

**Parodontitis und Dreijahresinzidenz von kardiovaskulären Folgeereignissen
unter stationären Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)
für das Fachgebiet Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ann-Christin Benten

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. dent. habil. Stefan Reichert
apl. Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. Susanne Schulz

Gutachter: Prof. Jeremias Hey, Halle (Saale)
apl. Prof. Stefan Reichert, Halle (Saale)
apl. Prof. Barbara Noack, Dresden

09.04.2025

07.11.2025

Referat

Sowohl die koronare Herzkrankheit (KHK) als auch die Parodontitis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen mit multifaktorieller Genese und einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung. Während der Zusammenhang dieser Erkrankungen bereits Gegenstand vieler medizinischer Studien war, wurde die Wirkung einer Parodontitis auf die Inzidenz kardiovaskulärer Folgeereignisse bei KHK-Patienten bisher wenig erforscht. In dieser Arbeit wurde daher untersucht, ob die Schwere der Parodontitis bei Patienten mit einer diagnostizierten KHK innerhalb eines dreijährigen Beobachtungszeitraums signifikant mit erneuten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist. Zu Studienbeginn wurden dazu 1002 Patienten mit angiografisch gesicherter KHK rekrutiert und die Baseline-Daten erhoben. Drei Jahre nach der Erstuntersuchung erfolgte ein Follow-up, bei dem die Patienten zu kardiovaskulären Folgeereignissen befragt wurden. Diese Folgeereignisse umfassten einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall/eine TIA, einen kardialen Tod und einen Tod durch Schlaganfall, die zusammen als „kombinierter Endpunkt“ (kEP) definiert wurden. Dabei konnten die Follow-up-Daten von 953 Personen ermittelt werden (drop-out-Rate: 4,9 %). Der Anteil an Patienten mit einer schweren Parodontitis lag in dieser Kohorte bei 46,7 %; 53,3 % wurden folglich der Gruppe „keine oder milde Parodontitis“ zugeordnet. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums traten bei 16,4 % der Patienten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Obwohl eine schwere Parodontitis die Odds ($OR = 1,409$; $p = 0,05$) für den kEP signifikant erhöhte, konnte unter Zeitbezug in der univariablen Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Analyse/Log-Rank-Test) kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit keiner/milder Parodontitis und schwerer Parodontitis ermittelt werden (Log-Rank-Test: p -Wert = 0,072). Auch bei separater Betrachtung der einzelnen Endpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall) konnte keine signifikante Assoziation zur Schwere der Parodontitis festgestellt werden (Kreuztabellen [χ^2 -Test/Fisher-Test]; Kaplan-Meier-Analyse [Log-Rank-Test]). In der multivariablen Überlebenszeitanalyse (Cox-Regression) konnte unter Adjustierung weiterer Kovariablen eine schwere Parodontitis nicht als signifikanter Risikofaktor für die Inzidenz des kEPs festgestellt werden ($HR = 1,176$; $p = 0,372$). Es wurden jedoch ein erhöhtes Alter, ein erhöhter Capsel-reaktives Protein (CRP)-Serumspiegel und insbesondere ein Diabetes mellitus als Prognosemarker für den kEP identifiziert. Zusammenfassend stellte sich heraus, dass die Schwere der Parodontitis innerhalb eines dreijährigen Follow-ups keinen signifikanten Einfluss auf den kEP hatte und folglich keinen Risikofaktor für erneute kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.

Benten, Ann-Christin: Parodontitis und Dreijahresinzidenz von kardiovaskulären Folgeereignissen unter stationären Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2025

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung	1
1.2 Parodontitis	2
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese	2
1.2.2 Risikofaktoren.....	3
1.2.3 Epidemiologie.....	3
1.3 Atherosklerose.....	4
1.3.1 Ätiologie und Pathogenese	4
1.3.2 Risikofaktoren.....	5
1.3.3 Epidemiologie	5
1.4 Wechselwirkung zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen.....	6
1.4.1 Assoziationsstudien.....	6
1.4.2 Biologische Plausibilität für den Zusammenhang Parodontitis – Atherosklerose ..	7
1.4.3 Einfluss einer Parodontitistherapie auf das kardiovaskuläre System	8
2 Zielstellung.....	9
3 Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Material	12
3.2.1 Patienteninformationsblatt und Einverständniserklärung	12
3.2.2 Aufnahmebogen.....	12
3.2.3 Messinstrumente	13
3.3 Methoden	13
3.3.1 Auswahl der Patienten	13
3.3.2 Anamnese.....	14
3.3.3 Zahnmedizinisch klinische Untersuchung	15
3.3.4 Medizinisch klinische Untersuchung	19
3.3.5 Das erste Follow-up.....	21
3.3.6 Das zweite Follow-up	22
3.4 Statistik	23
4 Ergebnisse.....	24
4.1 Demografie des Patientenkollektivs.....	24
4.2 Auswertung des 3-Jahres-Follow-ups.....	28

4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
5	Diskussion	40
5.1	Methodendiskussion	40
5.1.1	Diskussion des Studiendesigns.....	40
5.1.2	Diskussion der Untersuchungsmethoden	42
5.2	Ergebnisdiskussion.....	44
5.2.1	Diskussion der Patientendemografie in Bezug auf die parodontale Diagnose.....	44
5.2.2	Diskussion des 3-Jahres-Follow-ups	49
6	Literaturverzeichnis	55
7	Thesen	64

Eidesstattliche Erklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	American Academy of Periodontology
ANRIL	Antisense noncoding RNA in the INK4 locus
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BMI	Body-Mass-Index
BOP	Bleeding on Probing (Blutung nach Sondierung)
<i>C. gingivalis</i>	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>
<i>C. ochracea</i>	<i>Capnocytophaga ochracea</i>
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>C. sputigena</i>	<i>Capnocytophaga sputigena</i>
CAL	Clinical attachment loss (klinischer Attachmentverlust)
CDC	Center for Disease Control
CRP	Capsel-reaktives Protein
DMF/T	Decayed, Missing, Filled Teeth
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
<i>E. corrodens</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>E. nodatum</i>	<i>Eubacterium nodatum</i>
EP	Endpunkt
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
HDL	High Density Lipoproteine
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
kEP	kombinierter Endpunkt
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall

LDL	Low Density Lipoproteine
LPS	Lipopolysaccharid
m	männlich
MD	Median
MI	Myokardinfarkt
MMP	Matrix-Metalloprotease
MW	Mittelwert
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
OR	Odds Ratio
p-Wert	Signifikanz
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. micra</i>	<i>Parvimonas micra</i>
PA	Parodontitis
PAF	Platelet-activating factor
PCI	Perkutane koronare Intervention
PDGF	Platelet-derived growth factor
PI	Plaqueindex
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand
Ref.	laborinterne Referenzwerte
REZ	Rezession
s.	siehe
SA	Schlaganfall
ST	Sondierungstiefe
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TNF- α

vs.

WHO

Tumornekrosefaktor

versus, "im Gegensatz zu"

World Health Organization

**Meinem Ehemann Sebastian sowie
meinen Kindern Fritz und Alfred gewidmet**

1 Einleitung

1.1 Einführung

Sowohl Parodontitis als auch Atherosklerose sind inflammatorische und multifaktoriell bedingte Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung (Hoffmann et al., 2016; Bestehorn und Stolpe, 2022). Primär ursächlich für die Entstehung einer Parodontitis ist die Besiedelung von parodontopathogenen Bakterien, welche sich in Biofilmen an der subgingivalen Zahnoberfläche organisieren (Kilian et al., 2016). Neben der bakteriellen Besiedelung ist die Empfänglichkeit des Wirts ein entscheidender Faktor, weshalb Parodontitis als opportunistische Infektion gilt (Bamashmous et al., 2021; Kinane et al., 2017). Im Rahmen einer unangemessenen inflammatorischen Wirtsantwort kommt es über die Erregerabwehr hinaus zu einem wirtsvermittelten Abbau des Parodonts (Meyle und Chapple, 2015). Die Destruktion der parodontalen Strukturen kann zu Zahnlockerungen und letztlich bis zum Zahnverlust führen (Papapanou et al., 2018). Neben der Besiedelung mit parodontopathogenen Bakterien existieren noch weitere Risikofaktoren, bei denen man zwischen beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren (z. B. genetischen) Risikofaktoren unterscheidet (Chapple et al., 2017). Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine komplexe, chronisch-inflammatorische Erkrankung der arteriellen Gefäßwände (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003). Sie entwickelt sich durch eine endotheliale Dysfunktion, wodurch sich die Gefäßpermeabilität erhöht und Low Density Lipoproteine (LDL) in subendotheliale Kompartimente einwandern können. Die darauffolgende entzündliche Reaktion führt zur Entstehung lipidreicher Ablagerungen in der Gefäßwand (atherosklerotische Plaques); diese stellen die Basis für thrombotische Geschehen dar. Manifestiert sich eine Atherosklerose in einem Herzkranzgefäß, so wird dies als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet. Die komplexe Atheropathogenese wird durch viele Risikofaktoren beeinflusst (Dawber et al., 1951; Arnett et al., 2019); eine Vielzahl dieser Risikofaktoren hat die Atherosklerose dabei mit der Parodontitis gemeinsam.

Schon seit einigen Jahren wird eine Assoziation der beiden inflammatorischen Erkrankungen Parodontitis und Atherosklerose diskutiert und ist Gegenstand vieler klinischer Studien; einige Studien konnten dabei Zusammenhänge zwischen Parodontitis und der Inzidenz atherosklerotischer Erkrankungen nachweisen (Mattila et al., 1989; Jepsen et al., 2011; Dietrich et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen Parodontitis und erneuten kardiovaskulären Ereignissen bei KHK-Patienten wurde bislang allerdings nur wenig untersucht. Drei Studien konnten bisher eine Assoziation zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Folgeereignissen aufzeigen (Dorn et al., 2010; Renvert et al., 2010; Ferrannini et al., 2021). Die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die bereits an einer KHK leiden, ist eine zentrale

Aufgabe der kardialen Rehabilitation. Bisher wurden die Parodontitisdiagnostik und -therapie in Deutschland noch nicht als Bestandteil der kardialen Rehabilitation aufgenommen. Im Rahmen dieser Studie wurde daher als primäres Studienziel in einem prospektiven Ansatz untersucht, ob eine Parodontitis mit dem erneuten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei stationären Patienten mit nachgewiesener KHK assoziiert ist. Als Endpunkte des 3-Jahres-Follow-ups galten ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA) sowie der Tod durch Schlaganfall oder ein kardialer Tod. Sollte sich eine Assoziation zwischen Parodontitis und der Inzidenz eines kardiovaskulären Folgeereignisses zeigen, könnte dies die Basis für nachfolgende Interventionsstudien bilden, bei denen der Einfluss einer frühzeitig einsetzenden Diagnostik und einer konsequenten Parodontitistherapie auf das klinische Outcome bei Patienten mit einer KHK untersucht werden könnte.

1.2 Parodontitis

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Parodontitis ist eine bakteriell bedingte Entzündung des Zahnhalteapparats (Parodont). Die in einem bakteriellen Biofilm organisierten parodontopathogenen Bakterien werden als primäre Ursache für die Entwicklung einer Parodontitis angesehen (Kilian et al., 2016). Die Bakterien setzen Virulenzfaktoren wie Lipopolysaccharide (LPS) frei, die eine lokale Entzündungsreaktion in der Gingiva induzieren. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt zur Rekrutierung neutrophiler Granulozyten und Makrophagen, die proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) freisetzen. Diese fördern die Expression von Matrix-Metalloproteininasen (MMPs), welche den Abbau der extrazellulären Matrix und des Kollagens im parodontalen Gewebe bewirken (Hannas et al., 2007). Gleichzeitig fördern die Zytokine die Sekretion von RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand). RANKL bindet an seinen Rezeptor RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) auf Osteoklasten-Vorläuferzellen und induziert deren Differenzierung zu reifen Osteoklasten, was zu einer Resorption des Alveolarknochens führt (Cochran, 2008). Das Ausmaß und der Verlauf der Erkrankung werden somit wesentlich von der Entzündungsantwort des Wirts auf die mikrobielle Exposition bestimmt. Die unangemessene Immunantwort kann unbehandelt zu einem wirtsvermittelten Abbau des Parodons bis hin zum Zahnverlust führen.

Die virulentesten parodontopathogenen Bakterien wurden in Komplexe eingeteilt (Socransky et al., 1998): Charakteristisch für die frühe Kolonisationsphase sind grampositive Bakterien, dazu zählen Actinomyceten (blauer Komplex) und orale Streptokokken (gelber Komplex) sowie Veillonellen (violetter Komplex). Ihr Stoffwechsel fördert eine Immunreaktion, durch welche das Saumepithel auflockert und ein sauerstoffarmes Milieu entsteht. Dies begünstigt einen

Bakterienshift: Es treten zunehmend gramnegative anaerobe Bakterien in den Vordergrund, da sie hier ihre idealen Lebensbedingungen finden. Die mäßig bis stark pathogenen Bakterien des orangenen Komplexes vermitteln zwischen den ersten Besiedlern und den Keimen des roten Komplexes. Die obligat anaeroben und stark pathogenen Bakterien des roten Komplexes siedeln sich im letzten Schritt der Kolonisierung an und gelten als Leitkeime der Parodontitis (Genco et al., 1996). Ihre Pathogenität ist auf komplement- sowie immunglobulinabbauende Toxine und Proteasen zurückzuführen (Greenstein und Lamster, 1997). Von dem blauen und gelben Komplex ausgehend kann sich über den grünen Komplex Aggregatibacter actinomycetemcomitans (*A. actinomycetemcomitans*) etablieren (Socransky et al., 1998). In der Klassifikation der American Academy of Periodontology (AAP) von 1999 galt *A. actinomycetemcomitans* als Leitkeim der aggressiven Parodontitis (Slots et al., 1980; Armitage, 1999). Diese Einteilung wurde 2017 jedoch durch eine stadien- und gradbasierte Parodontitisklassifikation abgelöst (Papapanou et al., 2018).

1.2.2 Risikofaktoren

Neben der bakteriellen Besiedelung beeinflussen diverse Faktoren die Pathogenese der Parodontitis (Page und Kornman, 1997; Chapple et al., 2017). Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht und ein höheres Alter (Shiau und Reynolds, 2010; Hajishengallis, 2014). Zudem spielt die genetische Veranlagung eine Rolle: Bis zu einem Drittel ist die Parodontitismanifestation erblich (Nibali et al., 2019). Genetische Polymorphismen in Genen für proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 und IL-6 können die Pathogenese beeinflussen (Kornman et al., 1997; Yoshie et al., 2007). Ein bedeutender, aber nur bedingt beeinflussbarer Faktor ist ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, der bspw. durch Immunstörungen, Mikroangiopathien und veränderten Kollagenstoffwechsel die Parodontitis fördert (Albandar, 2002; Genco und Borgnakke, 2013). Weitere systemische Erkrankungen wie Osteoporose oder AIDS sowie hormonelle Veränderungen, wie in der Schwangerschaft, können ebenfalls eine Parodontitis begünstigen (Vittek et al., 1982; Mariotti, 2005). Tabakkonsum stellt den bedeutendsten beeinflussbaren Risikofaktor für Parodontitis dar; eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde mehrfach nachgewiesen (Palmer et al., 2005; Nociti et al., 2015). Neben dem Tabakkonsum kann auch die Ernährung das Parodontitisrisiko beeinflussen: Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin C und Omega-3-Fettsäuren ist mit einer geringeren Parodontitis-prävalenz assoziiert (Iwasaki et al., 2010; van der Velden et al., 2011).

1.2.3 Epidemiologie

Parodontitis gehört zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Die Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V) zeigte, dass 2014 etwa jeder zweite jüngere Erwachsene (35

bis 44 Jahre) an Parodontitis litt (Hoffmann et al., 2016). In der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen waren ca. 65 % betroffen, während bei den 75- bis 100-Jährigen 90 % der Untersuchten eine moderate oder schwere Parodontitis aufwiesen. Im Vergleich zu früheren Mundgesundheitsstudien zeigte sich insgesamt ein deutlicher Rückgang der Parodontitisprävalenz in der Bevölkerung. Die demografische Entwicklung führt Prognosen zufolge jedoch zu einer steigenden Erkrankungslast und einem höheren Behandlungsbedarf, da die Lebenserwartung steigt und weniger Patienten zahnlos sind. Auch global stellt Parodontitis ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar: Schätzungen zufolge betrifft die schwere Form der Erkrankung 11,2 % der Weltbevölkerung, womit sie zu den sechs häufigsten Krankheiten des Menschen zählt (Kassebaum et al., 2014).

1.3 Atherosklerose

1.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Bei der Erkrankung Atherosklerose handelt es sich um einen chronisch inflammatorischen, dynamischen Krankheitsprozess in arteriellen Gefäßwänden (Ross, 1999). Die Atheropathogenese ist ein komplexes Zusammenspiel aus Lipidanreicherung, endothelialer Dysfunktion und entzündlich-proliferativen Prozessen in der Tunica intima (Sakakura et al., 2013). Trotz zahlreicher Untersuchungen ist die exakte Pathogenese nicht vollständig geklärt. Zur Erklärung wurden in der Vergangenheit viele Hypothesen aufgestellt, die „Response to injury“-Theorie stellt dabei die zurzeit favorisierte Auffassung dar. Sie wurde bereits in den 1970er Jahren von dem amerikanischen Pathologen Russell Ross und dessen Kollegen aufgestellt (Ross et al., 1977). Dieser Theorie zufolge führt eine Schädigung der Endothelzellen, beispielsweise durch Hypertonie, zu einer endothelialen Dysfunktion und damit zu einer erhöhten Durchlässigkeit für LDL. Dies gelangt in die subendothiale Matrix, wo es durch reaktive Sauerstoffspezies oxidiert wird und eine Entzündungsreaktion auslöst. Immunzellen, insbesondere Monozyten, wandern in die Gefäßwand ein, differenzieren sich zu Makrophagen und nehmen oxidiertes LDL auf. Dabei entstehen Schaumzellen, die sich ansammeln und fatty streaks bilden – eine Vorstufe der Atherome (Lusis, 2000). Die Schaumzellen sezernieren Wachstumsfaktoren wie platelet-derived growth factor (PDGF) und platelet-activating factor (PAF), welche die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in die Tunica intima fördern (Chen et al., 2012). Diese Muskelzellen synthetisieren extrazelluläre Matrix, die unter anderem elastische Fasern und Kollagen enthält, wodurch die Plaquebildung voranschreitet (Libby et al., 2011). Im späteren Verlauf sterben Schaumzellen ab und setzen Lipide frei, wodurch ein nekrotischer Lipidkern entsteht, welcher von einer fibrösen Kappe überdeckt ist (Hajjar und Gotto, 2013). Diese besitzt eine wichtige Barrierefunktion, da sie den hochthrombogenen Kern von dem Blutstrom abgrenzt (Russell,

1999). Reißt diese instabile Kappe, besteht die Gefahr der Thrombusbildung, was schwere Folgen wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall auslösen kann.

1.3.2 Risikofaktoren

Eine Vielzahl von beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren können das Risiko für eine Atherosklerosebildung steigern. Die 1948 in einer Kleinstadt in den Vereinigten Staaten begonnene Framingham Heart Study konnte erstmalig Risikofaktoren der Atherosklerose nachweisen; dazu gehörten: LDL-Überschuss, High Density Lipoproteine (HDL)-Mangel, Hyperlipoproteinämie, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, Rauchen, psychosoziale Faktoren, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie (Dawber et al., 1951). Einige dieser Risikofaktoren wie etwa Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel sowie ungesunde Ernährung sind beeinflussbar (Hense, 2003). Weitere, nur schwer beeinflussbare Risikofaktoren sind die sozioökonomische Situation sowie der psychosoziale Status (Frohlich und Al-Sarraf, 2013). Zu den nichtbeeinflussbaren Risikofaktoren einer Atherosklerose zählen neben dem Lebensalter auch das Geschlecht und die familiäre Disposition (Arnett et al., 2019). Der genetische Einfluss auf die Entwicklung einer KHK wird auf mehr als 50% geschätzt (Roberts, 2008); in genomweiten Assoziationsstudien konnten bereits über 50 Genpolymorphismen identifiziert werden, welche die Atherogenese modulieren (Holdt und Teupser, 2015).

