-5.
8. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Sep;144(3 Pt 1):570-4.
9. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):1-6. Review.
10. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent.* 2000 Nov-Dec;79(6):31-5.
11. Austin MA, Breslow JL, Hennekens GH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260(13):1917-21.
12. Aznar C, Fitting C, Cavaillon JM. Lipopolysaccharide-induced production of cytokines by bone marrow-derived macrophages: dissociation between intracellular interleukin 1 production and interleukin 1 release. *Cytokine.* 1990 Jul;2(4):259-65.

13. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *J Periodontol.* 1990 Aug;61(8):521-8.
14. Beck JD. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). *Periodontal care for older adults.* Canadian Scholars Press Inc. Toronto. 1992:9-36.
15. Beck JD, Garcia RI, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123–37.
16. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):127-41.
17. Beck JD, Offenbacher S. Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Acta Med Dent Helv.* 2000 May;5:56-68.
18. Beck JD, Offenbacher S. The Association between periodontal diseases and cardiovascular disease: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):9-15.
19. Bergström J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontal Res.* 1986 Nov;21(6):668-76.
20. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1338–47.
21. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology.* 2004 Sep;92(1):1-8.
22. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990 Oct;132(4):612–28.
23. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis Factor. *N Engl J Med.* 1987 Feb;316(7):379-85.
24. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med.* 1990 Jun;112(12):917-20.
25. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993 Nov;28(6 Pt 2):500-10.
26. Bom-van Noorloos AA, van der Meer JW, van der Gevel JS, Schepens E, van Steenberghe TJ, Burger EH. *Bacteroides gingivalis* stimulates bone resorption via

- interleukin-1 production by mononuclear cells. The relative role for *B. gingivalis* endotoxin. *J Clin Periodontol.* 1990 Aug;17(7 Pt 1):409-13.
27. Bouchard P, Boutouevrie P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *J Periodontol.* 2006 Mar;77(3):479-89.
  28. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A45–52.
  29. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* 1992 Dec;15(12):1835-43.
  30. Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2002 Aug;29(8):771–6.
  31. Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med.* 1988 Jul;319(2):70-5.
  32. Cerda J, Vázquez de la Torre C, Malacara JM, Nava LE. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. *J Periodontol.* 1994 Nov;65(11):991-5.
  33. Chang YC, Huang FM, Tai KW, Yang LC, Chou MY. Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro. *J Periodontal Res.* 2002 Aug;37(4):279–85.
  34. Chen X, Wolff L, Aepli D, Guo Z, Luan W, Baelum V, Fejeskov O. Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 2001 Apr;28(4):331–9.
  35. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):534–6.
  36. Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol.* 2002 Mar;29(3):201-6.
  37. Chung HJ, Champagne CME, Southerland JH, Geva S, Liu Y, Paquette DW, Madianos RN, Beck JD, Offenbacher S. Effects of *P. gingivalis* infection on atheroma formation in ApoE(±) mice. *J Dent Res.* 2000;79(Spec. Issue):313(Abstract 1358).
  38. Clarke NG, Hirsch RS. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995 Feb;22(2):136-45.

39. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 5. völlig überarbeitete Auflage. Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hg.). Urban und Fischer. München – Jena. 2003.
40. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA*. 1995 Aug;274(7):539–44.
41. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem*. 1998 Nov;44(11):2301–6.
42. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1989 Jan;298(6667):165–8.
43. Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol*. 1997 Jan;24(1):39-43.
44. Cui Y, Blumenthal RS, Flaros JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001 Jun;161(11):1413-9.
45. Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol*. 1989 Oct;60(10):564–9.
46. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. *Am Heart J*. 2000 Feb;139(2 Pt 1):272–81.
47. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol*. 1999 Jan;26(1):1-8.
48. Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB, Haney TL, Blumenthal JA. Components of Type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom Med*. 1985 May-Jun;47(3):219-33.
49. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000. 1997;14:54-78.