1.3.3 Epidemiologie

Die Atherosklerose ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und ist ursächlich für eine Vielzahl kardiovaskulärer Folgeerkrankungen (Baldus et al., 2023). Manifestiert sie sich in den Koronararterien, spricht man von einer KHK, deren Leitsymptom die Angina pectoris ist (Fischer-Rasokat et al., 2018). Im Jahr 2021 verstarben laut des 34. Deutschen Herzberichts 121.172 Patienten an einer KHK; verglichen mit dem Jahr 2000 (167.681 KHK-Verstorbene) ist zwar ein deutlicher Rückgang der KHK-Sterblichkeit in Deutschland zu verzeichnen, dennoch bleibt die KHK die häufigste Todesursache in Deutschland (Bestehorn und Stolpe, 2022). Eine schwerwiegende Komplikation der KHK ist der Myokardinfarkt, bei dem es zum regionalen Untergang von Herzmuskelgewebe durch eine anhaltende lokale Durchblutungsstörung kommt (Hamm et al., 2018). Im Jahr 2021 starben 45.181 Personen in Deutschland an einem akuten Myokardinfarkt, dies entspricht etwa 4,4 % aller Todesfälle des Jahres 2021 (Bestehorn und Stolpe, 2022). Des Weiteren kann auch ein Schlaganfall als Folge einer Atherosklerose auftreten. Er ist gekennzeichnet durch ein plötzlich auftretendes, neurologisches Defizit – bedingt durch eine Durchblutungsstörung des Gehirns (Kraft, 2018). Jährlich erleiden rund 270.000 Menschen in Deutschland einen ersten oder wiederholten Schlaganfall (Ringleb et al., 2021). Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall innerhalb von fünf Jahren nach dem ersten Ereignis liegt bei 19,5 %

(Stahmeyer et al., 2019). Im Jahr 2017 war der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache weltweit (Krishnamurthi et al., 2020). Die hohen Fallzahlen machen die Notwendigkeit intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen deutlich, um wirksame Präventionsstrategien gegen Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen zu entwickeln.

1.4 Wechselwirkung zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen

1.4.1 Assoziationsstudien

Die Assoziationen zwischen Parodontitis und Atherosklerose (einschließlich ihrer Folgeerkrankungen) wurden in den vergangenen Jahren vielfach untersucht. Bereits 1989 zeigte eine Fall-Kontroll-Studie von Mattila et al., dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen schlechteren Dentalindex hatten als die gesunde Kontrollgruppe (Mattila et al., 1989). Eine Kohortenstudie von DeStefano et al. ergab ein um 25 % erhöhtes KHK-Risiko für Parodontitispatienten gegenüber den oral gesunden Probanden (DeStefano et al., 1993). Die „Atherosclerosis Risk in Communities“(ARIC)-Studie mit 6.736 Teilnehmern zeigte ein mehr als doppelt so hohes Schlaganfallrisiko für Parodontitispatienten im Vergleich zu parodontal gesunden Personen (Sen et al., 2018). Eine schottische Studie mit 11.869 Probanden belegte zudem, dass eine schlechte Mundhygiene mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden ist (de Oliveira et al., 2010). Die Nagahama-Studie wies außerdem einen linearen Zusammenhang zwischen entzündlich bedingtem Zahnverlust und arterieller Steifigkeit nach (Asai et al., 2015). Des Weiteren wurde in einigen Studien bereits eine Assoziation zwischen dem Vorkommen parodontopathogener Mikroorganismen und kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt (Renvert et al., 2006; Leishman et al., 2010).

Der Zusammenhang zwischen Parodontitis und erneuten kardiovaskulären Ereignissen wurde bislang nur wenig untersucht; in drei Studien konnte allerdings bereits eine Assoziation gezeigt werden: Eine Studie von Dorn et al. ergab, dass Nichtraucher mit schwerer Parodontitis innerhalb einer Follow-up-Zeit von knapp drei Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Folgeereignisse hatten (Dorn et al., 2010). Eine schwedische Fall-Kontroll-Studie (Patienten mit akutem Koronarsyndrom vs. gesunde Patienten) von Renvert et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Risiko für ein erneutes akutes Koronarsyndrom (Renvert et al., 2010). Nach einer Follow-up-Zeit von 3 Jahren wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für ein erneutes akutes Koronarsyndrom bei Parodontitispatienten festgestellt. Eine weitere schwedische Fall-Kontroll-Studie (Patienten mit Myokardinfarkt vs. gesunde Patienten) untersuchte den Einfluss von Parodontitis auf kardiovaskuläre Ereignisse (Ferrannini et al., 2021): Nach 6,2 Jahren Follow-up zeigte sich, dass Parodontitispatienten ein um 49 % erhöhtes Risiko hatten, den Endpunkt zu erreichen, wobei

das Risiko mit zunehmender Schwere der Parodontitis anstieg. Der Zusammenhang war besonders ausgeprägt bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt. Der Endpunkt dieser Studie umfasste: Myokardinfarkt, Schlaganfall, schwere Herzinsuffizienz sowie Gesamt mortalität. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kommt man insgesamt zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Atherosklerose besteht (Jepsen et al., 2011). Es lässt sich außerdem vermuten, dass parodontale Infektionen einen unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose und ihre klinischen Folgeerkrankungen darstellen.

1.4.2 Biologische Plausibilität für den Zusammenhang Parodontitis – Atherosklerose

Sowohl bei der Parodontitis als auch bei der Atherosklerose handelt es sich um multifaktorielle, inflammatorische Erkrankungen. Aufgrund dieser Faktorengesetzmäßigkeit ist von einem äußerst komplexen Wechselwirkungsgeschehen auszugehen, welches sich nicht auf einen biologischen Mechanismus beschränkt. Als primäre Ursache für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen wird schon seit längerer Zeit eine Bakterämie parodontopathogener Keime bzw. deren Toxine diskutiert (Iwai, 2009). Bakterämien können durch mechanische Manipulationen in der Mundhöhle verursacht werden, etwa im Zuge einer Parodontitistherapie (Balejo et al., 2017), bei der häuslichen Zahnpflege (Schlein et al., 1991) oder bei zahnärztlichen Eingriffen wie Zahnxtraktionen (Otten et al., 1987). Bakterielle Endotoxine parodontopathogener Keime gelangen in den Blutkreislauf; die DNA (Deoxyribonucleic acid [Desoxyribonukleinsäure]) dieser Bakterien wurde bereits in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen (Haraszthy et al., 2000; Fiehn et al., 2005). Ohki und Mitarbeiter konnten in den Thromben von Patienten mit akutem Myokardinfarkt drei Spezies parodontaler Bakterien nachweisen (Ohki et al., 2012): *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) und *Treponema denticola* (*T. denticola*). Unklar bleibt jedoch, ob die Bakterien in der atherosklerotischen Plaque die Atheropathogenese aktiv fördern oder ob das Vorhandensein dieser Bakterien in keinem kausalen Zusammenhang mit der Entstehung und/oder der Progression der Atherosklerose steht. Jedoch konnten bereits in-vitro-Untersuchungen einen Effekt der parodontopathogenen Bakterien auf die Atheropathogenese belegen: Es wurde nachgewiesen, dass *P. gingivalis* die Schaumzellenbildung aus Makrophagen fördert, indem es die Monozytenmigration steigert und die LDL-Aufnahme in Makrophagen erhöht (Giacona et al., 2004). Zudem konnte in einer weiteren in-vitro-Studie gezeigt werden, dass *P. gingivalis* aktiv in das Aortaendothel eindringen und dort persistieren kann (Deshpande et al., 1998). Dies könnte eine endothiale Dysfunktion begünstigen und damit zur Entwicklung einer Atherosklerose führen. Darüber hinaus können parodontopathogene Bakterien auch auf die Thrombozytenfunktion wirken, indem sie deren Aggregation fördern und somit die Hämostase beeinflussen. Dies wiederum kann zur

Atheropathogenese beitragen und zur Bildung von Thromben führen (Kerrigan, 2015). Da eine schwere Parodontitis eine komplexe chronische Entzündungskrankheit darstellt, ist diese nicht nur lokal erkennbar, sondern auch systemisch messbar: Bei betroffenen Patienten finden sich erhöhte proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF- α , IL-6) und Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP) im peripheren Blut (Kurtis et al., 2005; Paraskevas et al., 2008). Dies erhöht für die Patienten wiederum das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung (Ridker et al., 2000; Danesh et al., 2008). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass CRP einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK darstellt (Ridker et al., 1998). Die Assoziation zwischen Parodontitis und Atherosklerose könnte auch über Autoimmunreaktionen erklärt werden: Antikörper, welche eigentlich bakterielle LPS angreifen, können mit körpereigenen, endothelialen Komponenten kreuzreagieren und fördern auf diese Weise das atherosklerotische Geschehen (Jeftha und Holmes, 2013). Schließlich ergibt sich auch aus gemeinsamen Risikofaktoren (genetische, nicht beeinflussbare sowie beeinflussbare Faktoren) eine Schnittstelle beider Erkrankungen: Zu den gemeinsamen Risikofaktoren zählen bspw. Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Stress und Alter. Auch genetische Faktoren sind von Bedeutung: Schaefer et al. konnten das ANRIL-Gen als gemeinsamen genetischen Risikofaktor für Parodontitis und Atherosklerose identifizieren (Schaefer et al., 2009).

1.4.3 Einfluss einer Parodontitistherapie auf das kardiovaskuläre System

Studien zeigen, dass eine systematische Parodontitistherapie positive Auswirkungen auf das Gefäßsystem hat. Tonetti et al. konnten einen messbaren Einfluss der systemischen Parodontitistherapie auf bereits eingetretene Gefäßveränderungen nachweisen (Tonetti et al., 2007): Sowohl 60 Tage als auch 180 Tage nach erfolgter Parodontitistherapie zeigte sich ein positiver Effekt auf die Gefäßdilatation sowie eine verringerte Anzahl an Granulozyten und an E-Selektin. Eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitistherapie an bereits geschädigten Gefäßen zu einer Reduktion der Intima-media-Dicke führte (Kapellas et al., 2014). Auch auf systemische Entzündungsmarker wirkt sich eine Parodontitistherapie positiv aus: Nach einer Behandlung der Parodontitis konnte die Expression von CRP und TNF- α deutlich gesenkt werden (Koppolu et al., 2013). Somit lässt sich die positive Wirkung einer systematischen Parodontitistherapie auf das Gefäßsystem erkennen. Eine Parodontitistherapie könnte daher möglicherweise auch für die Prävention von kardiovaskulären Folgeerkrankungen von großer Bedeutung sein.

2 Zielstellung

Bereits seit einigen Jahren wird intensiv untersucht, ob die Parodontitis einen Risikofaktor für die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen wie KHK und Schlaganfall darstellt. Es existieren inzwischen viele klinische Studien, die einige Zusammenhänge der beiden Erkrankungen nachweisen konnten (Mattila et al., 1989; Jepsen et al., 2011; Dietrich et al., 2013). Bislang befassten sich jedoch nur wenige Studien mit dem Einfluss einer Parodontitis auf kardiovaskuläre Folgeereignisse bei Patienten, die bereits an einer KHK erkrankt waren (Renvert et al., 2010; Dorn et al., 2010; Ferrannini et al., 2021).

Hauptziel

Das Hauptziel dieser Arbeit war es daher, in einem prospektiven Ansatz zu untersuchen, ob innerhalb einer Follow-up-Zeit von drei Jahren bei stationären Patienten mit nachgewiesener KHK der Schweregrad einer Parodontitis einen Einfluss auf die Inzidenz kardiovaskulärer Folgeereignisse hat. Als Endpunkte wurden dabei die Ereignisse Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, Tod durch einen Schlaganfall sowie ein kardialer Tod definiert und als „kombinierter Endpunkt“ zusammengefasst.

Nebenziele

Als ein Nebenziel sollte in der vorliegenden Arbeit zusätzlich untersucht werden, inwiefern das Eintreten des kombinierten Endpunktes von verschiedenen Kovariablen beeinflusst wird. Als Kovariablen mit möglichem Einfluss auf die Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse wurden dabei neben der schweren Parodontitis das Einschlusosalter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, der Raucherstatus, eine Dyslipoproteinämie, der Serumwert an CRP, ein Diabetes mellitus, die Anzahl nachgewiesener verschiedener Parodontitiskeime, der BOP (Bleeding on Probing) sowie die Anzahl an fehlenden Zähnen (die Weisheitszähne ausgeschlossen) gewählt. Des Weiteren war es ein Ziel der Arbeit, den Einfluss der zu Studienbeginn erhobenen demografischen Variablen auf die Parodontitisdiagnose zu analysieren.

Sollte sich eine Assoziation zwischen einer schweren Parodontitis und der Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse bei KHK-Patienten zeigen, könnte dies die Grundlage dafür sein, in Interventionsstudien zu prüfen, ob ein parodontales Screening und bei Bedarf eine Parodontitistherapie die Häufigkeit solcher Ereignisse tatsächlich senken können (sekundäre Prävention).

Hypothesen

Hypothese 1: Wir nehmen an, dass KHK-Patienten mit einer schweren Form der Parodontitis innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren signifikant häufiger den kombinierten Endpunkt erreichen als KHK-Patienten mit einer milden/keiner Parodontitis.

Hypothese 2: Auch bei separater Betrachtung der einzelnen Endpunkttereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall) dürfte eine positive Assoziation zwischen schwerer Parodontitis und den einzelnen Endpunkttereignissen festzustellen sein.

Hypothese 3: Vermutlich beeinflussen diverse Risikofaktoren, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus und Tabakkonsum, die Inzidenz des kombinierten Endpunktes bei KHK-Patienten im Follow-up-Zeitraum.

Hypothese 4: In Abhängigkeit von der Parodontitisdiagnose zeigen sich bei den Patienten voraussichtlich auch Unterschiede sowohl bei den demografischen Parametern, den Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht, den Vorerkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus, den zahnärztlich-klinischen Parametern sowie bei Laborparametern wie dem CRP-Spiegel und Blutfettwerten. Wir vermuten auch Unterschiede im subgingivalen Keimspektrum in Abhängigkeit von der parodontalen Diagnose.

3 Material und Methoden

Die Grundlage für diese Arbeit bildete eine Untersuchung von 1002 stationären Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, die von Oktober 2009 bis Februar 2011 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin in Halle (Saale) durchgeführt wurde.

Ein erstes Follow-up wurde ein Jahr nach der Erstuntersuchung der Patienten erhoben und endete im April 2012. Ein erneutes Follow-up folgte drei Jahre nach der Erstuntersuchung im Zeitraum von November 2013 bis Januar 2015. Diese Arbeit befasst sich mit der Auswertung des zweiten Follow-ups.

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Substudie der Studie mit dem Titel „Parodontale Erkrankungen und ihre mikrobiologischen Erreger als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045070).

Die Studie war ein Projekt der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Direktor während des Studienzeitraums: Prof. Dr. med. K. Werdan) in Zusammenarbeit mit der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie (Direktor während des Studienzeitraums: Prof. Dr. med. dent. H.-G. Schaller). Die Studienaufsicht erfolgte dabei durch Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt (Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III Halle (Saale) und Paracelsus Harz-Klinik Bad-Suderode) sowie durch Herrn apl. Prof. Dr. med. dent. habil. S. Reichert (Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie Halle/Saale). Gefördert wurde die Studie von der Deutschen Stiftung für Herzforschung Frankfurt am Main (F/34/08). Im Rahmen der Fallzahlplanung durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik wurde eine Studienteilnehmeranzahl von 960 Personen ermittelt. Die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hat die Studie genehmigt (186/15.08.07/15.3).

Daraufhin wurde eine monozentrische, longitudinale Kohortenstudie durchgeführt, an der 1002 Patienten teilnahmen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte dabei durch Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt und seine Mitarbeiter an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III. Bei den teilnehmenden Patienten lag eine angiografisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit vor. Die Studie fand im Zeitraum von Oktober 2009 bis Januar 2015 statt.

Die Erstuntersuchung der Patienten wurde während eines stationären Aufenthalts im Universitätsklinikum Halle (Saale) durchgeführt. Während dieses Aufenthalts wurden die Patienten zumeist nach einer Herzkatheteruntersuchung zahnärztlich untersucht. Die Erhebung der klinisch-parodontalen Daten erfolgte dabei unter der Aufsicht von Herrn apl. Prof. Dr. med. dent. habil. S. Reichert durch die Doktoranden Frau Zahnärztin Andrea Lutze und Herrn Zahnarzt Tim Seifert im Rahmen folgender Parallelstudien: „Die Prävalenz von schwerer Parodontitis bei Patienten mit koronarer Herzkrankung und ihre prognostische Bedeutung für erneute kardiovaskuläre Folgeereignisse – eine Longitudinalstudie“ (A. Lutze) und „Ist der Nachweis parodontaler Markerkeime bei Patienten mit koronarer Herzkrankung ein Prädiktor für kardiovaskuläre Folgeereignisse?“ (T. Seifert).

Um die Daten für die beiden Follow-ups zu generieren, wurden Fragebögen erstellt. Diese wurden vor allem postalisch oder telefonisch beantwortet. Jeder Patient erhielt zur Pseudonymisierung eine zufällig vergebene Patientenidentifikationsnummer, diese befand sich auf allen Unterlagen der Studie (Befunde, Fragebögen, etc.).

3.2 Material

3.2.1 Patienteninformationsblatt und Einverständniserklärung

Die Patienten erhielten vor der Studienteilnahme ein Informationsblatt und wurden durch den Prüfarzt zusätzlich noch mündlich über den Studieninhalt, das Ziel der Studie, den Untersuchungsablauf, ihre Rechte sowie über mögliche Risiken aufgeklärt. Mit einer vom Patienten anschließend unterschriebenen Einverständniserklärung erfolgte die Aufnahme in die Studie.

3.2.2 Aufnahmebogen

Zu Beginn der Studie wurden in einem fünfseitigen Aufnahmebogen zunächst die Baseline-Daten erfasst und im weiteren Verlauf die relevanten klinischen Werte der Patienten auf den entsprechenden Seiten des Bogens eingetragen.

Die Baseline-Daten waren dabei auf der ersten Seite zu finden, diese beinhalteten allgemeine Daten des Patienten wie Name, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer sowie die Anschrift des Hausarztes und Hauszahnnarztes. Ebenso wurden das Gewicht und die Körpergröße des Patienten, seine Krankengeschichte sowie relevante Risikofaktoren erhoben. Von besonders großer Bedeutung waren dabei vor allem die Angaben zum Tabakkonsum und zum Diabetes mellitus wie auch die Angaben über einen bereits erlittenen Schlaganfall oder Herzinfarkt, das Vorliegen einer Hypertonie oder einer Dyslipoproteinämie und Informationen zum Vorliegen

einer KHK in der Familienanamnese. Neben den anamnestischen Daten wurden auf der ersten Seite auch Ergebnisse kardiologischer Untersuchungen notiert.

Auf der zweiten Seite wurden die Daten der zahnmedizinischen Anamnese und der zahnärztlichen Untersuchung sowie aus den Daten berechnete Mittelwerte und Indizes eingetragen. Des Weiteren wurde die subgingivale Plaque der Patienten mikrobiologisch untersucht und die entsprechenden Werte hier dokumentiert.

Die dritte Seite des Aufnahmebogens erfasste den Aufnahmegrund, die Daten zur Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts, den Herzkatheterbefund und die Entlassungsmedikation.

Auf dem vierten Blatt wurden die Laborparameter vermerkt.

Die fünfte Seite diente der Aufnahme der Daten aus dem ersten Follow-up.

3.2.3 Messinstrumente

Der kariologische Befund wurde mit dem zahnmedizinischen Grundbesteck aufgenommen, es bestand aus einem Mundspiegel, einer zahnärztlichen Sonde und einer zahnärztlichen Pinzette. Für die Erhebung der parodontalen Indizes, der Sondierungstiefen und des Attachmentverlustes wurde eine druckkalibrierte Parodontalsonde mit einer Skalierung von 15 x 1mm verwendet (DB764R Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland). Die einwirkende Kraft lag mit dieser Sonde konstant bei 0,2 N. So konnte eine unterschiedliche Krafteinwirkung als Fehlerquelle minimiert werden. Der Furkationsbefall wurde mit einer Furkationssonde nach Nabers (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) gemessen. Die mikrobiologische Befundaufnahme erfolgte mit dem Probeentnahmeset micro-IDent®plus11 (Hain Lifescience, Nehren, Deutschland). Es wurde die bakterielle Besiedlung von 11 parodontalen Markerkeimen analysiert.

3.3 Methoden

3.3.1 Auswahl der Patienten

Eines der Einschlusskriterien für die Studie war eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit mit angiografisch nachgewiesener Stenose von $\geq 50\%$ mindestens einer dominanten Herzkrankarterie. Weiter wurden nur volljährige Patienten kaukasischer Herkunft mit mindestens noch vier Zähnen in die Studie aufgenommen.

Zu den Ausschlusskriterien zählte eine Parodontitisbehandlung in den letzten sechs Monaten, eine Antibiotikatherapie in den vergangenen drei Monaten und/oder bei Frauen eine Schwangerschaft. Zum Ausschluss aus der Studie führte außerdem die Einnahme von Medikamenten, die zu einer Gingivahyperplasie führen könnten, wie bspw. Nifedipin, Hydantoin

oder Cyclosporin A. Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, mit einer psychischen Erkrankung sowie bei vorliegender Alkohol- oder Drogensucht durften ebenfalls nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen.

3.3.2 Anamnese

Zu Beginn der Studie wurden mit Hilfe des erwähnten Aufnahmebogens zusammen mit dem Patienten zunächst die Baseline-Daten erhoben.

Neben dem Namen und der Anschrift des Patienten war auch die Angabe einer Telefonnummer äußerst wichtig, um im Rahmen der Follow-ups die Kontaktaufnahme zu ermöglichen.

Darüber hinaus wurden parodontale und kardiale Risikofaktoren wie der Body-Mass-Index, der Tabakkonsum, der Diabetes mellitus, eine Dyslipoproteinämie und die arterielle Hypertonie erfasst.

Mit Hilfe des Körpergewichts und der Körpergröße des Patienten wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Der BMI wird als Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichtes eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße verwendet und wurde folgendermaßen berechnet:

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

Als Normalgewicht galt dabei ein Wert zwischen 18,5 und 24,9 kg/m², bei Werten ab 25 kg/m² lag ein Übergewicht vor, bei Werten über 30 kg/m² sprach man von Adipositas. Bei Werten unter 18,5 kg/m² war der Patient laut BMI untergewichtig.

Darüber hinaus wurden Patienten zu dem Risikofaktor Rauchen befragt. Als Raucher galt dabei jener, der aktuell mindestens eine Zigarette täglich rauchte.

Die Diagnose Diabetes mellitus wurde einerseits angenommen, wenn sie anamnestisch angegeben wurde, andererseits wurde diese auch bei Patienten gestellt, die bei der Krankenhausaufnahme unter diätetischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie standen. Zusätzlich wurde die Diagnose Diabetes mellitus bei Patienten mit einem Nüchternblutzucker von ≥ 7 mmol/l gestellt.

Von einer Dyslipoproteinämie wurde ausgegangen, wenn sie von dem Patienten angegeben wurde, die Patienten mit Lipidsenkern therapiert wurden oder ein Nüchterncholesterinwert von > 5,2 mmol/l oder ein LDL-Cholesterin-Wert > 3,9 mmol/l erhoben wurde.

Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn die Diagnose bereits vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt gestellt wurde, bei einer antihypertensiven Medikation oder bei einem Blutdruck > 140/90 mmHg.

Der allgemeinmedizinischen Anamnese folgte die Erhebung der zahnmedizinischen Anamnese. Dazu wurden die Patienten nach der Häufigkeit der Zahnpflege pro Tag sowie nach der Reinigung der Interdentalräume (mit Zahnseide oder Interdentalbürstchen) und der Häufigkeit der Zahnarztbesuche pro Jahr einschließlich der Gründe für diese Zahnarztbesuche (nur bei Beschwerden oder zur Kontrolle und bei Beschwerden) gefragt. Es wurde aufgenommen, ob bei den Patienten Zahnfleischbluten vorlag und ob bei ihnen bereits eine Parodontitis diagnostiziert und in der Vergangenheit therapiert wurde. Bei Zahnverlust wurde die Ursache für den Verlust erfragt (karies- und/oder parodontalbedingt). Weiterhin wurde erfragt, ob ein frühzeitiger Zahnverlust infolge von Zahnlockerung bei Verwandten ersten Grades vorlag.

3.3.3 Zahnmedizinisch klinische Untersuchung

Die zahnmedizinisch klinische Untersuchung erfolgte mit Hilfe eines Parodontalbogens. Die erhobenen Daten wurden während der Untersuchung zunächst notiert und zu einem späteren Zeitpunkt berechnet.

Zur Erhebung des DMF/T-Index wurden im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung zunächst die Anzahl fehlender Zähne (Weisheitszähne wurden nicht berücksichtigt), überkronten und gefüllter Zähne sowie die Anzahl kariöser Zähne erfasst.

DMF/T-Index

Der DMF/T nach Klein und Palmer (1938) ist ein klinischer Index, der sich weltweit zur Bestimmung des Kariesrisikos durchgesetzt hat und häufig für epidemiologische Zwecke verwendet wird. DMF steht dabei für die Anzahl kariöser (**D** = decayed), fehlender (**M** = missing) und gefüllter (**F** = filled) Zähne. Die Summe ergibt dabei die Anzahl nicht mehr naturgesunder Zähne, bei einem Index von 0 liegt dementsprechend ein kariesfreies Gebiss vor. Er bezieht sich im bleibenden Gebiss auf 28 Zähne (**T** = teeth).

Plaqueindex

Im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung wurde außerdem der Plaquebefall bei den Patienten beurteilt. Dazu wurde der Plaqueindex (PI) nach Silness und Löe (1964) angewendet, der Plaque im Bereich des Gingivarandes erfasst. Die Bewertung der Plaque wird ohne Anfärbung an allen 4 Zahnflächen (vestibulär mesial, vestibulär mittig, vestibulär distal, oral mittig) visuell und mit einer Sonde vorgenommen. Die Bewertungsgrade rangieren von Grad 0 bis Grad 3 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Bewertungsgrade der Plaque bei dem PI.

Grad	Bewertung
Grad 0	Keine Plaque zu entdecken durch Inspektion und Sondierung
Grad 1	Dünner Plaquefilm am Gingivarand, erkennbar nur durch Sondierung
Grad 2	Mäßiger Plaquebefall entlang dem Gingivarand, erkennbar mit bloßem Auge, füllt den Approximalraum nicht aus
Grad 3	Deutlich ausgeprägte Plaque entlang dem Gingivarand, die den Approximalraum ausfüllt

Die Formel zur Berechnung des Plaque-Indexes lautet:

$$PI = \frac{\text{Summe der Bewertungsgrade}}{\text{Anzahl der bewerteten Flächen}}$$

Der Plaqueindex kann bei einem Patienten zwischen Grad 0 und Grad 3 liegen. Er eignet sich, um den Mundhygienezustand objektiv zu beurteilen, Erfolg bzw. Misserfolg einer Mundhygieneinstruktion zu überprüfen und die Lokalisation und Menge der Plaques zu erheben.

BOP-Index

Neben dem Plaquebefall wurde der Parameter Blutung auf Sondierung (BOP) gemessen. Der BOP-Index nach Ainamo und Bay (1975) ist eine diagnostische Methode zur Beurteilung von Entzündungen des Zahnhalteapparats. Zur Erhebung des Indexes wurde mit der druckkalibrierten Parodontalsonde an vier Stellen (vestibulär mesial, vestibulär mittig, vestibulär distal, oral mittig) pro Zahn der Boden des Zahnfleischsulkus sondiert. Die Blutung wurde nach 20-30 Sekunden untersucht (bei Blutung: BOP positiv; keine Blutung: BOP negativ) und dokumentiert.

Nach vollständiger Untersuchung wurde der prozentuale Anteil an Blutungen errechnet, der Wert liegt zwischen 0 bis 100 %.

$$BOP \text{ in \%} = \frac{\text{Anzahl der blutenden Stellen} \times 100}{\text{Anzahl der bewerteten Flächen}}$$

Um das Ausmaß der Parodontitis zu erfassen, wurden während der zahnmedizinischen Untersuchung bei den Patienten außerdem noch die Furkationsbeteiligungen, Sondierungstiefen, Rezessionen und Attachmentverluste gemessen.

Furkationsbeteiligung

An allen mehrwurzeligen Zähnen wurde mit Hilfe der Furkationssonde nach Nabers gemessen, ob die Furkation in horizontaler Richtung sondierbar war. Anschließend wurde die Anzahl an Zähnen mit Furkationsbefall jedes Patienten notiert.

Sondierungstiefe

Bei der Sondierungstiefe (ST) wurde die Distanz marginale Gingiva bis apikaler Stopp der Sonde bei einer Sondierkraft von 0,2N nach Sechspunktmessung (vestibular: mesial, mittig und distal; oral: mesial, mittig und distal) bestimmt. Anschließend wurden von jedem Zahn nur die Maximalwerte verwendet, um den Mittelwert folgendermaßen zu berechnen:

$$ST_{\max} = \frac{\text{Summe der höchsten Sondierungstiefe pro Zahn}}{\text{Anzahl der Zähne}}$$

Damit die Ausdehnung einer Parodontitis im Gebiss genau dargestellt werden konnte, wurde außerdem der prozentuale Anteil der Zahnoberflächen mit Sondierungstiefen < 3 mm, 3 bis 5 mm und > 5 mm berechnet.

Rezession

Bei einer Rezession (REZ) handelt es sich um einen klinisch sichtbaren Rückgang der marginalen Gingiva, die Schmelz-Zement-Grenze dient dabei als Referenzpunkt.

Wie bei der Erhebung der Sondierungstiefen wurden auch die Rezessionen an sechs Stellen (vestibular: mesial, mittig und distal; oral: mesial, mittig und distal) jedes Zahnes gemessen und anschließend nur die Maximalwerte jedes Zahnes in die Mittelwertberechnung eingeschlossen.

$$REZ_{\max} = \frac{\text{Summe der höchsten REZ pro Zahn}}{\text{Anzahl der Zähne}}$$

Attachmentverlust

Der klinische Attachmentverlust (CAL = clinical attachment loss) ist das Maß für den gesamten parodontalen Gewebeverlust, also der Distanz zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem apikalen Stopp beim Sondieren. Er lässt sich errechnen, indem man die Sondierungstiefen und die Rezessionswerte der jeweiligen Messstellen jedes Zahnes addiert. Für die Berechnung des Mittelwertes wurden ebenfalls wieder die maximalen Werte jedes Zahnes verwendet.

$$CAL_{\max} = \frac{\text{Summe des höchsten CAL pro Zahn}}{\text{Anzahl der Zähne}}$$

Auch hier wurde der prozentuale Anteil der Zahnoberflächen mit CAL < 3 mm, CAL = 3 bis 5 mm und CAL > 5 mm ermittelt.

Parodontitisdiagnostik

Nach den Kriterien von Tonetti und Claffey (2005) wurde anschließend die sensitive und qualitative Parodontitisdiagnostik durchgeführt. Danach wurde eine Parodontitis beim Auftreten von approximalen Attachmentverlusten ≥ 3 mm an ≥ 2 nicht benachbarter Zähne definiert (sensitive Parodontitisdiagnose). Eine schwere Parodontitis lag bei einem approximalem Attachmentverlust von ≥ 5 mm an mindestens 30 % der Zähne vor (qualitative Parodontitisdiagnose).

Mikrobiologische Untersuchung

Nach der Erhebung der parodontalen Befunde wurde subgingivale Plaque zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen.

Die Aufnahme der Probe erfolgte mit Hilfe des Probeentnahmesets micro-IDent®plus11 als sogenannte Poolprobe. Das Probeentnahmeset enthielt vier sterile Papierspitzen, ein Transportröhrchen und ein Auftragsformular. Die Plaqueprobe wurde jeweils aus der tiefsten Zahnfleischtasche jedes Quadranten entnommen. War ein Patient in einem Quadranten zahnlos, wurden Proben aus zwei oder mehr der tiefsten Zahnfleischtaschen eines anderen Quadranten gewonnen, um alle vier Plaqueproben zu erhalten. Bevor die Probeentnahme durchgeführt wurde, erfolgte zunächst eine Entfernung der supragingivalen Plaque an den Testzähnen mit sterilen Küretten. Eine Kontamination der Papierspitzen für die Entnahme der Plaqueproben durch Speichel wurde durch relative Trockenlegung mit sterilen Watterrollen verhindert. Anschließend wurde die sterile Papierspitze bis zum Taschenfundus eingeführt und dort für 20 Sekunden belassen. Die erhobenen Proben wurden daraufhin in das dafür vorgesehene Transportröhrchen gegeben. Die vier Zähne, von denen die Proben gewonnen wurden, die entsprechenden Zahnoberflächen, sowie die Sondiertiefe und die Attachmentverluste an jeder Messstelle wurden notiert und dienten zur Berechnung des Mittelwerts STBakterien und CALBakterien von jedem Patienten. In das Auftragsformular wurden das Entnahmedatum, die Patientenidentifikationsnummer, das Geburtsdatum sowie das Geschlecht eingetragen. Das Formular wurde mit dem Transportröhrchen für den Zweck der Analyse zu der Firma Hain Lifescience (Nehren, Deutschland) gesendet.

Durch die DNA-Strip-Technologie erfolgte der semiquantitative Nachweis der folgenden elf parodontopathogenen Markerkeime vier verschiedener Komplexe:

- Aggregatibacter actinomycetemcomitans Komplex: A. actinomycetemcomitans
- Roter Komplex: P. gingivalis, Tannerella forsythia (T. forsythia), T. denticola

- Oranger Komplex: *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Parvimonas micra* (*P. micra*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Eubacterium nodatum* (*E. nodatum*)
- Grüner Komplex: *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Capnocytophaga species* mit *Capnocytophaga sputigena* (*C. sputigena*), *Capnocytophaga gingivalis* (*C. gingivalis*), *Capnocytophaga ochracea* (*C. ochracea*)

Das Testergebnis konnte nach etwa drei Tagen online abgerufen und in die Datenbank aufgenommen werden. Wir werteten ein Bakterium dann als nachgewiesen, wenn seine Konzentration an der von der Firma ausgewiesenen Nachweisgrenze lag. Diese lag für *A. actinomycetemcomitans* bei 10^3 genome equivalents und für alle anderen Bakterien bei 10^4 genome equivalents. Die von der Firma im Ergebnisprotokoll verfügbare semiquantitative Bestimmung der Keimkonzentration (erhöhte, stark erhöhte, sehr stark erhöhte Keimkonzentration) wurde bei der Auswertung der Studie nicht berücksichtigt.

3.3.4 Medizinisch klinische Untersuchung

Bei der medizinischen Untersuchung erfolgte die Blutabnahme im Rahmen der klinischen Routine durch zwei Medizinstudenten. Die Blutabnahme sollte möglichst zwei Stunden nach der ersten Nahrungsaufnahme des Tages erfolgen, um einen Vergleich zwischen den Werten der Nüchtern-Triglyceride mit den Triglyceriden zwei Stunden nach dem Frühstück zu ermöglichen. Den Patienten wurden dabei insgesamt etwa 15 ml Blut - verteilt auf sechs 2,5 ml Monovetten (drei Serum-Monovetten, drei EDTA [Ethylendiamintetraacetat]-Monovetten) - entnommen.

Das Zentrallabor der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Halle (Saale) erhielt eine EDTA- und eine Serum-Monovette zur Untersuchung der Triglyceride, des IL-6-Serumspiegels und des Differenzialblutbildes.

Weitere Laborwerte wurden aus der Patientenakte entnommen, diese stammten aus Nüchternblutentnahmen: International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), CRP, Harnstoff, Leukozyten, Kreatinin, Cholesterol, LDL, HDL, Nüchterntriglyceride, Hämoglobin, Thrombozyten.

Die weiteren vier Monovetten wurden für eine Parallelstudie unter der Leitung von Frau apl. Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. S. Schulz (Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie Halle/Saale) verwendet, bei der Genpolymorphismen analysiert wurden.

Neben den Laborwerten wurden noch weitere für die Studie relevante Informationen aus der Patientenakte und aus Arztbriefen entnommen:

- Vorerkrankungen, die im Vorfeld vom Patienten nicht angegeben oder gewusst wurden

- Informationen aus der Echokardiografie
- Informationen zum Vorhofflimmern bzw. -flattern (paroxysmal, persistent, permanent)
- Auskünfte zu Herzklappenoperationen
 - Klappenart: rekonstruiert, biologisch, technisch
 - Lokalisation: mitral, aortal
 - Implantationsjahr
- Informationen zum Krankenhausaufenthalt
 - Aufnahme- und Entlassungsdatum
 - Entlassungsmedikation
 - Aufnahmegrund:
 - stabile/instabile Angina pectoris
 - Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) oder ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)
 - dekomensierte Herzinsuffizienz
 - Vorhofflimmern oder andere Arrhythmien
 - Bypassoperation oder Herzschrittmacher-/Defibrillator-Implantation
 - elektive Aufnahme zur Herzkatheteruntersuchung
 - entgleiste Hypertonie
 - Klappenerkrankungen
 - Embolien
 - sonstige
- Ereignisse während des stationären Aufenthaltes:
 - kein Ereignis
 - TIA, Schlaganfall
 - Infarkt/Reinfarkt
 - nicht kardialer Tod
 - kardialer Tod
 - akutes Nierenversagen
 - erneute perkutane transluminale Coronarangioplastie (Re-PTCA)
- Daten aus dem Herzkatheterprotokoll
 - Anzahl erkrankter Gefäße mit Stenose > 50%
 - Anzahl und Art der Stents (Drug Eluting Stent, Bare Metal Stent, Ballondilatation)
 - behandeltes Gefäß

3.3.5 Das erste Follow-up

Bei dem ersten Follow-up (Parallelstudie Zahnärztin A. Lutze) wurden den Patienten 12 Monate nach der Erstuntersuchung ein Anschreiben und ein Fragebogen zugesendet. Bei Nichtbeantwortung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Von inzwischen verstorbenen Patienten wurden mit Hilfe von Gesundheitsämtern das Sterbedatum und die Todesursache in Erfahrung gebracht. Es konnten bei diesem Follow-up von zwei Patienten keine Daten erhoben werden.

Folgende Informationen sollten vom Patienten übermittelt werden:

- Auftreten eines Ereignisses während der 12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus:
 - kein Ereignis
 - erneuter stationärer Aufenthalt aufgrund von Herzbeschwerden
 - Infarkt/Reinfarkt
 - TIA/Schlaganfall
 - Tod nicht kardial
 - Tod kardial
 - Re-PTCA
 - Bypass-Operation
- Zahnmedizinische Informationen:
 - Parodontitistherapie während des letzten Jahres
 - Antibiotikaeinnahme während der PA-Therapie
 - Zahnxtraktionen
- Sonstiges:
 - aufgetretenes Blutungsereignis
 - Absetzen des Antikoagulans
 - Tabakkonsum
 - aktuelle Medikation

Für die vorliegende Arbeit, die sich mit der Auswertung des zweiten Follow-ups beschäftigt, waren einerseits die Informationen zu Ereignissen in den letzten 12 Monaten (Myokardinfarkt, TIA oder Schlaganfall) sowie andererseits die Erfassung verstorbener Patienten inklusive Todesursache und Sterbedatum bedeutend.