50. Deshpande RG, Khan M, Genco CA. Invasion strategies of the oral pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease. *Invasion Metastasis*. 1998;18(2):57–69.
51. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993 Mar;306(6879):688–91.
52. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol*. 2004 Jan;75(1):16–22.
53. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immunol*. 1999 Nov;67(11):5792–8.
54. Drinkard CR, Decher L, Little JW, Rhame FS, Balfour HH Jr, Rhodus NL, Merry JW, Walker PO, Miller CE, Volberding PA, et al. Periodontal status of individuals in early stages of human immunodeficiency virus infection. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1991 Oct;19(5):281-5.
55. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Eng J Med*. 1995 Jan;332(1):38-44.
56. Eaker ED. Psychosocial risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin*. 1998 Feb;16(5):103–11.
57. Ebersole J, Machen R, Steffen M, William D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 1997 Feb;107(2):347–52.
58. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr;365(9468):1415-28.
59. Ehmke B, Flemming TF. Marginale Parodontitis - ein Risikofaktor für systemische Erkrankungen. *Bayrisches Zahnärzteblatt*. 1998;6:45-6.
60. Elter JR, Williams RC, Champagne CME, Offenbacher S, Beck JD. Association of obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2000;79(Spec Iss):625(Abstract 3855).
61. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991 Feb;62(2):123-30.
62. Ernst E. Fibrinogen – an independent risk factor for cardiovascular disease. *BMJ*. 1991;303:596-7.
63. Feingold KR, Serio MK, Adi S, Moser AH, Grunfeld C. Tumor necrosis factor stimulates hepatic lipid synthesis and secretion. *Endocrinol*. 1989 May;124(5):2336-42.

64. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL. Plasma tumor necrosis factor  $\alpha$  predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990 Apr;14(2):255-9.
65. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol.* 2005 May;76(5):731-6.
66. Fisher MA, Taylor GW, Tilashalski KR. Smokeless tobacco and severe active periodontal disease, NHANES III. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):705–10.
67. Fittschen C, Sandhaus RA, Worthen GS, Henson PM. Bacterial lipopolysaccharide enhances chemoattractant-induced elastase secretion by human neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1988 Jun;43(6):547–56.
68. Fong IW. Emerging relations between infections disease and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ.* 2000 Jul;163(1):49-56.
69. Fransson C, Mooney J, Kinane DF, Berglundh T. Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1999 Jul;26(7):453-60.
70. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergström K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and Fc $\gamma$ R-stimulation. *J Clin Periodontol.* 1998 May;25(5):394-8.
71. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol.* 1999 Nov;70(11):1355-60.
72. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995 Apr;91(7):1952–8.
73. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol.* 2002 Jan;73(1):73-8.
74. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1041-9.
75. Genco RJ, Jeffcoat MK, Papapanou PN, Armitage GC, Grossi S, Lang NP. Consensus report. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):216-22.



76. Genco R, Chadda S, Grossi S, Dunford R, Taylor G, Knowler W, Pettitt D. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res.* 1997;76:408(Abstract 3158).
77. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):288-302.
78. Genco RJ, Wu TJ, Grossi SG, Falkner K, Zambon JJ, Trevisan M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: a case control study. *J Dent Res.* 1999;78:457(Abstract 2811).
79. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jun;133(Suppl):14S-22S.
80. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol.* 1999 Jan;26(1):49–55.
81. Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol.* 1994 May;65(5):393-7.
82. Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Bühler A, Benesch C, Becher H, Hacke W. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke.* 1997 Sep;28(9):1724-9.
83. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994 Mar;65(3):260-7.
84. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995 Jan;66(1):23–9.
85. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):51-61.
86. Grossi SG, Ho AW. Obesity, insulin resistance and periodontal disease. *J Dent Res.* 2000;79:625(Abstract 3854).
87. Gruber J, Kropf C. Vermessung der Zahnwurzeloberfläche an vollbezahnten parodontalgesunden Patienten mit Hilfe des CT. Dipl.-Arb. Univ. Klinik für ZMK. Med. Univ. Wien. 2005.

88. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*. 1997 Jul;96(2):404-7.
89. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet*. 1997 Aug;350(9075):404-7.
90. Guthrie LA, McPhail LC, Henson PM, Johnston RB Jr. Priming of neutrophils for enhanced release of oxygen metabolites by bacterial lipopolysaccharide: evidence for increased activity of the superoxide-producing enzyme. *J Exp Med*. 1984 Dec;160(6):1656-71.
91. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000 Feb;342(7):454-60.
92. Hanioka T, Ojima M, Tanaka K, Aoyama H. Relationship between smoking status and tooth loss: Findings from national databases in Japan. *J Epidemiol*. 2007 Jul;17(4):125-32.
93. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000 Oct;71(10):1554-60.
94. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand Suppl*. 1987;715:123-9.
95. Hart TC, Marazita ML, Schenkein HA, Diehl SR. Re-interpretation of the evidence for x-linked dominant inheritance of juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1992 Mar;63(3):169-73.
96. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*. 1994 May;65(5 Suppl):521-9.
97. Hart T, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997 Jun;14:202-15.
98. Hasegawa T, Negishi T, Deguchi M. WBC count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J Atheroscler Thromb*. 2002;9(5):219-23.
99. Hausmann E, Weinfeld N, Miller WA. Effects of lipopolysaccharides on bone resorption in tissue culture. *Calcif Tissue Res*. 1972;9(4):272-82.

100. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1980 Jan;111(1):37–58.
101. Haynes WG, Standford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug;23(8):1309-11.
102. Heidrich J, Wellmann, Heuschmann PU, Kraywinkel, Keil U. Mortality and morbidity from coronary heart disease attributable to passive smoking. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(20):2498-502. Epub 2007 May 15.
103. Hemenway D, Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Speizer FE. Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women. *Am J Public Health.* 1988 Dec;78(12):1554-8.
104. Hernandez-Avila M. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-ages women. *Am J Nutr.* 1991 Jul;54(1):157-63.
105. Hernichel-Gorbach E, Kornman SK, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, Thomas CA. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol.* 1994 Jan;65(1):8–16.
106. Herold G (Hg.) et al. *Innere Medizin.* Köln. 2005.
107. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Witt AR, Erickson PR, Meyer MW. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun.* 1992 Nov;60(1):4809-18.
108. Herzberg MC, MacFarlane GD, Liu P, Erickson PR. The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S (eds.). *Molecular pathogenesis of periodontal disease.* Washington, DC. American Society of Microbiology Press. 1994:247-55.
109. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):151-160.
110. Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J, Yoshino G. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):558-63.

111. Hirschl M. Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und deren Management. *Zeitschrift für Gefäßmedizin*. 2008;5(1):15-21.
112. Ho YC, Chang YC. Regulation of nicotine-induced cyclooxygenase-2 protein expression in human gingival fibroblasts. *Acta Pharmacol Sin*. 2006 Apr;27(4):409–13.
113. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996 Apr;3(2):213–9.
114. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet*. 1988 Nov;2(8619):1046-9.
115. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan;279(2):119-24.
116. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardio*. 2001 Feb;37(2):445-50.
117. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med*. 2000 Aug;343(8):530–7.
118. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *J Am Med Assoc*. 2000 Sep;284(11):1406-10.
119. Iacopino Am, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*. 2000 Aug;71(8):1375-84.
120. Iughetti L, Marino R, Bertolani MF, Bernasconi S. Oral health in children and adolescents with IDDM - a review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Sept-Oct;12(5 Suppl 2):603-10.
121. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med*. 1980 Apr;302(14):789–94.

122. Jarvis MJ, Primatesta P, Erens B, Feyerabend C, Bryant A. Measuring nicotine intake in population surveys: comparability of saliva cotinine and plasma cotinine estimates. *Nicotine Tob Res.* 2003 Jun;5(3):349–55.
123. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631–6.
124. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S–10S.
125. Karasek RA, Theorell T, Schwartz JE, Schnall PL, Pieper CF, Michela JL. Job characteristics in relation to the prevalence of myocardial infarction in the US Health Examination Survey (HES) and the Health and Nutrition Examination Survey (HANES). *Am J Public Health.* 1988 Aug;78(8):910–8.
126. Kocher T, Griewing B, Lösche W. Parodontitis marginalis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Dt Ärztebl.* 1999;96:A-2678-2681.
127. Kohal RJ, Lutter G, Dennison DK. Marginale Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2001 Apr;111:445-50.
128. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000 Apr;404(6778):635-43.
129. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997 Jan;24(1):72-7.
130. Koshi R, Sugano N, Orii H, Fukuda T, Ito K. Microarray analysis of nicotine-induced changes in gene expression in a macrophage-like human cell line. *J Periodontol Res.* 2007 Dec;42(6):518-26.
131. Kowolik MJ, Dowsett SA, Rodriguez J, De La Rosa RM, Eckert GJ. Systemic neutrophil response resulting from dental plaque accumulation. *J Periodontol.* 2001 Feb;72(2):146-51.
132. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med.* 1997 Jun;102(6):536-42.
133. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. *J Am Dent Assoc.* 1999 Jan;130(1):57–64.

134. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 2001 Oct;111(6):452-6.
135. Krall EA. The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):209-13.
136. Kuramitsu HK, Qi M, Kang I, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):41-7.
137. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J.* 1993 Jun;38(3):73-4.
138. Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Phenobarbital-induced gingival hyperplasia. *J Contemp Dent Pract.* 2007 Sep;8(6):50-6.
139. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):13-9.
140. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000.* 2000 Jun;23:50-62.
141. Lalla E, Lamster IB, Hofmann, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papananou PN, Schmidt M. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in Apolipoprotein E-Null Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug;23(8):1405-11.
142. Lamster IB, Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Begg MD, Mitchell A. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):62-75.
143. Langille DB, Joffres MR, MacPherson KM, Andreou P, Kirkland SA, MacLean DR. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Canadians 55 to 74 years of age: results from the Canadian Heart Health Surveys, 1986-1992. *CMAJ.* 1999 Oct;161(8 Suppl):S3-9.

144. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):962-8.
145. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: Is 'no pain, no gain' passe'? *JAMA*. 2001 Mar;285(11):1447-54.
146. Leikert JF, Räthel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation*. 2002 Sep;106(13):1614-7.
147. Levin L, Baev V, Lev R, Stabholz A, Ashkenazi M. Aggressive periodontitis among young Israeli army personnel. *J Periodontol*. 2006 Aug;77(8):1392-6.
148. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest*. 1988 Dec;82(6):2045-55.
149. Li L, Messas E, Batista El Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*. 2002 Feb;105(7):861-7. Erratum in: *Circulation*. 2002 Apr;105(13):1617.
150. Lindhe J, Socransky S, Nyman S, Westfelt E, Haffajee A. Effect of age on healing following periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1985 Oct;12(9):774-87.
151. LipidForum austriacum, Österreichische Arbeitsgemeinschaft für morphologische und funktionelle Atheroskleroseforschung. Cholesterin. 2. Austrian Cholesterol Consensus Conference. *Clinicum*. 2002 Okt;1-11.
152. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000 Oct;71(10):1528-34.
153. Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14(Suppl K):118-24.
154. Machtei EE, Dunford R, Grossi SG, Genco RJ. Cumulative nature of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res*. 1994 Sep;29(5):361-4.

155. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1999 Aug;341(9):650-8.
156. Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signalling. *J Lipid Res.* 1993 Dec;34(12):2017-31.
157. Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000 Dec;86(12):11-4.
158. Mastragelopoulos N, Rogge S, Kielbassa AM, Haraszthy VI, Zambon JJ, Beaumont C, Zafiroopoulos GGK. Bakterielle Besiedlung der atheromatösen Plaques. Parodontitis und Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie.* 2004 Nov;9(4):332-8.
159. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ, Huttunen JK. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J.* 1989 Mar; 298(6687):779-81.
160. Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1993 Nov;103(2):205-11.
161. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis.* 1995 Mar;20(3):588-92.
162. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Stroke. *Clinical Infectious Diseases.* 1998 Mar;26(3):719-34.
163. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res.* 2000 Feb;79(2):756-60.
164. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, Bergman RN. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1998 Mar;279(9):669-74.



165. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol.* 2000 Feb;71(2):156-63.
166. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol.* 1999 Jan;70(1):49-56.
167. Mealey B. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999 Aug;70(8):935-49.
168. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol.* 2004 Feb;75(2):236-42.
169. Mendall MA, Goggin P, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J.* 1994 May;71(5):437-9.
170. Meryon SD, Perris AD. Lipopolysaccharide-induced bone resorption is mediated by prostaglandins. *Life Sci.* 1981 Mar;28(9):1061-5.
171. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998 May;31(6):1217-25.
172. Meyle J, Zell S, Brex M, Heller W. Influence of oral hygiene on elastase concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1992 May;27(3):226-31.
173. Micheelis W, Reich E: Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). IDZ Materialienreihe, Band 21. Deutscher Ärzte-Verlag. Köln. 1999:242-5.
174. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DC, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991 May;62(5):293-9.
175. Michalowicz BS. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol.* 1994 May;65(5):479-88.
176. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2005 Aug;6(3):78-85.

177. Mombelli A, McNabb H, Lang NP. Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. I. Topographic distribution in the human dentition. *J Periodontal Res.* 1991 Jul;26(4):301-7.
178. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation.* 1997 Oct;96(7):2468-82.
179. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1060-9.
180. Müller HP. *Parodontologie. Checklisten der Zahnmedizin.* Thieme. Stuttgart. 2001.
181. Müller-Glauser W, Schroeder HE. The pocket epithelium: a light- and electronmicroscopic study. *J Periodontol.* 1982 Mar;53(3):133-44.
182. Mullally BH, Coulter WA, Hutchinson JD, Clarke HA. Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults. *J Periodontol.* 2007 Jun;78(6):1031-6.
183. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry.* 1996 Oct;153(10):1313-7.
184. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi K, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect Immun.* 1996 Jul;64(7):2371-80.
185. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J Hypertens.* 2000 Jul;18(7):833-41.
186. Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984 Dec;226(4680):1342-4.
187. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T, Sanberg PR. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci.* 2002 Nov;71(24):2807-20.
188. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000 Jul;71(7):1057-66.

189. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000 Aug;71(8):1215-23.
190. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, Genco RJ. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol.* 1993 Oct;64(10):957-62.
191. Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, Ferenci P. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis - role of etiology of liver disease. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):576-82.
192. Offenbacher S, Collins JG, Yalta B, Haradon G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S (eds.). *Molecular pathogenesis of periodontal disease.* Washington, DC. American Society of Microbiology Press, 1994:203-14.
193. Orth-Gomér K, Horsten M, Wamala SP, Mittleman MA, Kirkeeide R, Svane B, Rydén L, Schenk-Gustafsson K. Social relations and extent and severity of coronary artery disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J.* 1998 Nov;19(11):1648–56.
194. Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenk-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA.* 2000 Dec;284(23):3008–14.
195. Osler W. Disease of arteries. In: Osler W und MacCrae T (eds.). *Modern medicine. Its theory and practice in original contributions by Americans and foreign authors.* Philadelphia, PA: Lea und Fabiger. 1908;4:426-47.
196. Østerud B. Interaction of endotoxins, blood elements and the vessel wall. *Prog Clin Biol Res.* 1985;189:67-79.
197. Pack AR. A review of nutritional implications in periodontics. *J N Z Soc Periodontol.* 1988 May;(65):6-10.
198. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol.* 1983 Apr;54(4):197-209.
199. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J.* 1997 Apr;47(2):61-87.

200. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(25):2599-610.
201. Papadogeorgos G. Berühmte Männer des antiken Griechenlands. Ihr Leben und Werk. Athen. M.Toubis, SA. 2003.
202. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):1-36.
203. Papapanou P, Lindhe J. Epidemiology of periodontal diseases. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* Lindhe J, Karring T, Lang NP (ed.). Unighted Kingdom: Blackwell Munksgaard. 2003;50–80.
204. Parlesak A, Bode C. Alkohol und Immunsystem. Singer MV, Teyssen S. (Hg.) *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten – Grundlagen – Diagnostik – Therapie.* 2. vollständig überarbeitete aktualisierte Auflage. Springer. Berlin-Heidelberg. 2005.
205. Pasquali B. Menstrual phase, history of smoking, and taste discrimination in young women. *Percept Mot Skills.* 1997 Jun;84(3 Pt 2):1243–6.
206. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977 May;43(5):707-19.
207. Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis II. correlation between consumption of tobacco, ulceromembranous gingivitis and calculus. *J Dent Res.* 1949 Oct;28(5):460-3.
208. Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontitis risk. *J Dent Res.* 2003 Jul;82(7):509-13.
209. Rateitschak KH (Hg.), Wolf HF, Rateitschak EM. *Farbatlant der Zahnmedizin, Bd. 1, Parodontologie,* 3. vollständige überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme. Stuttgart. 2003.
210. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Sep;160(9):894-9.
211. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997 Apr;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997 Jul;337(5):356.

212. Rieder A. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Journal für Kardiologie*. 2004;11(Suppl D):3-4.
213. Ringsdorf WM Jr, Cheraskin E. Emotional status and the periodontium. *J Tenn State Dent Assoc*. 1969 Jan;49(1):5-18.
214. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *J Periodontol*. 1986 Oct;57(10):617-24.
215. Robinson PG, Sheiham A, Challacombe SJ, Zakrzewska JM. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: A controlled study. *Oral Dis*. 1996 Mar;2(1):45-52.
216. Rosenberg HM, Ventura SJ, Maurer JD, Heuser RL, Freedman MA. Births and deaths: United States, 1995. Monthly vital statistics report. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, National Center for Health Statistics. Hyattsville, Maryland. 1996;45(3 Suppl 2).
217. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implication for therapy. *Circulation*. 1999 Apr;99:2192-217.
218. Rüegg JC. Psychophysiologische Grundlagen. In: *Psychotherapeutische Medizin und Psychosomatik*. Henningsen R (Hg.). Thieme. 2008;20-29.
219. Rylander H, Ramberg P, Blohme G, Lindhe J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol*. 1987 Jan;14(1):38-43.
220. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*. 1998 Aug;339(7):482-3.
221. Saito T, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T, Tsuzuki M, Sakamoto M. Association between periodontitis and exercise capacity. *Periodontal Insights*. 1999;62(2):9-12.
222. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2001 Jul;80(7):1631-6.
223. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997 Jun;14:173-201.
224. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):40-50.
225. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med*. 1989 Jan;225(1):15-9.