Die zu Beginn der Studie erhobenen Daten und die Ergebnisse des ersten Follow-ups standen der Autorin zu Beginn dieser wissenschaftlichen Arbeit am zweiten Follow-up in Form von Excel-Tabellen zur Verfügung.

3.3.6 Das zweite Follow-up

Das zweite Follow-up wurde drei Jahre (Mittelwert $152,9 \pm 49,5$ Wochen) nach der ersten Untersuchung erhoben. Dabei erfolgte die Befragung der Patienten zunächst telefonisch. Patienten, die auf diesem Wege nicht befragt werden konnten, wurden postalisch kontaktiert. In dem zugesendeten Anschreiben wurden die Patienten gebeten, den beiliegenden standardisierten Fragebogen zu beantworten und zurückzusenden. Wenn kein Fragebogen zurückerhalten wurde, wurden die Patienten erneut angeschrieben. Im Bedarfsfall wurden aktuelle Adressen über das zuständige Einwohnermeldeamt in Erfahrung gebracht. Patienten aus dem Raum Halle (Saale), die weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden konnten, wurden zum Teil direkt in ihrem Haushalt besucht und befragt.

Der Fragebogen des 3-Jahres-Follow-ups bestand dabei aus drei Fragen:

1. Ist seit der ersten Befragung (Datum wurde eingetragen) ein Herzinfarkt eingetreten?
Wenn ja, wann?
2. Ist seit der ersten Befragung (Datum wurde eingetragen) ein Schlaganfall eingetreten?
Wenn ja, wann?
3. Ist seit der ersten Befragung (Datum wurde eingetragen) eine TIA eingetreten? Wenn ja, wann?

Zu der dritten Frage wurde den Patienten zum Verständnis noch eine kurze Definition zur TIA gegeben. TIA wurde dabei beschrieben als Symptome eines Schlaganfalls wie halbseitige Lähmung, Sehstörungen, Sprachstörungen, die nicht länger als 24 Stunden anhielten.

Bei zwischenzeitlich verstorbenen Patienten wurde versucht die Todesursache, sowie das Sterbedatum mit Hilfe von zuständigen Gesundheitsämtern, durch die Hausärzte der Verstorbenen oder durch Angaben der Angehörigen zu ermitteln. Um mögliche Ereignisse vor dem Tod in Erfahrung zu bringen, wurden ebenfalls die Hausärzte kontaktiert und des Weiteren die Patientenakten im Universitätsklinikum Halle (Saale) auf mögliche Diagnosen seit der Erstuntersuchung zu den Ereignissen Myokardinfarkt und Schlaganfall/TIA geprüft.

Als kombinierter Endpunkt wurde für das zweite Follow-up ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine TIA, ein kardialer Tod oder ein Tod durch einen Schlaganfall definiert. Waren mehrere

Ereignisse bei einem Patienten aufgetreten, galt das Datum des zuerst aufgetretenen Ereignisses als Endpunkt.

Die gesamten ermittelten Daten des zweiten Follow-ups wurden in einer Windows Excel-Datenbank erfasst.

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS®-Software Version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Die grafische Darstellung wurde mit Windows Excel und SPSS® durchgeführt.

Zur Überprüfung der Normalverteilung von metrischen Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Dabei stellte sich heraus, dass die gesamten metrischen Werte nicht normal verteilt waren. Die bivariaten Mittelwertvergleiche wurden daraufhin mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erhoben. Die Daten wurden als Median mit einer Perzentile von (25/75) dargestellt. Der Vergleich von zwei kategorialen Variablen erfolgte durch Kreuztabellen mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test; bei einer erwarteten Zellhäufigkeit von ≤ 5 wurde der Test nach Fisher genutzt. Kaplan-Meier-Kurven dienten der Überlebenszeitanalyse; für den statistischen Vergleich der Überlebenszeiten wurde der Log-Rank-Test angewendet. Multivariable Analysen wurden mit der Cox-Regression zur Berechnung adjustierter Hazard Ratios (HR) durchgeführt.

Bei der statistischen Analyse wurden alle Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Demografie des Patientenkollektivs

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 1002 Patienten mit nachgewiesener KHK eingeschlossen. Im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung wurde bei 980 (97,8 %) dieser Patienten eine Parodontitis festgestellt, lediglich 22 (2,2 %) Patienten des Patientenkollektivs waren parodontal gesund. Unter den Patienten mit einer Parodontitis wurde bei 475 (47,4 %) eine schwere Form der Erkrankung diagnostiziert; bei 505 (50,4 %) Patienten lag eine milde Parodontitis vor. Die Patienten, bei denen keine Parodontitis vorlag, wurden aufgrund der statistisch irrelevanten Kohortengröße ($n = 22$) gemeinsam mit den Patienten, bei denen eine milde Parodontitisform erkannt wurde, der Gruppe „keine oder milde Parodontitis“ zugeordnet ($n = 527$; 52,6 %) (Abbildung 1).

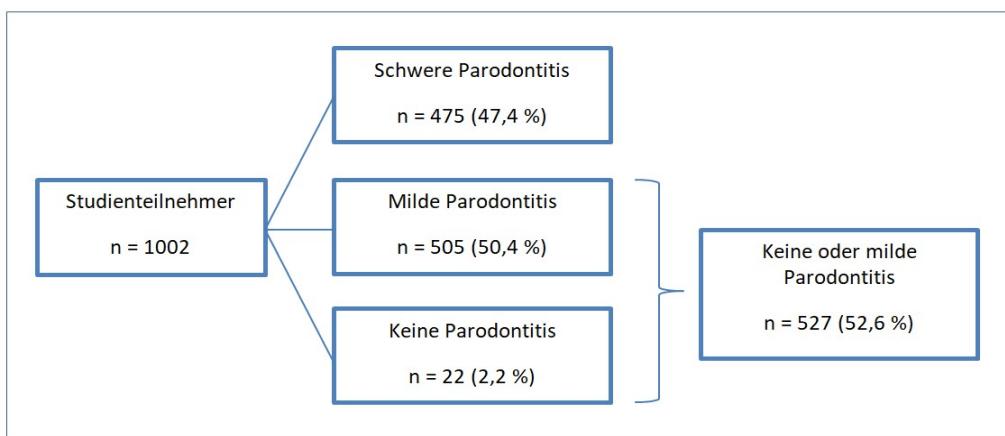


Abbildung 1: Parodontitisprävalenz bei der Basisuntersuchung.

Die Tabelle 2 stellt sowohl die demografischen und anamnestischen Daten als auch die Vorerkrankungen von Patienten mit schwerer und keiner/milder Parodontitis gegenüber.

Es zeigte sich, dass häufiger Personen des männlichen Geschlechts ($p = 0,004$) an einer schweren Parodontitis erkrankt waren. Des Weiteren waren in der Gruppe der Patienten mit schwerer Parodontitis gegenüber den Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis häufiger aktive Raucher ($p < 0,001$) enthalten. Die Medianwerte für das Alter und den BMI der Patienten unterschieden sich dagegen bei den beiden Patientengruppen nicht relevant voneinander. Unter den anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen war von den KHK-Patienten mit schwerer Parodontitis häufiger angegeben worden, an einem Diabetes mellitus ($p = 0,044$) erkrankt zu sein; eine Dyslipoproteinämie lag tendenziell häufiger bei Patienten mit keiner/milder Parodontitis ($p = 0,089$; keine Signifikanz). Sowohl Hypertonie als auch Rheumatoide Arthritis waren hingegen in beiden Patientengruppen ähnlich verteilt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Demografische und anamnestische Daten sowie Vorerkrankungen der Koronarpatienten.

	keine oder milde Parodontitis (n = 527)	schwere Parodontitis (n = 475)	p-Wert
<u><i>Demografische Parameter</i></u>			
Alter in Jahren (MD)	68,8 (59,4/75,0)	69,0 (60,3/74,9)	0.337*
Geschlecht, männlich (%)	70,2	78,1	0.004**
<u><i>Anamnestische Daten</i></u>			
Raucher (%)	8,3	15,8	< 0.001**
BMI, kg/m ² (MD)	28,1 (25,6/30,7)	28,1 (25,2/31,1)	0.915*
<u><i>Vorerkrankungen</i></u>			
Diabetes mellitus (%)	32,8	38,9	0,044**
Hypertonie (%)	88,6	86,7	0,316**
Dyslipoproteinämie (%)	61,3	56,0	0,089**
Rheumatoide Arthritis (%)	4,6	5,3	0,603**

p-Wert ≤ 0,05 = signifikant, MD = Median mit Perzentilen (25/75), BMI = Body-Mass-Index

* Mann-Whitney-U-Test, ** Pearson-Chi-Quadrat

In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Patienten mit schwerer und milder bzw. keiner Parodontitis aufgeführt.

Bei den Patienten mit schwerer Parodontitis zeigten sich unter den erhobenen Blutwerten die Serumspiegel von CRP (p = 0,004), IL-6 (p = 0,003) und Kreatinin (p = 0,038) statistisch relevant erhöht, während die weiteren Blutparameter (Leukozyten, Total-Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride) in Bezug auf die parodontale Diagnose kaum Unterschiede aufwiesen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Biochemische Parameter der Koronarpatienten.

	keine oder milde Parodontitis (n = 527)	schwere Parodontitis (n = 475)	p-Wert
Biochemische Parameter			
CRP (mg/l) (Ref.: <5mg/l)	7,2 (2,8/27,0)	10,1 (4,9/37,7)	0,004*
Leukozyten (Gpt/l) (Ref.: 3,8-9,8Gpt/l)	7,7 (6,4/9,7)	8,0 (6,4/9,7)	0,577*
Interleukin 6 (pg/ml) (Ref.: <11pg/ml)	6,8 (3,4/13,8)	8,2 (4,2/18,2)	0,003*
Kreatinin (μmol/l) (Ref.: M<102, F<88μmol/l)	85,0 (72,0/104,0)	89,0 (74,0/113,0)	0,038*
Total-Cholesterol (mmol/l) (Ref.: <6,2mmol/l)	4,4 (3,7/5,3)	4,3 (3,6/5,3)	0,329*
HDL-Cholesterol (mmol/l) (Ref.: >1,5mmol/l)	1,0 (0,8/1,2)	1,0 (0,8/1,2)	0,469*
LDL-Cholesterol (mmol/l) (Ref.: <3,9mmol/l)	2,6 (2,1/3,3)	2,6 (2,0/3,3)	0,568*
Triglyzeride (mmol/l) (Ref.: M<1,6, F<2,3mmol/l)	1,3 (0,9/1,9)	1,4 (1,0/1,9)	0,142*

p-Wert ≤ 0,05 = signifikant, MD = Median mit Perzentilen (25/75), CRP = Capsel-reaktives Protein, Ref. = laborinterne Referenzwerte, HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein

* Mann-Whitney-U-Test

Die erhobenen klinischen Parameter der zahnärztlichen Untersuchung einschließlich der errechneten Indizes sind in Tabelle 4, jeweils im Vergleich zwischen den Gruppen „schwere Parodontitis“ und „keine oder milde Parodontitis“, dargestellt.

Es zeigten sich zwischen den Patientengruppen Unterschiede bei weitestgehend allen ermittelten Parametern und Indizes: Die Medianwerte der Plaque-, Blutungs- und DMF/T-Indizes sowie die Medianwerte der Sondiertiefen, des klinischen Attachmentverlustes und der fehlenden Zähne waren bei den Patienten mit schwerer Parodontitis deutlich erhöht ($p < 0,001$). Gegenüber Patienten mit keiner oder milder Parodontitis hatten Patienten mit schwerer Parodontitis weniger gefüllte Zähne ($p < 0,001$). Lediglich der anamnestisch erhobene Parameter „Früher Zahnverlust infolge von Zahnlockerung bei Verwandten 1. Grades“ wies keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zahnärztlich klinische Parameter der Koronarpatienten.

	keine oder milde Parodontitis (n = 527)	schwere Parodontitis (n = 475)	p-Wert
<u>Zahnärztlich klinische Parameter</u>			
Plaqueindex (MD)	0,6 (0,4/0,9)	1,2 (0,8/2,0)	< 0,001*
Blutungsindex (MD)	3,7 (0,0/7,9)	8,3 (3,8/15,8)	< 0,001*
Sondiertiefe in mm (MD)	3,1 (2,5/3,5)	4,1 (3,6/4,6)	< 0,001*
Klinischer Attachment- verlust in mm (MD)	3,3 (2,8/3,7)	5,1 (4,5/6,2)	< 0,001*
Fehlende Zähne (MD)	8,0 (3,0/13,0)	16,0 (9,0/21,0)	< 0,001*
Gefüllte Zähne (MD)	7,0 (4,0/10,0)	4,0 (1,0/6,0)	< 0,001*
DMF/T-Index (MD)	16,0 (11,0/21,0)	21,0 (14,0/24,0)	< 0,001*
Früher Zahnverlust infolge Zahnlockerung bei Verwandten 1.Grades (%)	2,3	1,9	0,673**

p-Wert ≤ 0,05 = signifikant, MD = Median mit Perzentilen (25/75), DMF/T-Index = decayed, missing, filled teeth

* Mann-Whitney-U-Test, ** Pearson-Chi-Quadrat

Die mikrobiologische Untersuchung der subgingivalen Plaque analysierte das Auftreten von Parodontitismarkerkeimen. Die erhobenen Werte von den Patienten mit schwerer und keiner oder milder Parodontitis sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Bei Patienten mit schwerer Parodontitis ergab die mikrobiologische Untersuchung gegenüber Patienten mit keiner oder milder Parodontitis ein häufigeres Vorkommen der Bakterien des roten Komplexes (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*; p ≤ 0,001) sowie der Bakterien *P. intermedia* (p = 0,016), *P. micra* (p = 0,005), *C. rectus* (p = 0,001) und *E. nodatum* (p < 0,001) des orangenen Komplexes. Die Bakterien des grünen Komplexes, *A. actinomycetemcomitans* sowie *F. nucleatum* des orangenen Komplexes waren hingegen in beiden Patientengruppen ähnlich verteilt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Positiver subgingivaler Bakteriennachweis der Koronarpatienten.

	keine oder milde Parodontitis (n = 527)	schwere Parodontitis (n = 475)	p-Wert
<u>Positiver subgingivaler Bakteriennachweis</u>			
A. actinomycetemcomitans (%)	11	8,6	0,209**
Roter Komplex:			
<i>P. gingivalis</i> (%)	54,6	72,8	< 0,001**
<i>T. forsythia</i> (%)	72,7	81,9	0,001**
<i>T. denticola</i> (%)	55,6	65,5	0,001**
Oranger Komplex:			
<i>P. intermedia</i> (%)	20,9	27,4	0,016**
<i>P. micra</i> (%)	75,3	82,5	0,005**
<i>F. nucleatum</i> (%)	97,2	98,5	0,139**
<i>C. rectus</i> (%)	57,7	67,6	0,001**
<i>E. nodatum</i> (%)	24,5	38,3	< 0,001**
Grüner Komplex:			
<i>E. corrodens</i> (%)	70,0	71,6	0,588**
<i>C. sputigena</i> , <i>C. gingivalis</i> und <i>C. ochracea</i> (%)	70,0	68,8	0,686**

p-Wert ≤ 0,05 = signifikant

** Pearson-Chi-Quadrat

4.2 Auswertung des 3-Jahres-Follow-ups

Das 3-Jahres-Follow-up wurde im Zeitraum von November 2013 bis Januar 2015 erhoben (Mittelwert [MW] 152,9±49,5 Wochen). Dabei konnten von 953 Patienten der anfangs eingeschlossenen 1002 Studienteilnehmer die Follow-up-Daten erfasst werden. Die drop-out-Rate des Follow-ups lag damit bei 4,9 %.

In Abbildung 2 wird erneut die hohe Parodontitisprävalenz unter den KHK-Patienten dieser Studie deutlich: Von den 953 Patienten des Follow-ups waren 445 (46,7 %) an einer schweren und 486 (51 %) an einer milden Parodontitis erkrankt – insgesamt lag somit bei 931 (97,7 %) der Patienten eine Parodontitis vor, während lediglich 22 (2,3 %) Patienten parodontal gesund waren. Die Patienten mit einer milden Parodontitis und die Patienten, bei denen keine Parodontitis vorlag, wurden erneut zu der Gruppe „keine oder milde Parodontitis“ zusammengefasst (n = 508; 53,3 %) (Abbildung 2).

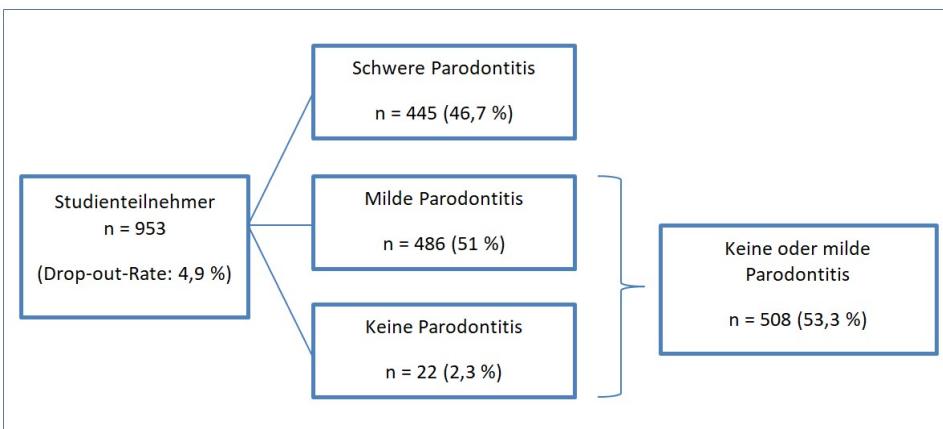


Abbildung 2: Parodontitisprävalenz bei Patienten, bei denen das 3-Jahres-Follow-up erhoben werden konnte.

Als Endpunkt wurde bei dem Follow-up das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses definiert; dazu zählten der kardiale Tod, der Tod durch einen Schlaganfall sowie das Auftreten eines Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls/einer TIA. Die Summe dieser Endpunkte wurde als kombinierter Endpunkt bezeichnet.

Abbildung 3 zeigt die Inzidenz der Endpunkte in der Gesamtstudiengruppe ($n = 953$) des Follow-ups: Bei dem Großteil der Patienten (83,6 %; $n = 797$) ist im Zeitraum des 3-Jahres-Follow-ups kein kardiovaskuläres Ereignis und somit kein Endpunkt eingetreten; der kombinierte Endpunkt wurde insgesamt bei 156 Patienten (16,4 %) erreicht. Der kardiale Tod hatte mit 9,8 % die höchste Inzidenz unter den Endpunkten und zeigt, dass etwa ein Zehntel aller Patienten im Studienzeitraum an einer kardialen Ursache verstorben sind. Die niedrigste Inzidenz lag mit 0,7 % beim Endpunktereignis „Tod durch Schlaganfall“ (Abbildung 3).

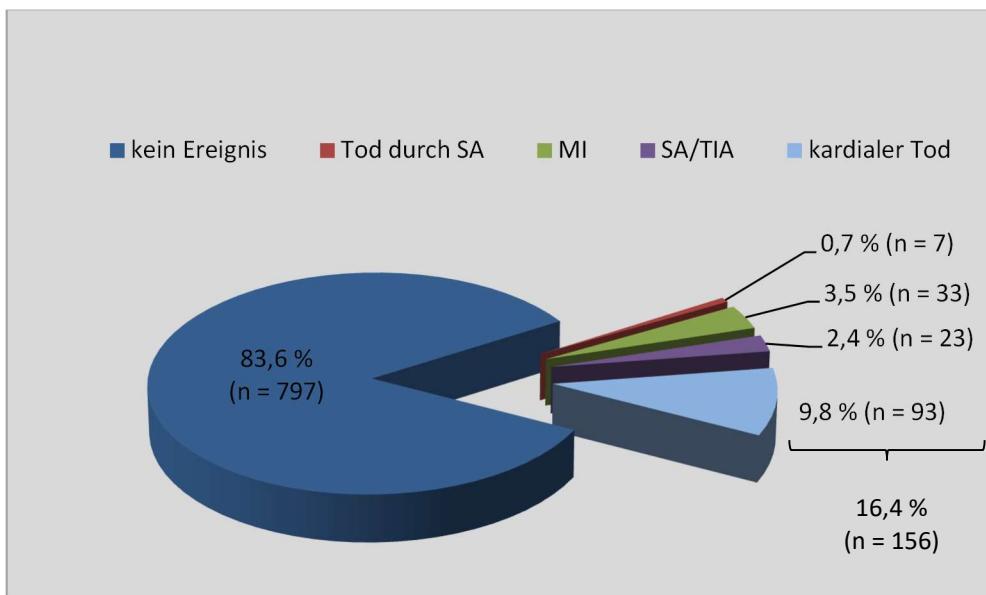


Abbildung 3: Inzidenz der erfassten Ereignisse nach dreijährigem Follow-up in der Studiengruppe ($n = 953$); MI = Myokardinfarkt, SA = Schlaganfall, TIA = transitorische ischämische Attacke.

In Abbildung 4 wird die prozentuale Verteilung der einzelnen Endpunkttereignisse innerhalb des kombinierten Endpunktes dargestellt. Die hohe Inzidenz des kardialen Todes (59,6 %) unter den Endpunkten wird hier, ebenso wie die niedrige Inzidenz des Todes durch einen Schlaganfall, noch einmal verdeutlicht (Abbildung 4).

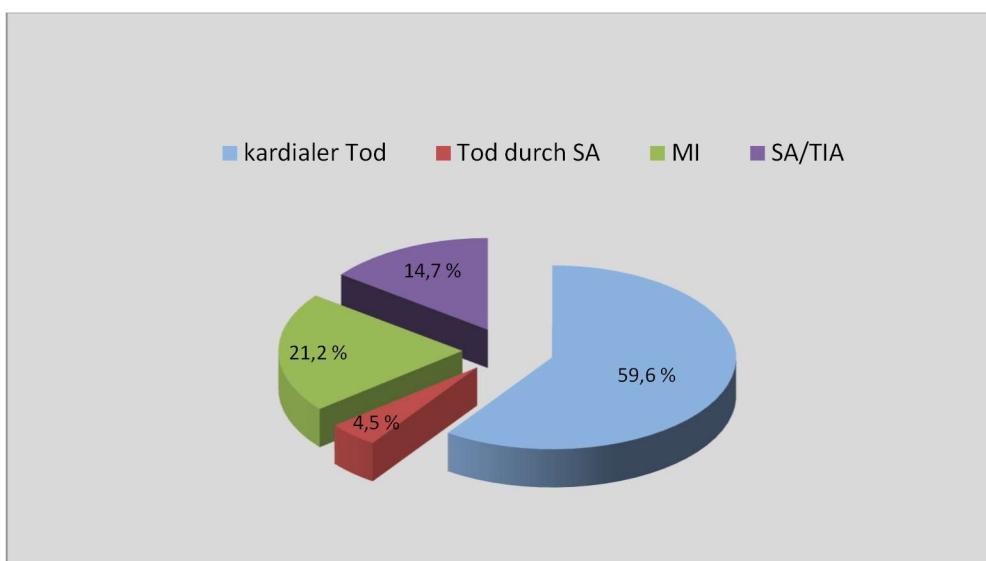


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der erfassten Endpunkttereignisse nach dreijährigem Follow-up innerhalb des kombinierten Endpunktes ($n = 156$); MI = Myokardinfarkt, SA = Schlaganfall, TIA = transitorische ischämische Attacke.

Zur Abschätzung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Schwere der Parodontitis und dem Auftreten eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses wurden zunächst univariable Analysen mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi²-Test (bzw. bei Tod durch SA: Exakter Test nach Fisher) durchgeführt (Tabelle 6). Für den kombinierten Endpunkt sowie für die Einzelereignisse kardialer Tod, Tod durch einen Schlaganfall und das Auftreten eines Schlaganfalls/einer TIA ist die Häufigkeit bei KHK-Patienten mit einer schweren Parodontitis gegenüber keiner bzw. einer milden Parodontitis zwar erhöht, jedoch ist dieser Unterschied nur bei Berücksichtigung des kombinierten Endpunktes signifikant (Odds Ratio [OR] = 1,409; 95,0 % Konfidenzintervall [KI]: 0,999 – 1,988; p-Wert = 0,05). So kann mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % das Eintreten des kombinierten Endpunktes als nicht unabhängig von einer schweren Parodontitis angenommen werden. Die Odds, einen kombinierten Endpunkt zu erreichen, ist bei Patienten mit einer schweren Form der Parodontitis 1,409-mal höher als bei Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis. Bei dem Endpunkt Myokardinfarkt zeigte sich hinsichtlich einer schweren Parodontitis und keiner bzw. einer milden Parodontitis kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einfluss der Parodontitisdiagnose auf den kombinierten Endpunkt und die einzelnen Endpunkttereignisse ohne Zeitbezug.

Schwere Parodontitis	kEP (n = 156)	kardialer Tod (n = 93)	Tod durch SA (n = 7)	SA/TIA (n = 23)	MI (n = 33)
nein (n = 508)	14,2 %	8,1 %	0,4 %	2,2 %	3,5 %
ja (n = 445)	18,9 %	11,7 %	1,1 %	2,7 %	3,4 %
	↑	↑	↑	↑	=
p-Wert	0,05*	0,061*	0,175**	0,594*	0,884*

p-Wert ≤ 0,05 = signifikant, kEP = kombinierter Endpunkt, SA = Schlaganfall, TIA = transitorische ischämische Attacke, MI = Myokardinfarkt

*Chi-Quadrat nach Pearson ** Exakter Test nach Fisher

Im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zur Inzidenz des kombinierten Endpunktes war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis zwar tendenziell erhöht, der Unterschied zu den Patienten mit schwerer Parodontitis war jedoch nicht signifikant (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,072) (Abbildung 5).

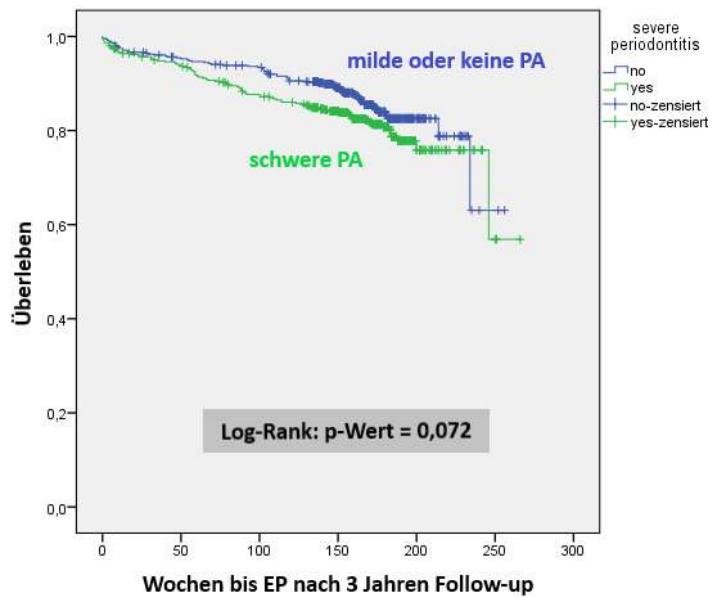


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung von schwerer Parodontitis (PA) auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes (kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall, Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt); EP = Endpunkt.

Hinsichtlich des kardialen Todes konnte bei dem Vorliegen einer schweren Parodontitis und dem Vorliegen keiner bzw. einer milden Parodontitis ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,078) der Überlebenswahrscheinlichkeiten nachgewiesen werden, jedoch war auch hier tendenziell die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis erhöht (Abbildung 6).

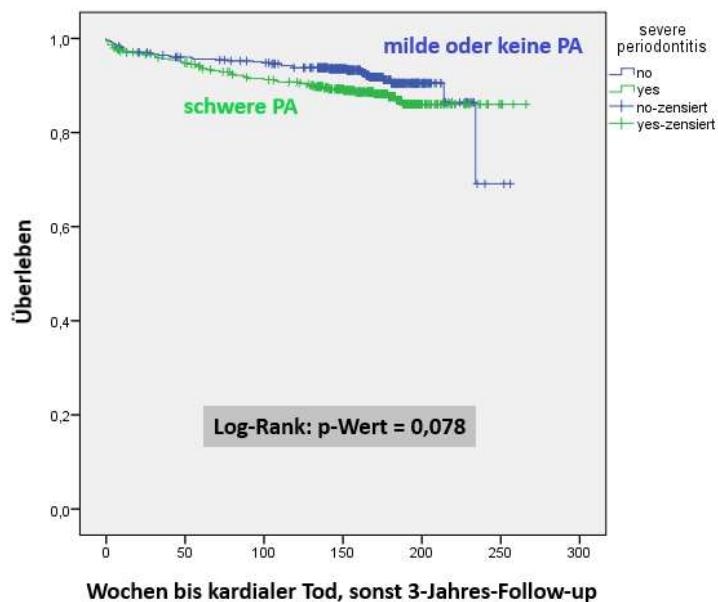


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung von schwerer Parodontitis (PA) auf das Auftreten eines kardialen Todes.

Auch im Hinblick auf den Tod durch einen Schlaganfall (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,176) konnte bezüglich der Überlebensdauer kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit schwerer Parodontitis und Patienten mit keiner/milder Parodontitis festgestellt werden (Abbildung 7).

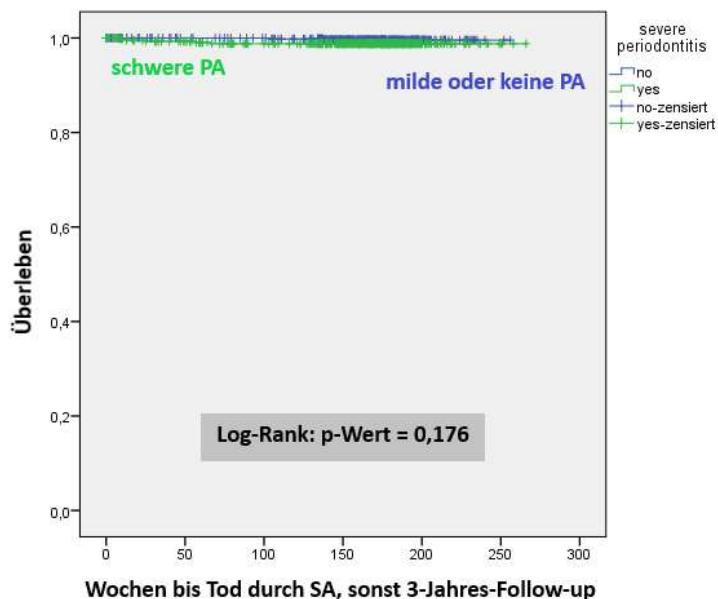


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung von schwerer Parodontitis (PA) auf das Auftreten eines Tods durch Schlaganfall (SA).

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zur Inzidenz eines Schlaganfalls oder einer TIA zeigte, dass sich auch hier die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis und jenen mit schwerer Parodontitis nicht signifikant unterscheiden (Log-Rank-Test: $p = 0,637$) (Abbildung 8).

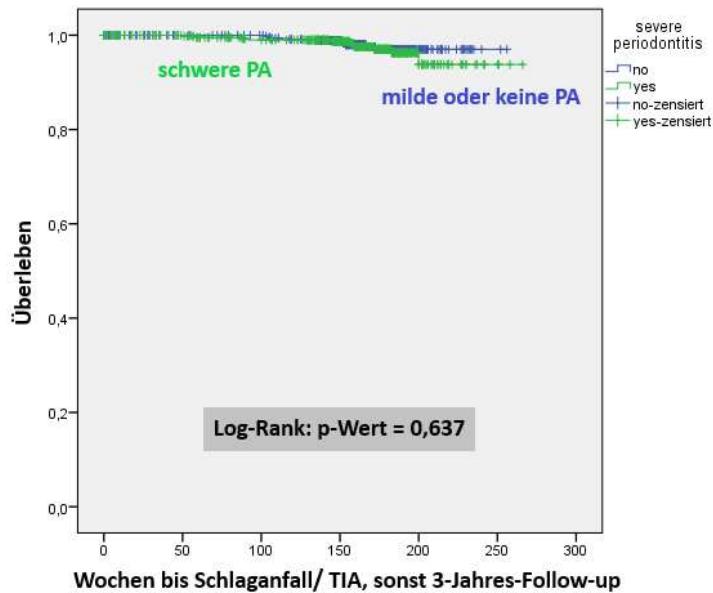


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung von schwerer Parodontitis (PA) auf das Auftreten eines Schlaganfalls/einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA).

Auch in Bezug auf das Auftreten eines Myokardinfarkts konnten keine signifikanten Unterschiede (Log-Rank-Test: $p = 0,851$) der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Patientengruppen (schwere Parodontitis vs. keine/milde Parodontitis) identifiziert werden (Abbildung 9).

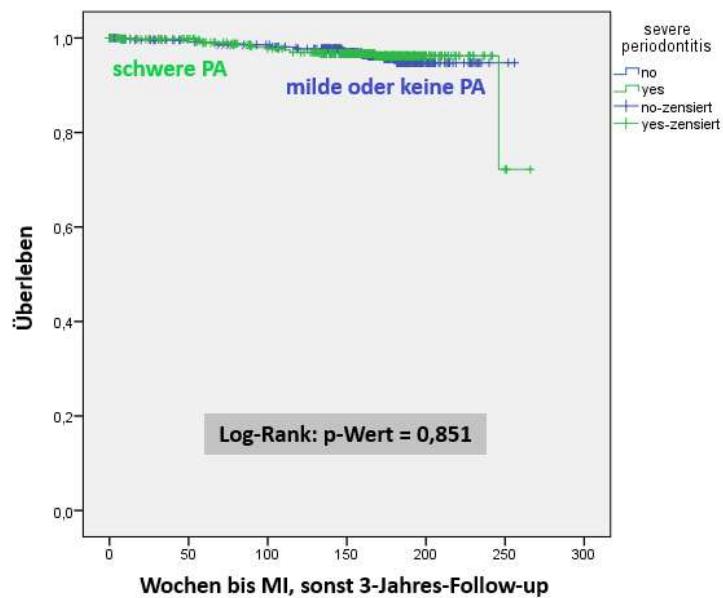


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung von schwerer Parodontitis (PA) auf das Auftreten eines Myokardinfarkts (MI).

Des Weiteren wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Faktoren „fehlende Zähne“ und „BOP“ näher untersucht.

Im Hinblick auf das Eintreten von kardiovaskulären Folgeereignissen zeigte sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,003) bei Patienten, denen bis zu 11 Zähne fehlten (Trennwert: Median von 11) gegenüber Patienten mit mehr als 11 fehlenden Zähnen, wobei fehlende Weisheitszähne in die Berechnung nicht mit einbezogen wurden (Abbildung 10).

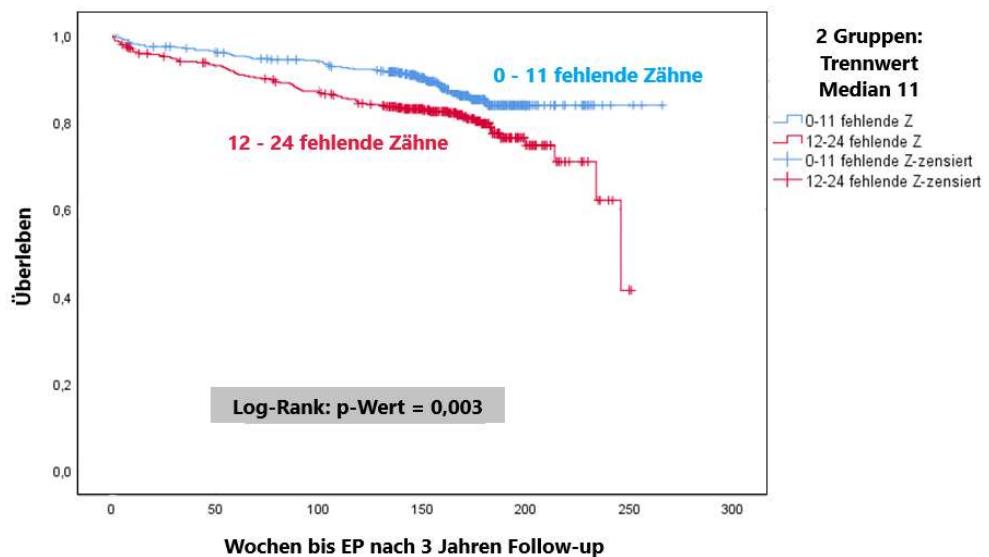


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung fehlender Zähne auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes (kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall, Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt); EP = Endpunkt.

Hinsichtlich des BOP (Trennwert: Median von 5,6) konnten im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse keine relevanten Auswirkungen (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,103) auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes festgestellt werden (Abbildung 11).

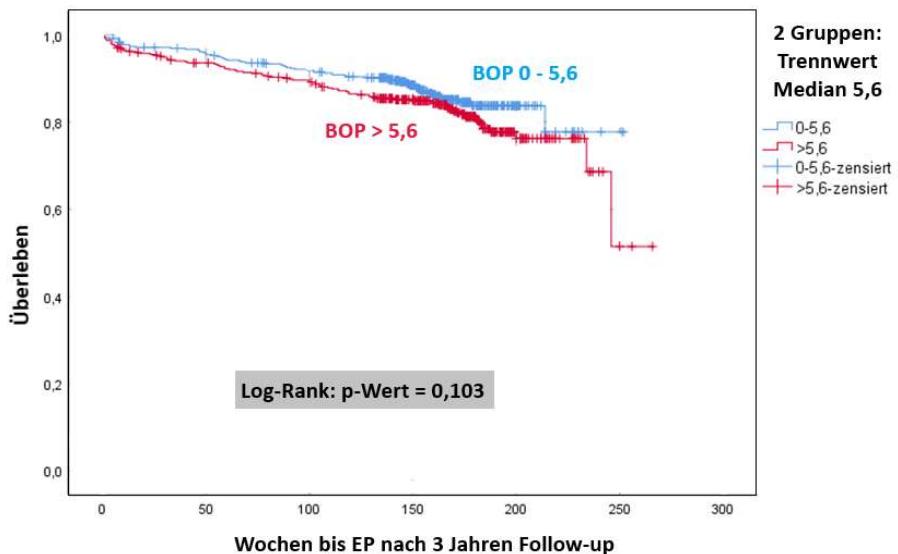


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu der Auswirkung des BOPs auf das Auftretendes kombinierten Endpunktes (kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall, Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt); BOP = Bleeding on Probing, EP = Endpunkt.

Mit Hilfe der Cox-Regression wurde der Einfluss verschiedener Kovariablen auf das Eintreten des kombinierten Endpunktes analysiert. Als Kovariablen wurden neben der qualitativen Parodontitisdiagnostik (keine/milde Parodontitis und schwere Parodontitis) das Einschlusosalter, männliches Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, CRP, Diabetes mellitus, BOP, fehlende Zähne sowie die Anzahl an verschiedenen nachgewiesenen Parodontitiskeimen (Infectionburden) festgelegt. Die HR, einen kombinierten Endpunkt zu erreichen, ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Sowohl ein erhöhtes Alter (HR = 1,027; 95,0 % KI: 1,007 – 1,047; p-Wert = 0,006), ein erhöhter Serumspiegel von CRP (HR = 1,003; 95,0 % KI: 1,000 – 1,005; p-Wert = 0,048) als auch ein Diabetes mellitus (HR = 1,964; 95,0 % KI: 1,392 – 2,771; p-Wert ≤ 0,001) stellten sich als Risikofaktoren für die Inzidenz des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum von drei Jahren heraus. Sie zeigten signifikante Assoziationen zu dem kombinierten Endpunkt, wobei insbesondere Diabetes mellitus mit einer fast zweifachen Risikoerhöhung eine starke Korrelation aufwies. Das Vorliegen einer schweren Parodontitis hingegen erwies sich nicht als signifikanter Risikofaktor ($p = 0,372$) für die Inzidenz eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses, die HR-Werte waren jedoch auch hier erhöht (HR = 1,176; 95,0 % KI: 0,823 – 1,681). Patienten mit einer schweren Parodontitis hatten somit lediglich eine erhöhte Tendenz, im Zeitraum des Follow-ups ein Ereignis im Sinne des kombinierten Endpunktes zu erleiden.