226. SanGiacomo TR, Tan PM, Loggi DG, Itkin AB. Progressive osseous destruction as a complication of HIV-periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Oct;70(4):476-9.
227. Schäfer C, Schips I, Landig J, Bode JC, Bode C. Tumor-necrosis-factor and interleukin-6 response of peripheral blood monocytes to low concentrations of lipopolysaccharide in patients with alcoholic liver disease. *Z Gastroenterol.* 1995 Sep;33(9):503-8.
228. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999 Mar;84(5):489-97.
229. Schmitz G, Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz.* 1998 May;23(3):168-77. Review.
230. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994 Mar;21(3):161-5.
231. Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol.* 1997 Dec;68(12):1237-45.
232. Sesso HD, Paffenbarger RS, Ha T, Lee IM. Physical activity and cardiovascular risk in middle-aged and older women. *Am J Epidemiol.* 1999 Aug;150(4):408–16.
233. Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE2, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol.* 1994 Feb;65(2):139–46.
234. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kivohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res.* 2007 Mar;86(3):271-5.
235. Shizukuishi S, Hayashi N, Tamagawa H, Hanioka T, Maruyama S, Takeshita T, Morimoto K. Lifestyle and periodontal health status of Japanese factory workers. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):303-11.
236. Slany J, Magometschnigg D, Mayer G, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Schernthaner G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. *Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen*

- der Österreichischen Gesellschaft für Hyertensiologie. *Journal für Hypertonie*. 2007;11(1):7-11.
237. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984 Jan;11(1):21-32.
238. Sojar HT, Glurich I, Genco RJ. Heat shock protein 60-like molecule from *Bacteroides forsythus* and *Porphyromonas gingivalis*. Molecular mimicry. *J Dent Res*. 1998;77:666(Abstract 275).
239. Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):3-12.
240. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):449-55.
241. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(22):1738-52.
242. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Sep;15(9):1512-31.
243. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(22):13–25.
244. Strödter D. Not Alone on Basis of Hormonal Status – Premature Atherosclerosis in Men: What is the Cause? *Klinikerzt*. 2006;35(2):57-61.
245. Susin C, Albandar JM. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. *J Periodontol*. 2005 Mar;76(3):468-75.
246. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med*. 1989 Mar;225(3):179-84.
247. Taichman LS, Eklund SA. Oral contraceptives and periodontal diseases: rethinking the association based upon analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Periodontol*. 2005 Aug;76(8):1374-85.

248. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y, Okuda K. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Nov;17(11):631-6.
249. Tanaka H, Tanabe N, Shoji M, Suzuki N, Katono T, Sato S, Motohashi M, Maeno M. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E2 production by osteoblasts. *Life Sci.* 2006 Mar;78(15):1733–40.
250. Tannenbaum SH, Finko R, Cines DB. Antibody and immune complexes induce tissue factor production by human endothelial cells. *J Immunol.* 1986 Sep;137(5):1532-7.
251. Taylor GW, Burt A, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):30-9.
252. Teughels W, Van Eldere J, Van Steenberghe D, Cassiman JJ, Fives-Taylor P, Quirynen M. Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol.* 2005 Aug;76(8):1315–22.
253. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol.* 2001 Feb;72(2):183-9.
254. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol.* 2004 Jul;31(7):484-8.
255. Theorell T, Tsutsumi A, Hallquist J, Reuterwall C, Hogstedt C, Fredlund P, Emlund N, Johnson JV. Decision latitude, job strain, and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. The SHEEP Study Group. Stockholm Heart Epidemiology Program. *Am J Public Health.* 1998 Mar;88(3):382–8.
256. Third Report of the National Cholesterol Education Program, Expert Panel. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
257. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995 Mar;332(10):635–41.
258. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1993 May;20(5):352-8.