Darüber hinaus hatten Männer ein tendenziell höheres Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis ($HR = 1,474$; 95,0 % KI: $0,989 - 2,197$; $p = 0,057$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Cox-Regression für das Eintreten eines kEP in Abhängigkeit von Kovariablen.

Cox-Regression des kEP				
Kovariablen	p-Wert	HR	95,0 % Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Alter bei Einschluss	0,006	1,027	1,007	1,047
Geschlecht (m)	0,057	1,474	0,989	2,197
BMI	0,080	0,966	0,929	1,004
Raucher	0,976	1,010	0,531	1,919
Hypertonie	0,992	0,997	0,577	1,722
Dyslipoproteinämie	0,956	1,010	0,721	1,414
C-reaktives Protein [mg/l]	0,048	1,003	1,000	1,005
Diabetes mellitus	< 0,001	1,964	1,392	2,771
schwere Parodontitis	0,372	1,176	0,823	1,681
Infectionburden	0,091	0,942	0,880	1,010
BOP	0,142	1,007	0,998	1,017
Fehlende Zähne*	0,578	1,007	0,982	1,032

p-Wert $\leq 0,05$ = signifikant, kEP = kombinierter Endpunkt, HR = Hazard Ratio, m = männlich, BMI = Body-Mass-Index, Infectionburden = Anzahl nachgewiesener verschiedener Parodontitiskeime, BOP = Bleeding on Probing

*ausgenommen fehlende Weisheitszähne

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, eine mögliche Assoziation zwischen der Erkrankung Parodontitis und der Inzidenz eines kardiovaskulären Folgeereignisses bzw. des kombinierten Endpunktes nach drei Jahren Follow-up bei Patienten mit nachgewiesener KHK zu prüfen: Bei 16,4 % der KHK-Patienten trat innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Jahren (MW $152,9 \pm 49,5$ Wochen) ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis entsprechend der definierten Endpunkte auf, während 83,6 % der Patienten kein Folgeereignis im Sinne des Endpunkts erlitten hatten (Abbildung 3). Der kardiale Tod zeigte mit 9,8 % dabei die höchste Inzidenzrate der Endpunkte: Etwa ein Zehntel der gesamten Patientenkohorte ($n = 953$) ist somit innerhalb der drei Jahre an einer kardialen Ursache verstorben. Die Inzidenzrate des Myokardinfarkts lag bei 3,5 %, ein Schlaganfall/eine TIA war bei 2,4 % der Patienten eingetreten. Die niedrigste Inzidenz zeigte mit 0,7 % das Endpunktereignis „Tod durch Schlaganfall“. Eine Parodontitis wurde initial bei 97,7 % der 953 Patienten diagnostiziert, nur 2,3 % der Patienten waren somit parodontal gesund. Bei etwa der Hälfte der Patienten (46,7 %) lag eine schwere Form der Parodontitis vor, während 53,3 % der Patienten keine oder nur eine milde Parodontitisform aufwiesen (Abbildung 2). In Kreuztabellen sowie mit Hilfe des Chi²-Tests zeigte sich zunächst ohne Zeitbezug eine

signifikante Assoziation zwischen einer schweren Form der Parodontitis und dem Eintreten des kombinierten Endpunktes ($OR = 1,409$; 95,0 % KI: 0,999 – 1,988; p -Wert = 0,05). Bei Patienten mit einer schweren Parodontitis war die Odds, ein kardiovaskuläres Folgeereignis im Sinne des kombinierten Endpunktes zu erreichen, um 1,409-mal höher als bei Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis. Für die Einzelereignisse kardialer Tod, Tod durch einen Schlaganfall und das Auftreten eines Schlaganfalls/einer TIA konnte kein signifikantes Ergebnis erhoben werden; es war jedoch eine Tendenz erkennbar, dass bei Patienten mit schwerer Parodontitis häufiger diese Ereignisse auftraten. Hinsichtlich des Endpunktes Myokardinfarkt konnte kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Parodontitisdiagnose festgestellt werden (Tabelle 6). Im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse zur Inzidenz des kombinierten Endpunktes war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis zwar tendenziell erhöht (Log-Rank: p -Wert = 0,072), der Unterschied zu den Patienten mit schwerer Parodontitis war jedoch nicht signifikant (Abbildung 5). Bezuglich des kardialen Todes konnte in Abhängigkeit von der parodontalen Diagnose ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten nachgewiesen werden, jedoch war auch hier tendenziell die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis gegenüber Patienten mit einer schweren Parodontitis erhöht (Log-Rank: p -Wert = 0,078) (Abbildung 6). Im Hinblick auf die Ereignisse Tod durch einen Schlaganfall, das Eintreten eines Schlaganfalls/TIA sowie eines Myokardinfarktes konnten betreffend der Überlebensdauer keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Parodontitis und Patienten mit keiner bzw. einer milden Parodontitis festgestellt werden (Abbildung 7, 8 und 9). In der multivariablen Cox-Regression erwies sich eine schwere Parodontitis – unter Einbeziehung der Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, C-reaktives Protein, Diabetes mellitus sowie Anzahl nachgewiesener Parodontitiskeime – nicht als signifikanter Risikofaktor ($p = 0,372$) für die Inzidenz eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses, zeigte jedoch erhöhte HR-Werte ($HR = 1,176$; 95,0 % KI: 0,823 – 1,681). Somit ließ sich für Patienten mit schwerer Parodontitis lediglich eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für ein Ereignis im Sinne des kombinierten Endpunkts im Follow-up-Zeitraum feststellen. Als Risikofaktoren für das Auftreten des kombinierten Endpunktes konnten mittels Cox-Regression jedoch ein erhöhtes Alter ($HR = 1,030$; 95,0 % Konfidenzintervall: 1,01 - 1,05; $p = 0,002$), ein erhöhter CRP-Serumspiegel ($HR = 1,003$; 95,0 % Konfidenzintervall: 1,000 – 1,005; $p = 0,048$) sowie insbesondere ein Diabetes mellitus ($HR = 2,058$; 95,0 % Konfidenzintervall: 1,47 – 2,89; $p \leq 0,001$) detektiert werden. Keine Signifikanz, aber deutlich erhöhte HR-Werte zeigten sich des Weiteren im Rahmen der Cox-Regression bei den männlichen Patienten: Sie hatten gegenüber den

weiblichen Patientinnen tendenziell ein fast 50 % höheres Risiko (HR = 1,474; 95,0 % Konfidenzintervall: 0,989 – 2,197; p = 0,057), innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren den kombinierten Endpunkt zu erreichen (Tabelle 7).

Des Weiteren konnte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse gezeigt werden, dass Patienten, welchen bis zu 11 Zähne fehlten, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,003) bezüglich des kombinierten Endpunktes hatten, verglichen mit Patienten, denen mehr als 11 Zähne fehlten (Abbildung 10). In der multivariablen Analyse konnte dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt werden (Tabelle 7). Hinsichtlich des BOP (Trennwert: Median von 5,6) konnte durch die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse und den Log-Rank-Test kein Unterschied (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,103) der Überlebensdauer für den kombinierten Endpunkt festgestellt werden (Abbildung 11).

Bei der Auswertung der demografischen Daten des Patientenkollektivs wurden die Patienten entsprechend ihrer Parodontitisdiagnose verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren Parodontitis gegenüber Patienten mit keiner oder einer milden Parodontitis häufiger männlich (p = 0,004) waren, an einem Diabetes mellitus (p = 0,044) litten und rauchten (p < 0,001) (Tabelle 2). Ebenso waren bei jenen Patienten die Serumspiegel von CRP (p = 0,004), IL-6 (p = 0,003) sowie Kreatinin (p = 0,038) erhöht (s. Tabelle 3). Erhebliche Unterschiede zeigten sich des Weiteren zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich der zahnmedizinischen Parameter: Sowohl die Plaque-, Blutungs- und DMF/T-Indizes, als auch die Sondiertiefen, die klinischen Attachmentverluste und die Anzahl an fehlenden Zähnen waren bei den Patienten mit schwerer Parodontitis erhöht (p < 0,001). Gegenüber Patienten mit keiner oder milder Parodontitis hatten Patienten mit schwerer Parodontitis außerdem weniger Zähne gefüllt (p < 0,001) (Tabelle 4). Der subgingivale Bakteriennachweis zeigte darüber hinaus ein häufigeres Vorkommen an Parodontitskeimen des roten Komplexes (p ≤ 0,001) sowie der Bakterien *P. intermedia* (p = 0,016), *P. micra* (p = 0,005), *C. rectus* (p = 0,001) und *E. nodatum* (p < 0,001) des orangenen Komplexes bei Patienten mit einer schweren Parodontitis. *A. actinomycetemcomitans*, die Bakterien des grünen Komplexes sowie *F. nucleatum* konnten bei einer schweren Parodontitis jedoch nicht häufiger nachgewiesen werden (Tabelle 5).

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Diskussion des Studiendesigns

Die vorliegende Arbeit ist eine Substudie der Studie „Parodontale Erkrankungen und ihre mikrobiologischen Erreger als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045070); es handelt sich dabei um eine prospektive, longitudinale Kohortenstudie. Ein großer Vorteil dieser Studienform ist es, dass das Datenmaterial ideal auf die Studienanforderungen zugeschnitten werden konnte. Zugleich sind prospektive Studien in aller Regel sehr kostenintensiv und weisen häufig eine lange Studiendauer auf.

Zu Studienbeginn waren alle 1002 Patienten aufgrund von koronaren Beschwerden stationär in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg aufgenommen. Um die kardiologischen und zahnärztlichen Daten für die Studie zu generieren, wurden die Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts von zwei Studierenden der Medizin und zwei Zahnärzten nach Anleitung und unter Aufsicht von apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt und apl. Prof. Dr. med. dent. habil. S. Reichert klinisch untersucht. Dadurch wurden die klinischen Daten mit hoher Sicherheit erhoben und beruhen nicht nur auf anamnestischen Daten, wie dies bei vielen anderen Studien der Fall ist (Csikar et al., 2016; Semprini und Wehby, 2022). Daten die nur in der Anamnese erhoben werden konnten (z.B. Krankenvorgeschichte, Nikotinkonsum) wurden von den Patienten in Anwesenheit eines Zahnarztes oder eines Medizinstudenten ausgefüllt, um subjektive Fehler zu vermeiden.

Im Rahmen der insgesamt zwei Follow-ups war es aufgrund der großen Patientenkohorte innerhalb dieser Studie nicht möglich, erneute zahnärztlich-klinische Untersuchungen durchzuführen. Daher wurden etwaige parodontale Veränderungen der Patienten nicht erfasst. Sowohl bei dem ersten Follow-up 12 Monate nach dem stationären Aufenthalt der Patienten, als auch beim zweiten Follow-up, welches drei Jahre nach der Erstuntersuchung der Patienten erfolgte, wurde ein Großteil der Daten durch einen Fragebogen erhoben — daher sind Falschangaben nicht ausgeschlossen. Bei der direkten Befragung der Patienten in ihren Haushalten im Raum Halle (Saale) und auch bei der telefonischen Befragung, erfolgte die Erfassung der Follow-up-Daten durch eine Zahnärztin, wodurch persönliche Fehleinschätzungen der Patienten verhindert werden konnten. Die Daten, die Hausärzte und Gesundheitsämter zu verstorbenen Patienten lieferten, weisen eine besonders hohe Datensicherheit auf.

Von den zu Studienbeginn aufgenommenen 1002 Patienten konnten bei dem ersten Follow-up von 1000 Patienten die Daten ermittelt werden; folglich ergab sich eine sehr niedrige drop-out-Rate von 0,2 %. Im zweiten Follow-up konnten die Daten von 953 Koronarpatienten generiert werden; dies entspricht einer drop-out-Rate von 4,9 %. Somit lagen die drop-out-Raten beider Follow-ups weit unter der erwarteten und üblichen Rate von ca. 20 % (Krummenauer et al., 2011). Gründe für diese niedrigen drop-out-Raten könnten zum einen die vielfältigen Wege zur Datenerhebung, zum anderen auch die ausführlichen Nachforschungen hinsichtlich der aktuellen Adressen der Patienten sein. Im Rahmen der Fallzahlplanung wurde eine Studienteilnehmeranzahl von 960 Personen ermittelt. Da uns sogar nach drei Jahren Beobachtungszeit noch Daten von 953 Studienteilnehmern zur Verfügung standen, können wir von einer ausreichenden statistischen Power der gewonnenen Resultate ausgehen. Frühere Studien, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einem erneuten kardiovaskulären Ereignis untersuchten, arbeiteten mit einer vergleichbar großen Studienkohorte (Dorn et al., 2010).

Als Endpunkte wurden für das zweite Follow-up folgende kardiovaskuläre Folgeereignisse evaluiert: Ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine TIA, der Tod durch einen Schlaganfall sowie der Tod durch eine kardiale Ursache. Bei der Auswahl der Endpunkttereignisse wurde sich an klinischen Studien mit analoger Thematik orientiert (Gullestad et al., 2012; van Peet et al. 2012). Die Summe der Ereignisse wurde in dieser Studie als „kombinierter Endpunkt“ definiert.

Diskussion der Patientenauswahl

Alle Studienteilnehmer hatten eine nachgewiesene Stenose von $\geq 50\%$ mindestens einer dominanten Herzkranzarterie, sie hatten das 18. Lebensjahr vollendet, sie waren kaukasischer Herkunft und nicht miteinander verwandt. Eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war außerdem, dass die Patienten noch mindestens vier Zähne besaßen. Um möglichst unverfälschte Messergebnisse bei der parodontalen Untersuchung zu erzielen, führte die Einnahme von Medikamenten, welche zu Gingivahyperplasien führen konnten, zum Ausschluss von der Studie. Zu diesen Medikamenten gehören beispielsweise Hydantoin zur Therapie von epileptischen Anfallsleiden, Cyclosporin A als Immunsuppressor bei Organtransplantationen sowie Nifedipin, ein Kalziumantagonist, der zur Therapie von Bluthochdruck und koronarer Herzerkrankung dient (Hassel und Hefti, 1991). Ebenso wurden Patienten, die in den letzten drei Monaten ein Antibiotikum eingenommen hatten, nicht in diese Studie aufgenommen. Grund dafür ist ebenfalls eine mögliche Verfälschung der parodontalen Messwerte sowie eine Verfälschung des mikrobiologischen Befundes im Rahmen der Basisuntersuchung, da eine

Antibiose die parodontopathogenen Bakterien reduzieren kann (Haffajee et al., 2003). Aus diesem Grund wurden außerdem Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei welchen innerhalb der vergangenen sechs Monate eine parodontale Therapie, wie zum Beispiel subgingivales Scaling oder eine Lappenoperation, durchgeführt wurde. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden schwangere Patientinnen. Während einer Schwangerschaft kann es zu erheblichen hormonellen Veränderungen kommen, welche wiederum die parodontalen Messwerte verfälschen können: Die Zunahme an weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogene und Progesteron) hat über östrogen- und progesteronsensitive Rezeptoren parodontaler Zellen Einfluss auf das Parodont (Vittek et al., 1982). Die Hormone können über eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität sowie durch Proliferation von Gefäßen und Fibroblasten die parodontale Gewebsmorphologie der schwangeren Frau beeinflussen und Gingivitiden auslösen oder bestehende gingivale Erkrankungen verstärken (Mariotti, 2005). Des Weiteren konnte eine Assoziation zwischen der Zunahme der Speichel-Progesteron-Konzentration vom ersten zum zweiten Trimenon und einem erhöhten Auftreten des *P. gingivalis* in subgingivalen Taschen gezeigt werden (Carrillo-de-Albornoz et al., 2010). Ein weiteres Ausschlusskriterium für die Studie stellte eine schwere Allgemeinerkrankung oder eine psychische Erkrankung dar, welche eine Teilnahme nicht möglich machten.

5.1.2 Diskussion der Untersuchungsmethoden

Diskussion der kardiologischen Untersuchung

Wie bereits in Abschnitt 5.1.1 erwähnt, wurden in die Studie nur Patienten mit einer nachgewiesenen Stenose von $\geq 50\%$ an mindestens einer dominanten Herzkranzarterie eingeschlossen. Der Stenosegrad wurde durch eine angiografische Untersuchung während einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder einer Bypassoperation an einer Koronararterie sicher ermittelt. Die konventionelle Koronarangiografie ist derzeit die Methode mit der höchsten Aussagekraft bei atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien und gilt dadurch als Goldstandard bei der Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung (Gorenai et al., 2012).

Diskussion der serologischen Untersuchung

Für die serologischen Parameter wurde den Patienten während ihres stationären Aufenthalts Blut entnommen; die Blutuntersuchung erfolgte durch das Zentrallabor der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Halle (Saale). Dadurch, dass die Untersuchung von nur einem Labor durchgeführt wurde, konnten Methodenfehler durch Laborunterschiede hinsichtlich der Untersuchungstechniken, Referenzwerte und Kalibrierungen vermieden werden (Oster, 2003).

Diskussion der zahnmedizinisch-klinischen Untersuchung

Die zahnmedizinisch-klinische Untersuchung wurde während des stationären Aufenthalts der Patienten von zwei approbierten Zahnärzten durchgeführt; dies hatte den Vorteil, dass den Patienten ein zusätzlicher Untersuchungstermin nach ihrem Krankenhausaufenthalt erspart blieb. Da die Untersuchung im Krankenbett erfolgte, muss jedoch eingeräumt werden, dass eine Untersuchung in einer zahnärztlichen Praxis in Bezug auf die Sichtverhältnisse präziser gewesen wäre (bessere Ausleuchtung und Patientenlagerung). Des Weiteren wurden keine Röntgenbilder zur Diagnose angefertigt, da die Ethikkommission Röntgenbilder zu Studienzwecken nicht gestattet. Dies stellt eine weitere Limitation der Studie dar.

Um eine unterschiedliche Krafteinwirkung als Fehlerquelle bei Erhebung der Sondertiefe und Attachmentverlusts auszuschließen, wurde für die Erhebung beider Parameter eine druckkalibrierte Parodontalsonde in Millimetereinteilung verwendet (DB764R Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland). Die einwirkende Kraft lag mit dieser Sonde konstant bei 0,2 N.

Eine sensitive und qualitative Parodontitisdiagnostik wurde anhand der Kriterien von Tonetti und Claffey durchgeführt (2005): Eine Parodontitis lag demnach vor, wenn an mindestens zwei nicht benachbarten Zähnen ein approximaler Attachmentverlust von $\geq 3\text{mm}$ gemessen wurde. Der Gruppe „schwere Parodontitis“ wurden Patienten zugeordnet ($n = 475$; 47,4 %), bei denen ein approximaler Attachmentverlust von $\geq 5\text{ mm}$ an mindestens 30 % der Zähne erfasst wurde. Lediglich bei 22 Patienten der 1002 Studienteilnehmer konnte keine Parodontitis festgestellt werden; aufgrund der statistisch irrelevanten Kohortengröße der parodontal gesunden Gruppe wurden diese mit den Patienten, bei denen eine milde Parodontitis diagnostiziert wurde, zu der Gruppe „keine oder milde Parodontitis“ zusammengefasst ($n = 527$; 52,6 %). Anhand dieser Gruppierung wurde anschließend untersucht, ob eine Assoziation zwischen der Parodontitisdiagnose und diversen erhobenen Daten sowie Parametern besteht. Die Parodontitisdiagnostik nach Tonetti und Claffey zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus und ist dadurch besonders für wissenschaftliche Studien geeignet. Gleichzeitig können durch die qualitative Einteilung schwere Parodontitisfälle von leichteren Parodontiden unterschieden werden.