259. Titscher G. Psyche und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Journal für Kardiologie*. 2000;7(6):237-41.
260. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today*. 1990 Apr;11(4):122-9.
261. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000 May;71(5):743–51.
262. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999 Dec; 4(1):39-53.
263. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2005 Oct;40(5):378–84.
264. Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986 Apr;83:2704–8.
265. Veith RC, Lewis L, Linares OA, Raskin MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatr*. 1994 May;51(5):411–22.
266. Virchow R. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin. 1985.
267. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999 Oct;26(10):664-72.
268. Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, Förstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002 Sep;106(13):1652-8.
269. Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA. Impact of tobacco use on the periodontium – an update (I) – Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2007;117:45–54.

270. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations of the educational gradient in coronary heart disease: a population based casecontrol study of Swedish women. *Am J Public Health*. 1999 Mar;89(3):315–21.
271. Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today*. 1995 Jan;16(1):27-33.
272. Wiebe CB, Putins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology - an update. *J Can Dent Assoc* 2000 Dec;66(11):594-7.
273. Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol*. 1990 Mar;69(3):351-5.
274. Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med*. 1996 May;334(20):1298–303.
275. Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJ. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart*. 1998 Feb;79(2):191-4.
276. Winkler JR, Robertson PB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Feb;73(2):145-50.
277. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol*. 2000 Feb;151(3):273-82.
278. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and Risk of cerebrovascular disease. The First National Health and Nutrition Examination Survey and its Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2000 Oct;160:2749-55.
279. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulphur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1992 Jul;27(4 Pt 1):233-8.
280. Yamamoto Y, Nishida, Tanaka M, Hayashi N, Matsuse R, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005 Oct;32(10):1041-6.

281. Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Aug;69(2):317-23.
282. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep;364(9438):937-52.
283. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1050-4.
284. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002 Oct;227(9):823–9.
285. Zhang Q, Wang Y. Trends in the association between obesity and socioeconomic status in U.S. adults: 1971 to 2000. *Obes Res.* 2004 Oct;12(10):1622-32.
286. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med.* 1998 Apr;158(7):808–9.
287. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003 May;(84):S65-8.
288. Zubery Y, Dunstan CR, Story BM, Kesavalu L, Ebersole JL, Holt SC, Boyce BF. Bone resorption caused by three periodontal pathogens in vivo in mice is mediated in part by prostaglandin. *Infect Immun.* 1998 Sep;66(9):4158-62.

Internetadressen:

289. (<http://www.vitalstoff-lexikon.de//index.php?artid=913&mode=showarticle&>)  
05.11.2007
290. ([www.lipid-liga.de/pdf/lldiag.pdf](http://www.lipid-liga.de/pdf/lldiag.pdf)) 09.11.2008
291. ([www.zhkplus.de/berichte/K3.shtml](http://www.zhkplus.de/berichte/K3.shtml)) 29.06.2008

## 7. Anhang

### Neue Nomenklatur der American Academy of Periodontology:<sup>377),378)</sup>

#### I. Gingivale Erkrankungen

##### A. Plaque induzierte gingivale Erkrankungen

1. Gingivitis nur durch dentale Plaque induziert
  - a. ohne anderen lokal beeinflussenden Faktoren
  - b. mit lokal beeinflussenden Faktoren
2. Gingivitis modifiziert von systemischen Faktoren
  - a. endokrines System
    1. Pubertäts – assoziierte Gingivitis
    2. Menstruationszyklus – assoziierte Gingivitis
    3. Schwangerschaftsassozierte Gingivitis
      - 3.1 Gingivitis
      - 3.2 Pyogenes Granulom
    4. Diabetes mellitus assoziierte Gingivitis
  - b. assoziiert mit Bluterkrankungen
    1. Leukämie
    2. Andere
3. Medikamentös induzierte Gingivitis
  - a. Medikamentös induzierte gingivale Erkrankungen
    1. Medikamentös induzierte gingivale Hyperplasien
    2. Medikamentös induzierte Gingivitis
      - a. Mit oralen Kontrazeptiva assoziierte Gingivitis
      - b. Andere
4. Gingivale Erkrankung infolge Mangelernährung
  - a. Ascorbinsäuremangel Gingivitis
  - b. Andere

---

<sup>377)</sup> Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):1-6. Review.

<sup>378)</sup> Wiebe CB, Putins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology - an update. J Can Dent Assoc 2000 Dec;66(11):594-7.