Der Plaquebefall der Patienten wurde im Rahmen der zahnmedizinisch-klinischen Untersuchung anhand des Plaqueindex nach Silness und Löe beurteilt (1964); dieser erfasst unter optischer Beurteilung mit Hilfe einer Sonde die supragingivale Plaque im Bereich des Gingivarandes. Da es sich um einen graduellen Index handelt (Grad 0 bis Grad 3) und somit auch qualitative Unterschiede erhoben werden, ist er für epidemiologische Studien – im Gegensatz zu

dichotomen Indizes (wie bspw. der Approximalraum-Plaque-Index [API]) – besonders geeignet. Nachteilig an dem Plaqueindex ist jedoch, dass nicht auch die subgingivale Plaque untersucht wird, da diese für die Parodontitisätiologie wesentlich bedeutsamer ist als die erfasste supragingivale Plaque.

Diskussion der mikrobiologischen Untersuchung

Die Bestimmung der subgingivalen Keimbesiedlung erfolgte mit Hilfe des Probeentnahmesets micro-IDent®-plus11 und der anschließenden mikrobiologischen Untersuchung durch die Firma HAIN Lifescience (Nehren, Deutschland). Der Test lieferte einen qualitativen sowie einen semiquantitativen Nachweis über elf parodontopathogene Markerkeime vier verschiedener Komplexe durch die DNA-Strip-Technologie; im Ergebnisprotokoll wurde die bakterielle DNA-Menge aus der Plaqueprobe wie folgt eingeteilt: „unter der Nachweispelze“, „an der Nachweispelze“, „erhöht“, „stark erhöht“ und „sehr stark erhöht“. Diese semiquantitative Bestimmung galt im Rahmen unserer Studie jedoch als zu unsicher; daher galt für uns ein Bakterium als nachgewiesen, sobald eine DNA-Menge der Kategorie „an der Nachweispelze“ vorlag. Auf eine weitere Quantifizierung wurde damit verzichtet. Da durch molekularbiologische Tests lediglich die Möglichkeit besteht, bakterielle DNA nachzuweisen, kann über die Bakterienvitalität keine Aussage gemacht werden. Ein weiterer Nachteil ist außerdem, dass nur Bakterien nachgewiesen werden können, für die spezifische Primer vorhanden sind.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Diskussion der Patientendemografie in Bezug auf die parodontale Diagnose

Im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung zu Studienbeginn konnte bei 475 (47,4 %) der insgesamt 1002 KHK-Patienten eine schwere Form der Parodontitis festgestellt werden; 527 (52,6 %) der KHK-Patienten waren parodontal erkrankt, hatten aber keine schwere Erkrankung bzw. wenige Probanden waren parodontal gesund. Wir stellten die Hypothese (4) auf, dass sich unter den Patienten — in Abhängigkeit von der Parodontitisdiagnose — sowohl Unterschiede bei den demografischen Parametern, den Risikofaktoren, den Vorerkrankungen sowie dem subgingivalen Bakteriennachweis als auch bei den biochemischen und den zahnärztlich-klinischen Parametern zeigen werden. Im Folgenden werden die dazu erhobenen Ergebnisse diskutiert.

Alter

Das Altern gilt als gemeinsamer Risikofaktor für die Parodontitis und die koronare Herzerkrankung. Als Ursache für den Einfluss des Alters auf die Parodontitispathogenese werden sowohl eine langjährige inflammatorische Belastung mit kumulativem Gewebeschaden als auch

altersbedingte Veränderungen im Immunstatus angenommen (Hajishengallis, 2014). Unsere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Parodontitisdiagnose zeigen (p -Wert = 0,337). Zu Beginn der Studie lag der Altersdurchschnitt unseres Patientenkollektivs — sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Studienteilnehmern — bei 67 Jahren. Laut der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) aus dem Jahre 2014 verringerte sich in den vergangenen Jahren die Anzahl an Personen mit Parodontalerkrankungen stetig (Hoffmann et al., 2016): So hat sich die Prävalenz einer schweren Parodontitis bei den Senioren (65- bis 74-Jährige) seit der vorangegangenen 4. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) von 2005 halbiert (DMS IV 44,1 % vs. DMS V 19,8 %). Die Zahlen der DMS V unterscheiden sich bedeutend von unseren; die Fälle an schwerer Parodontitis waren in unserer Studie mehr als doppelt so hoch (DMS V 19,8 % vs. 47,4 %). Dies könnte zunächst die These unserer Studie untermauern, dass unter Patienten mit KHK die Prävalenz einer Parodontitis höher ist im Vergleich zur Normalbevölkerung und eine Parodontitis ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK darstellt. Allerdings kann auch die Tatsache, dass die Parodontitisdiagnose anhand unterschiedlicher Definitionen erfolgte, ursächlich für die deutliche Differenz der Studienergebnisse sein: Während bei unserer Studie nach Tonetti und Claffey klassifiziert wurde (Tonetti und Claffey, 2005), verwendeten die Autoren der DMS V die Einteilung gemäß der Definition des Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology (CDC/AAP) (Page und Eke, 2007).

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Männer häufiger an einer schweren Parodontitis erkrankt waren als Frauen (78,1 % vs. 21,9 %; p -Wert = 0,004). Eine erhöhte Parodontitisprävalenz bei Männern wurde auch schon in weiteren Studien festgestellt (Shiau und Reynolds, 2010; Eke et al., 2012). Dieser geschlechterspezifische Unterschied könnte in der höheren Raucherquote unter den männlichen Studienteilnehmern begründet sein: Während bei den Männern 13 % angegeben hatten zu rauchen, waren unter den Frauen nur 9 % aktive Raucher.

Nikotinkonsum

Wie anzunehmen war, zeigte sich unter den Patienten mit schwerer Parodontitis häufiger ein Nikotinkonsum als in der Patientengruppe „keine oder milde Parodontitis“ (15,8 % vs. 8,3 %; p -Wert < 0,001). Rauchen ist schon lange als sehr bedeutender, modifizierbarer Risikofaktor vieler Erkrankungen bekannt, ebenso auch für die Parodontitis (Chapple et al., 2017): In verschiedenen Studien konnte bereits eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden (Palmer et al., 2005; Nociti et al., 2015). Die pathogene Wirkung des Nikotinabusus führt

beispielsweise zu einer reduzierten Mikrozirkulation sowie zu einer erhöhten Zytokinproduktion (Loos et al., 2004; Heasman et al., 2006). Unser Ergebnis stimmt somit mit der aktuellen Studienlage überein.

BMI

Der Median des BMI lag sowohl bei den Patienten mit keiner/milder Parodontitis wie auch bei den Patienten mit schwerer Parodontitis bei $28,1 \text{ kg/m}^2$ und fällt damit gemäß der WHO (World Health Organization)-Definition in den Bereich „Übergewicht“ (Präadipositas; $\text{BMI} \geq 25,0$ bis $29,9 \text{ kg/m}^2$) (World Health Organization, 2000). In Deutschland sind laut der „Studie zur Gesundheit der Erwachsenen in Deutschland“ 53 % der Frauen und 67 % der Männer von Übergewicht betroffen (Mensink et al., 2013). Einige Studien legen inzwischen nahe, dass sowohl Übergewicht als auch Fettleibigkeit (Adipositas; $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Parodontitis sowie zu ihrer Progression beitragen können (Morita et al., 2011, Gorman et al., 2012). Als Ursache für die Assoziation wurden verschiedene Pathomechanismen untersucht. So zeigte sich bspw., dass eine ungesunde Ernährungsweise das Parodontitisrisiko erhöht (O'Connor et al., 2020) und auch eine Hyposalivation, welche häufig bei adipösen Patienten vorliegt, die Biofilmbildung begünstigt (Ueda et al., 2013). Auch wenn die hohen BMI-Werte unseres Patientenkollektivs einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Parodontitis stützen, konnte keine Assoziation des BMI zu dem Schweregrad einer Parodontitis festgestellt werden (p -Wert = 0,915).

Vorerkrankungen

Erwartungsgemäß zeigte sich in unserer Studie eine Assoziation zwischen Diabetes und einer schweren Parodontitis (p -Wert = 0,044), unser Ergebnis deckt sich somit mit vielen anderen Studien. Patienten, bei denen keine oder eine milde Parodontitis festgestellt wurden, hatten zu 32,8 % einen Diabetes, während unter den Patienten mit schwerer Parodontitis 38,9 % an einem Diabetes litten. Ein Diabetes mellitus stellt einen sehr bedeutenden, aber nur bedingt beeinflussbaren Risikofaktor für die Parodontitis dar (Chapple et al., 2013). Er wirkt sich u. a. durch eine geschwächte Immunabwehr, durch Mikroangiopathien im Parodont sowie durch einen veränderten Kollagenstoffwechsel negativ auf die parodontale Gesundheit aus (Albandar, 2002). Bekanntermaßen können sich ein Diabetes und eine Parodontitis auch wechselseitig beeinflussen (Jepsen et al., 2015). Studien konnten nachweisen, dass Diabetespatienten sowohl höhere mittlere Taschensondbierungstiefen als auch einen höheren mittleren klinischen Attachmentverlust aufwiesen und sich der Kieferknochen schneller abbaute (Khader et al., 2006; Lalla et al., 2006; Costa et al., 2013). Die Auswirkungen eines Diabetes auf das Parodont sind dabei direkt mit der Einstellung des Blutzuckerspiegels assoziiert, wodurch bei einem gut

eingestellten Diabetes keine Unterschiede des parodontalen Zustands zu jenem bei Nichtdiabetikern auszumachen sind (Borgnakke, 2014).

Einige Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen Parodontitis und den Erkrankungen Hypertonie (Muñoz et al., 2020), Dyslipoproteinämie (Regoda und Rausch, 2009) und Rheumatoide Arthritis (Leech und Bartold, 2015) feststellen; in unserer Studie konnte allerdings keine Assoziation dieser Erkrankungen zu dem Schweregrad der Parodontitis verzeichnet werden.

Biochemische Parameter

Unter den KHK-Patienten mit schwerer Parodontitis konnten erhöhte Serumlevel von CRP (7,150 [2,80/27,0] vs. 10,10 [4,90/37,70]; p-Wert = 0,004) und IL-6 (6,80 [3,40/13,80] vs. 8,20 [4,20/18,150]; p-Wert = 0,003) im Blut nachgewiesen werden. Bei der Parodontitis handelt es sich um eine komplexe Entzündungskrankheit, daher zeigen sich die Auswirkungen der Erkrankung nicht nur lokal, sondern auch systemisch durch erhöhte Entzündungsparameter im peripheren Blut. Einige weitere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine schwere Parodontitis zu erhöhten Serumspiegeln an proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6, sowie an Akute-Phase-Proteinen, wie beispielsweise CRP, im Blutstrom führt (Kurtis et al., 2005; Paraskevas et al., 2008). Unsere Ergebnisse stehen somit im Einklang mit anderen Studien.

Neben den CRP- und IL-6-Spiegeln zeigte sich außerdem eine erhöhte Konzentration von Kreatinin unter den Parodontitispatienten mit schwerer Verlaufsform gegenüber den Patienten mit keiner oder milder Parodontitis (85,0 [72,0/104,0] vs. 89,0 [74,0/113,0]; p-Wert = 0,038). Kreatinin, ein Stoffwechselprodukt des Kreatins, dient in der Medizin vor allem als Laborparameter für die Nierenfunktion. Es ist anzunehmen, dass bei den KHK-Patienten mit schwerer Parodontitis eine verminderte Nierenfunktion für die erhöhte Kreatininkonzentration verantwortlich ist. In Studien wurde bereits eine Verbindung zwischen den Erkrankungen Parodontitis und chronischem Nierenleiden untersucht; eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitis negative Auswirkungen auf die Sterblichkeit von Patienten mit chronischem Nierenleiden haben kann (Sharma et al., 2016).

Bezüglich der weiteren erhobenen Blutparameter (Leukozyten, Total-Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol sowie Triglyzeride) konnte unter den KHK-Patienten kein statistisch relevanter Unterschied zwischen einer schweren Form der Parodontitis und keiner/einer milden Parodontitis festgestellt werden.

Zahnärztlich klinische Parameter

Die klinisch erhobenen zahnärztlichen Parameter der Koronarpatienten zeigten unter den Patienten mit schwerer Parodontitis gegenüber der Patientengruppe mit keiner/milder Parodontitis – so wie es auch anzunehmen war – erhöhte Medianwerte sowohl für den Plaqueindex, den Blutungsindex und die Sondierungstiefe als auch für den klinischen Attachmentverlust: Da ein reduzierter Mundhygienezustand bzw. ein damit einhergehender pathogener Plaquebefall schon lange als primäre Ursache für die Entstehung einer Parodontitis angesehen wird, war es zu erwarten, dass sich auch in unserer Studie eine Korrelation zwischen der Plaquemenge (0,60 [0,40/0,90] vs. 1,20 [0,80/2,0]; p-Wert < 0,001) und dem Schweregrad der Parodontitis herausstellt (Silness und Löe, 1964; Löe et al., 1986). Der BOP gibt Aufschluss über den Entzündungsgrad des intraalveolären Parodonts. Die erhöhten BOP-Werte (3,70 [0,0/7,90] vs. 8,30 [3,80/15,80]; p-Wert < 0,001) unter den Patienten mit schwerer Parodontitis spiegeln die stärker ablaufenden entzündlichen Prozesse des Zahnhalteapparats in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung wider (Ainamo und Bay, 1975). Bei der Interpretation dieser beiden Indizes sollte jedoch Berücksichtigung finden, dass die Erhebung der Werte unter stationären Bedingungen erfolgte und die Mundhygiene der Patienten dadurch potenziell von ihren gewohnten Maßnahmen im häuslichen Umfeld abweicht. Die fortschreitende Destruktion des Zahnhalteapparats im Parodontitisverlauf sowie die daraus entstehenden Zahnfleischtaschen erklären sowohl die erhöhten Sondiertiefen (3,10 [2,50/3,50] vs. 4,10 [3,60/4,60]; p-Wert < 0,001) als auch den erhöhten klinischen Attachmentverlust (3,30 [2,80/3,70] vs. 5,10 [4,50/6,20]; p-Wert < 0,001) unter den KHK-Patienten mit einer schweren Parodontitisform im Vergleich zu parodontal Gesunden bzw. KHK-Patienten mit einer milden Parodontitisform. Des Weiteren erwies sich der DMF/T-Index als erhöht unter der Patientengruppe mit schwerem Parodontitisverlauf gegenüber der Patientengruppe, die keine Parodontitis oder eine milde Parodontitis hatten (16,0 [11,0/21,0] vs. 21,0 [14,0/24,0]; p-Wert < 0,001): Die Anzahl gefüllter Zähne war zwar bei Vorliegen einer schweren Parodontitis geringer (7,0 [0,40/10,0] vs. 4,0 [1,0/6,0]; p-Wert < 0,001), jedoch hatte diese Patientengruppe gleichzeitig mehr fehlende Zähne (8,0 [3,0/13,0] vs. 16,0 [9,0/21,0]; p-Wert < 0,001) gegenüber der Vergleichskohorte mit keiner/milder Parodontitis. Die hohe Anzahl fehlender Zähne lässt sich durch den stetigen Gewebsverlust im Krankheitsverlauf der Parodontitis und der daraus resultierenden Lockerung der Zähne bis hin zum Zahnverlust begründen. Einen Zusammenhang zwischen zunehmendem Attachmentverlust und einem erhöhten Risiko für Zahnverlust konnte in Studien bereits nachgewiesen werden und wird durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt (Gilbert et al., 2002).

Subgingivaler Bakteriennachweis

Im Rahmen der Studie wurde subgingivale Plaque zur mikrobiologischen Untersuchung von 11 parodontopathogenen Markerkeimen entnommen. Wie anzunehmen war, wurde eine insgesamt höhere Bakterienlast der untersuchten Keime bei Vorliegen einer schweren Parodontitis im Vergleich zu der Patientengruppe „keine oder milde Parodontitis“ festgestellt. Die virulentesten Bakterien wurden durch Socransky et al. anhand ihrer Verbindungen untereinander in Komplexe eingeteilt (Socransky et al., 1998). Bei den Bakterien des orangenen Komplexes handelt es sich um mäßig bis stark pathogene Keime; sie stellen die Grundlage für die Besiedelung der sehr stark pathogenen Keime des roten Komplexes dar, welche sich wiederum im letzten Schritt der Kolonisierung ansiedeln. Zu den Bakterien des roten Komplexes zählen *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *T. denticola*; sie gelten als Leitkeime der Parodontitis, da sie an der Parodontitispathogenese maßgeblich beteiligt sind (Genco et al., 1996). Auch unsere Analyse der subgingivalen Plaque zeigte ein erhöhtes Vorkommen aller Bakterien des roten Komplexes (p -Wert $\leq 0,001$) sowie der Bakterien *P. intermedia* (p -Wert = 0,016), *P. micra* (p -Wert = 0,005), *C. rectus* (p -Wert = 0,001), *E. nodatum* (p -Wert < 0,001) des orangenen Komplexes bei KHK-Patienten mit schwerer Parodontitis gegenüber KHK-Patienten mit keiner/einer milden Parodontitis. Dies bestätigt unsere Annahme, dass spezifische Parodontitisbakterien den Schweregrad der parodontalen Erkrankung beeinflussen; zu diesem Ergebnis kamen in der Vergangenheit bereits einige andere Studien (Löe et al., 1986; Listgarten, 1987; Ting und Slots, 1997; Socransky et al., 1998; Socransky et al., 2002). Es konnte keine Assoziation zwischen der Bakterienlast von *A. actinomycetemcomitans* (p -Wert = 0,209), *F. nucleatum* (p -Wert = 0,139) sowie den Bakterien *E. corrodens* (p -Wert = 0,588), *C. sputigena*, *C. gingivalis* und *C. ochracea* (p -Wert = 0,686) des grünen Komplexes zu dem Schweregrad der Parodontitis verzeichnet werden. Studien zeigen, dass eine vermehrte Häufigkeit dieser Bakterien vor allem mit der Ätiologie und Pathogenese der aggressiven Parodontitis einhergeht (Heller et al., 2012).

5.2.2 Diskussion des 3-Jahres-Follow-ups

In unserer Studie erlitten 156 Patienten der untersuchten Studiengruppe ($n = 953$) nach 3 Jahren ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis – dies entspricht 16,4 % der Patientenkohorte. Bei 83,6 % der Patienten ist kein erneutes kardiovaskuläres Ereignis eingetreten – der Endpunkt wurde demnach nicht erreicht. Im Rahmen der Fallzahlplanung für die Ausgangsstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045070) wurde das Erreichen des Endpunktes nach einem Jahr Follow-up bei 15 % der Patienten angenommen. Im Vergleich erweist sich unsere Inzidenzrate von 16,4 % nach einer Follow-up-Zeit von 3 Jahren als gering. Eine Ursache für die

geringe Anzahl an sekundären Ereignissen in unserer Studienpopulation könnte möglicherweise eine Sensibilisierung der Patienten gegenüber ihrer Gesundheit sein – ausgelöst durch unsere umfangreichen Befragungen und Untersuchungen. Eventuell hat ein verbessertes Gesundheitsverhalten der Patienten einen positiven Einfluss auf das Outcome ihrer KHK gehabt. Ein Indiz dafür könnte der im Rahmen des 1-Jahres-Follow-ups festgestellte Rückgang an Rauchern von 4 % unter den Studienteilnehmern sein (Parallelstudie durch A. Lutze). Des Weiteren könnten auch, wie bereits in Abschnitt 5.1.1 ausgeführt, die Angaben der Patienten hinsichtlich der Endpunktereignisse im Rahmen des 3-Jahres-Follow-ups fehlerhaft und damit ursächlich für die geringe Anzahl an Folgeereignissen sein. Eine erneute internistische Untersuchung nach 3 Jahren hätte potenziell zu gesicherteren Ergebnissen geführt.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, in einem prospektiven Ansatz zu prüfen, ob bei Patienten mit nachgewiesener KHK innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Jahren der Schweregrad einer Parodontitis einen Einfluss sowohl auf die Inzidenz der einzelnen kardiovaskulären Endpunkttereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, Tod durch einen Schlaganfall, kardialer Tod) als auch auf die Inzidenz des „kombinierten Endpunktes“ hat. In den letzten Jahrzehnten haben sich bereits viele Studien mit der Assoziation der beiden inflammatorischen Erkrankungen Parodontitis und Atherosklerose (sowie ihrer Folgeerkrankungen) beschäftigt und Zusammenhänge nachweisen können (siehe Abschnitt 1.4.1); mit dem Einfluss einer Parodontitis auf kardiovaskuläre Sekundärereignisse befassten sich bislang jedoch nur wenige Studien.