## **B. Nicht plaqueinduzierte gingivale Erkrankungen**

1. Gingivale Erkrankungen durch spezifische Bakterien
  - a. Neisseria gonorrhoea assoziierte Läsionen
  - b. Treponema pallidum assoziierte Läsionen
  - c. Streptococcus assoziierte Läsionen
  - d. Andere
  
2. Gingivale Erkrankungen viralen Ursprunges
  - a. Herpesvirus Infektionen
    1. Primäre Herpes Gingivostomatitis
    2. Oraler Herpes
    3. Varicella - zoster Infektionen
  - b. Andere
  
3. Gingivale Erkrankungen durch Pilzinfektionen
  - a. Candida – assoziierte Infektionen
    1. generalisierte gingivale Candidiasis
  - b. gingivales Erythem
  - c. Histoplasmose
  - d. Andere
  
4. Gingivale Läsionen genetischen Ursprunges
  - a. hereditäre gingivale Fibromatose
  - b. Andere
  
5. Gingivale Manifestationen systemischer Erkrankungen
  - a. Mucocutaner Formenkreis
    1. Lichen Planus
    2. Pemphigoid
    3. Pemphigus vulgaris
    4. Erythema multiformis
    5. Lupus Erythematosus
    6. Medikamentös induziert
    7. Andere

b. Allergische Reaktionen

1. Dentale Restaurationsmaterialien

- a. Quecksilber
- b. Nickel
- c. Akryl
- d. Andere

2. Reaktionen verursacht durch:

- a. Zahnpaste/ Zahnputzmittel
- b. Mundspülungen
- c. Kaugummizusätze
- d. Nahrungsmittel und Zusätze

3. Andere

6. Traumatische Läsionen ( Unfall, Iatrogen)

- a. Chemische Verletzung
- b. Physische Verletzung
- c. Thermale Verletzung

7. Fremdkörperreaktionen

8. Nicht anderweitig spezifiziert

**II. Chronische Parodontitis**

**A. Lokalisiert**

**B. Generalisiert**

**III. Aggressive Parodontitis**

**A. Lokalisiert**

**B. Generalisiert**

**IV. Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung**

**A. Assoziiert mit hämatologischen Grunderkrankungen**

- 1. Erworbene Neutropenie
- 2. Leukämie
- 3. Andere

**B. Assoziiert mit genetischen Erkrankungen**

1. Familiäre und zyklische Neutropenie
2. Down Syndrom
3. Leukozyten Adhäsionsdefekt Syndrome
4. Papillon – Lefevre Syndrom
5. Chediak – Higaschi Syndrom
6. Histiocytosis Syndrom
7. Glykogenose (Glykogenspeicherkrankheit)
8. Infantile genetische Agranulocytose
9. Cohen Syndrom
10. Ehlers – Danlos Syndrom ( Type IV und VIII )
11. Hypophosphatasie
12. Andere

**C. Nicht anderweitig definiert**

**V. Nekrotisierende Parodontale Erkrankungen**

**A. Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis ( NUG )**

**B. Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis ( NUP )**

**VI. Parodontale Abszesse**

**A. Gingivaler Abszess**

**B. Parodontaler Abszess**

**C. Pericoronaler Abszess**

**VII. Parodontitis assoziiert mit endodontischen Läsionen**

**A. Kombinierte parodontale-endodontische Läsionen**

**VIII. Angeborene oder erworbene Missbildungen**

**A. Lokalisierte zahnbezogene Faktoren welche prädisponierend, oder**

**verändernd auf plaque induzierte Gingivitiden/ Parodontiden einwirken**

1. Zahnatomische Faktoren
2. Dentale Restaurationen/Applikationen
3. Wurzelfrakturen
4. Cervikale Wurzelresorptionen und Zementperlen

**B. Mukogingivale Deformationen zahnbezogen**

1. Gingivale/Weichgewebs Retraktionen
  - a. buccale oder linguale Oberflächen
  - b. aproximal oder papillär
2. Mangel an keratinisierter Gingiva
3. Verkürzte vestibuläre Tiefe
4. Abweichender Ansatz von Frenulum, Lippen-Wangenbändern
5. Gingivale Beteiligung
  - a. Pseudotasche
  - b. Abweichender Gingivalrand
  - c. Gingivale Hyperplasie
6. Abnormale Farbe

**C. Mukogingivale Deformationen und Situationen am unbezahnten Kiefer**

1. Vertikale und horizontale Kieferkamminsuffizienz
2. Mangel an keratinisiertem/gingivalem Gewebe
3. Gingivale/Weichgewebes Hyperplasie
4. Abweichender Ansatz von Frenulum, Lippen-Wangenbändern
5. Verkürzte vestibuläre Tiefe
6. Abnormale Farbe

**D. Okklusales Trauma**

1. Primäres okklusales Trauma
2. Sekundäres okklusales Trauma