Als ein Hauptergebnis unserer Studie fanden wir heraus, dass eine schwere Parodontitis die OR für das Erreichen des kombinierten Endpunktes unter den KHK-Patienten signifikant erhöht (OR = 1,409; 95,0 % Kl: 0,999 – 1,988; p-Wert = 0,05); die Odds, ein kardiovaskuläres Folgeereignis im Sinne des kombinierten Endpunkts zu erreichen, ist somit für Patienten mit einer schweren Parodontitis 40,9 % höher als für Patienten mit keiner/einer milden Parodontitis. Eine schwedische Studie von Renvert et al. aus dem Jahre 2010 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitis die OR für ein Sekundärereignis (in diesem Fall „akutes Koronarsyndrom“) signifikant erhöht (OR = 3,6; 95 % Kl: 2,0 – 6,6; p-Wert < 0,001) (Renvert et al., 2010). Auch hier wurde das Follow-up nach 3 Jahren durchgeführt, allerdings handelt es sich – im Gegensatz zu unserer longitudinalen Kohortenstudie – um eine Fall-Kontroll-Studie (165 Patienten mit akutem Koronarsyndrom vs. 159 gesunde Patienten). Darüber hinaus ergeben sich weitere Unterschiede zu unserer Studie hinsichtlich der differenten Erhebung der Parodontitisdiagnose (anhand des Alveolarknochenverlusts) sowie auch in Bezug auf die unterschiedliche Definition des Endpunktes. Des Weiteren wurde hier keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Eine andere,

ebenfalls aus Schweden stammende Fall-Kontroll-Studie untersuchte den Einfluss einer Parodontitis auf die Inzidenz des Endpunktes sowohl bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, als auch bei gesunden Patienten (Ferrannini et al., 2021). Auch in dieser Studie wurde nur die Odds Ratio berechnet, es wurden jedoch keine Überlebenszeitanalysen erhoben. Die Gesamtkohorte dieser Studie umfasste 1587 Patienten; das Follow-up wurde nach durchschnittlich 6,2 Jahren erhoben. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer zu Studienbeginn diagnostizierten Parodontitis im Vergleich zu parodontal gesunden Patienten eine 49 % höhere Chance aufwiesen, innerhalb von sechs Jahren den Endpunkt zu erreichen ($OR = 1,49$; 95 % KI: 1,11 – 2,00) – hierbei nahm das Risiko mit zunehmenden Schweregrad der Parodontitis zu. Der Zusammenhang war vor allem bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten, zu verzeichnen. Die OR deckt sich zunächst mit den von uns erhobenen Werten, einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass sich auch hier große Unterschiede im Studiendesign zeigen: So umfasste der Endpunkt dieser Studie neben dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall auch eine schwere Herzinsuffizienz sowie den generellen Tod. Ein weiterer Unterschied zu unserer Studie liegt in dem Parodontitisvorkommen innerhalb der Kohorte: Während bei uns nur 2,2 % der 1002 Patienten als parodontal gesund eingestuft wurden, konnte im Rahmen dieser Studie bei 62 % der Studienteilnehmer keine Parodontitis festgestellt werden. Womöglich sind diese Unterschiede darin begründet, dass in der Studie von Ferrannini et al. die Parodontitisdiagnose auf der Beurteilung des verbliebenen Alveolarknochens basierte ($\geq 80\% = \text{parodontal gesund}$ [985]; 79 – 66 % = moderate Parodontitis [489]; < 66 % = schwere Parodontitis [113]).

Der Vergleich der zwei Patientengruppen (schwere Parodontitis vs. keine/milde Parodontitis) zeigte unter Zeitbezug (Kaplan-Meyer-Überlebenszeitanalyse/Log-Rank-Test) jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,072), sondern nur eine Tendenz. Allerdings wurde im Rahmen der Überlebenszeitanalyse für den Parameter „fehlende Zähne“ ein signifikantes Ergebnis erhoben: Es zeigte sich, dass der kombinierte Endpunkt bei Patienten mit mehr als 11 fehlenden Zähnen früher erreicht wurde als bei Patienten mit bis zu 11 fehlenden Zähnen (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,003). Parodontitis stellt weltweit die Hauptursache für Zahnverlust bei Erwachsenen dar (Alabandar, 2005); fehlende Zähne gelten als aussagekräftigster Indikator für die Mundgesundheit und können auf langanhaltende Entzündungsprozesse hindeuten (Kocher et al., 2021). Unser Ergebnis könnte dadurch zu erklären sein, dass nicht allein das Vorliegen einer Parodontitis, sondern vor allem die Dauer der Parodontitiserkrankung einen Einfluss auf das weitere kardiovaskuläre Geschehen hat. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse hingegen standen weder eine schwere

Parodontitis ($HR = 1,176$; 95,0 % KI: $0,823 – 1,681$; $p = 0,372$ [Tendenz]) noch „fehlende Zähne“ ($HR = 1,007$; 95,0 % KI: $0,982 – 1,032$; $p = 0,578$) in einem signifikanten Zusammenhang zu dem Erreichen des kombinierten Endpunktes – sowohl eine schwere Parodontitis als auch „fehlende Zähne“ konnten daher nicht als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Sekundärereignisse identifiziert werden (s. unten). Unsere aufgestellte Hypothese 1 (s. Kapitel 2) kann demzufolge nur bedingt bestätigt werden, da für den Einfluss der Parodontitisform auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes nur ohne Zeitbezug signifikante Ergebnisse generiert werden konnten und ansonsten lediglich Tendenzen erkennbar waren. Eine Studie, die wie wir den Einfluss einer Parodontitis auf kardiovaskuläre Sekundärereignisse untersuchte und zudem Überlebenszeitanalysen durchführte, wurde im Jahr 2010 von Dorn et al. veröffentlicht: In der Studie zeigte sich unter den Nichtrauchern ($n = 252$) der Studienkohorte nach einem Follow-up-Zeitraum von durchschnittlich 2,9 Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Folgeereignis unter Patienten mit schwerer Parodontitis ($HR = 2,05$; 95 % KI: $0,93 – 4,53$); unter den Rauchern ($n = 632$) der Kohorte konnte dieses Ergebnis allerdings nicht verzeichnet werden (Dorn et al., 2010). Möglicherweise haben Unterschiede im Studiendesign zu den ungleichen Ergebnissen geführt. So wurden bspw. in die Studie von Dorn et al. Patienten nach einem Myokardinfarkt aufgenommen, wohingegen bei uns nur Patienten mit einer angiografisch gesicherten KHK in die Studie eingeschlossen wurden. Ferner wurden zur Cox-Analyse andere Kovariablen gewählt (Alter, Bildung, Geschlecht sowie Diabetes mellitus) und auch der kombinierte Endpunkt umfasste mehr kardiovaskuläre Ereignisse (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD] 390 bis 450) als unsere Studie. Zudem war die Studienkohorte ($n = 884$) zwar mit unserer Kohortengröße vergleichbar, jedoch waren die Patienten (durchschnittlich 54 Jahre) im Vergleich zu unseren Patienten (durchschnittlich 67 Jahre) deutlich jünger. Möglicherweise könnte im Altersunterschied eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sowie auch für die fehlende Assoziation zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Sekundärereignissen bei KHK-Patienten in unserer Studie liegen: Bereits 2008 konnten Dietrich et al. in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der KHK und der chronischen Parodontitis feststellen, allerdings nur bei Männern unter 60 Jahren ($HR = 2,12$; 95 % KI: $1,26 – 3,60$; p-Wert = 0,02) – bei Männern über 60 Jahren konnte kein signifikantes Ergebnis erhoben werden (Dietrich et al., 2008). In der Studie wurden jedoch nur Männer untersucht, die zu Beginn der Studie keine KHK hatten.

Bei separater Betrachtung der einzelnen Endpunkttereignisse in Bezug auf den Schweregrad der Parodontitis konnten mit Hilfe des Chi²-Tests nach Pearson (bzw. dem exakten Test nach Fisher [Tod durch Schlaganfall]) weder für den kardialen Tod (schwere Parodontitis = 11,7 % vs.

keine/milde Parodontitis = 8,1 %) noch für den Tod durch einen Schlaganfall (schwere Parodontitis = 1,1 % vs. keine/milde Parodontitis = 0,4 %) und das Auftreten eines Schlaganfalls/einer TIA (schwere Parodontitis = 2,7 % vs. keine/milde Parodontitis = 2,2 %) signifikante Ergebnisse erhoben werden. Auch wenn numerisch die genannten Einzelereignisse bei Patienten mit einer schweren Form der Parodontitis häufiger auftraten, zeichneten sich letztlich nur Tendenzen ab. Bezuglich des Endpunktes „Myokardinfarkt“ konnte kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Parodontitisdiagnose festgestellt werden. Im Rahmen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde dieses Ergebnis gestützt: Auch unter Zeitbezug konnten in Abhängigkeit von der Parodontitisdiagnose keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkttereignisse Myokardinfarkt (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,851), Schlaganfall/TIA (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,637) sowie auch beim „Tod durch einen Schlaganfall“ (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,176) und ebenso beim „kardialen Tod“ (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,078 [Tendenz]) erhoben werden. Da weder ohne noch mit Zeitbezug eine signifikante Assoziation zwischen der Parodontitisdiagnose und den einzelnen Endpunkttereignissen besteht, muss unsere Hypothese 2 (s. Kapitel 2) ablehnt werden.

Ein Nebenziel der vorliegenden Studie war es, potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren, welche die Inzidenz des kombinierten Endpunktes bei KHK-Patienten im Zeitraum des 3-Jahres-Follow-ups beeinflussen (Hypothese 3). Mittels multivariable Cox-Regressionsanalyse konnten sowohl ein erhöhtes Alter (HR = 1,027; 95,0 % Kl: 1,007 – 1,047; p-Wert = 0,006) als auch ein erhöhter Serumwert an CRP (HR = 1,003; 95,0 % Kl: 1,000 – 1,005; p-Wert = 0,048) und insbesondere ein Diabetes mellitus (HR = 1,964; 95,0 % Kl: 1,392 – 2,771; p-Wert < 0,001) als Risikofaktoren für das Auftreten des kombinierten Endpunktes detektiert werden – unsere Hypothese 3 kann demnach bestätigt werden. Die Ergebnisse decken sich mit Studien, in denen diese Risikofaktoren für erneute kardiovaskuläre Ereignisse bereits untersucht wurden (Pennlert et al., 2014; Karadeniz et al., 2015; Hubbard et al., 2021). Obwohl die ebenfalls adjustierten Kovariablen männliches Geschlecht, BMI, Rauchen, Hypertonie sowie Dyslipoproteinämie seit vielen Jahren als klassische Risikofaktoren für eine KHK gelten und zum Teil bereits als Prädiktoren für kardiovaskuläre Sekundärereignisse nachgewiesen wurden, konnten sie im Rahmen unserer Studie nicht als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Folgeereignisse bei KHK-Patienten bestätigt werden (Prugger et al., 2008; Graf und Schunkert, 2012; van der Heijden et al., 2013; Mach et al., 2020). Weiterhin konnten weder eine schwere Parodontitis (s. oben) noch diverse Parodontitisparameter (BOP, fehlende Zähne, Parodontitiskeimlast) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Dennoch kann ein Einfluss dieser Kovariablen auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes nicht gänzlich ausgeschlossen werden; die

Risikofaktoren Alter, CRP sowie Diabetes mellitus scheinen jedoch sehr viel stärkere Indikatoren für erneute kardiovaskuläre Ereignisse zu sein.

Schlussfolgerungen

Im Ergebnis der Studie wurde der kombinierte Endpunkt von Patienten mit einer schweren Parodontitis zwar im Vergleich zu Patienten mit milder/keiner Parodontitis signifikant häufiger erreicht, jedoch konnte dieses Ergebnis unter Zeitbezug weder im univariablen noch im multivariablen Vergleich bestätigt werden (Tendenzen waren jedoch erkennbar). Bei separater Betrachtung der Endpunkte kardialer Tod, Tod durch einen Schlaganfall, Auftreten eines Schlaganfalls/einer TIA sowie eines Myokardinfarkts zeigte sich weder im Häufigkeitsvergleich noch in der Überlebenszeitanalyse eine signifikante Assoziation zur Schwere der Parodontitis. Eine schwere Parodontitis stellt demnach keinen unabhängigen Risikofaktor oder prognostischen Marker für kardiovaskuläre Sekundärereignisse im 3-Jahres-Follow-up dar. Demzufolge kann aktuell keine Empfehlung für ein parodontales Screening mit ggf. anschließender Parodontitisbehandlung zur Prävention von kardiovaskulären Folgeereignissen bei Patienten mit einer KHK aus unserer Studie abgeleitet werden. Eventuell hätte ein längerer Beobachtungszeitraum zu einem anderen Ergebnis geführt, da eine Parodontitis möglicherweise erst nach längerem Bestehen Einfluss auf die Atheropathogenese nimmt und damit erneute kardiovaskuläre Ereignisse begünstigt. Ein weiteres Follow-up, beispielsweise nach 10 Jahren, könnte dazu beitragen, die prognostische Bedeutung einer schweren Parodontitis auf das Outcome einer KHK neu zu bewerten und vielleicht vorhandene Tendenzen zu verstärken bzw. zu signifikanten Ergebnissen zu führen. Des Weiteren waren im 3-Jahres-Follow-up 46,7 % der 953 Patienten an einer schweren Parodontitis erkrankt, bei 51 % der Patienten wurde eine milde Form der Parodontitis diagnostiziert und nur 2,3 % des Patientenkollektivs waren parodontal gesund. Möglicherweise hätte ein Vergleich von parodontal erkrankten Patienten versus parodontal gesunden Patienten zu eindeutigeren Ergebnissen geführt. Um eine statistisch relevante Kohortengröße an Patienten ohne eine parodontale Erkrankung zu generieren, wäre jedoch ein deutlich umfangreicheres Patientenkollektiv notwendig gewesen, da in dieser Altersgruppe nur sehr selten Patienten keinen durch Parodontitis verursachten Attachmentverlust aufweisen.

6 Literaturverzeichnis

Ainamo J, Bay I (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25:229-235.

Albandar JM (2002) Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 29:177-206.

Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 140:596-646.

Asai K, Yamori M, Yamazaki T, Yamaguchi A, Takahashi K, Sekine A, Kosugi S, Matsuda F, Nakayama T, Bessho K (2015) Tooth loss and atherosclerosis: the Nagahama Study. *J Dent Res* 94:52-58.

Baldus S, Kacmaz K, Frey N, Schunkert H, Smetak N, Voigtländer T, Thiele H (2023) Die Nationale Herz-Allianz – Update 2023. *Kardiologie* 17:65-71.

Balejo RDP, Cortelli JR, Costa FO, Cyrino RM, Aquino DR, Cogo-Müller K, Miranda TB, Moura SP, Cortelli SC (2017) Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci* 25:586-595.

Bamashmous S, Kotsakis GA, Kerns KA, Leroux BG, Zenobia C, Chen D, Trivedi HM, McLean JS, Darveau RP (2021) Human variation in gingival inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 118:27.

Bestehorn K, Stolpe S: Mortalität und Morbidität der Herzkrankheiten - ein Überblick. In: Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg.): Deutscher Herzbericht 2022. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2022, S. 13/14,23,36-38.

Borgnakke WS: Hyperglycemia/diabetes mellitus and periodontal infection adversely affect each other. In: Genco RJ, Williams RC (Hrsg.): Periodontal disease and overall health: a clinician's guide. 2. Aufl., Professional Audience Communications, Pennsylvania, 2014, S. 99-122.

Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A (2010) Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 37:230-240.

Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, Nibali L, Hujoel P, Laine ML, Lingström P, Manton DJ, Montero E, Pitts N, Range H, Schlueter N, Teughels W, Twetman S, Van Loveren C, Van der Weijden F, Vieira AR, Schulte AG (2017) Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 44:39-51.

Chapple ILC, Genco R (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 14:106-112.

Chen LJ, Lim SH, Yeh YT, Lien SC, Chiu JJ (2012) Roles of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. *J Biomed Sci* 19:79.

Cochran DL (2008) Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 79:1569-1576.

Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros LTC, Cortelli SC, Cortelli JR (2013) Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol* 84, 595-605.

Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JP, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Gudnason V (2008) Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 5:e78.

Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr (1951) Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 41:279-281.

de Oliveira C, Watt R, Hamer M (2010) Toothbrushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ* 340:c2451.

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

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

Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI (2008) Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 117:1668-1674.

Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J (2013) The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol* 40:70-84.

Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG, Falkner KL, Hovey KM, Iacoviello L, Trevisan M (2010) Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): the Western New York Acute MI Study. *J Periodontol* 81:502-511.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ (2012) Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 91:914-920.

Ferrannini G, Norhammar A, M Almosawi, Kjellstrom B, Buhlin K, De Faire U, Gustafsson A, Nygren LA, Nasman P, Lindahl B, Naslund U, Svenungsson E, Klinge B, Ryden L (2021) Periodontitis and cardiovascular outcome – a prospective follow-up of the PAROKRANK cohort. *Eur Heart J* 42:1120.

Fiehn N, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV (2005) Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 76:731-736.

Fischer-Rasokat U, Dill T, Hamm CW: Koronare Herzkrankheit. In: Arastéh K et al. (Hrsg.): Duale Reihe Innere Medizin. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2018, S.61-67.

Frohlich J, Al-Sarraf A (2013) Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol* 22:16-18.

Genco RJ (1996) Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 67:1041-1049.

Genco RJ, Borgnakke WS (2013) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 62:59-94.

Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, Lalla E (2004) Porphyromonasgingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 241:95-101.

Gilbert GH, Shelton BJ, Chavers LS, Bradford, Edward H Jr (2002) Predicting tooth loss during a population-based study: role of attachment level in the presence of other dental conditions. *J Periodontol* 73:1427-1436.

Gorenai V, Schönermark M, Hagen A: CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.): HTA-Bericht 117. DIMDI, Köln, 2012, S.58.

Gorman A, Kaye EK, Apovian C, Fung TT, Nunn M, Garcia RI (2012) Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *J Clin Periodontol* 39:107-114.

Graf T, Schunkert H (2012) Arterielle Hypertonie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Herz* 37:191-200.

Greenstein G, Lamster I (1997) Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. *J Periodontol* 68:421-431.

Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, Adourian A, Böhm M, van Veldhuisen DJ, Komajda M, Cleland JG, Wikstrand J, McMurray JJ, Aukrust P (2012) Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 33:2290-2296.

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC (2003) Systemic anti-infective periodontal therapy. A systemic review. *Ann Periodontol* 8:115-181.

Hajishengallis G (2014) Aging and its impact on innate immunity and inflammation: implications for periodontitis. *J Oral Biosci* 56:30-37.

Hajjar DP, Gotto AM (2013) Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol* 182:1474-1481.

Hamm CW, Liebeltau C, Dill T, Brandt R: Akutes Koronarsyndrom: Instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt. In: Arasteh K et al. (Hrsg.): Duale Reihe Innere Medizin. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2018, S.83.

Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L (2007) The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand* 65:1-13.

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

Hassell TM, Hefti AF (1991) Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 2:103-137.

Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA (2006) The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol* 33:241-253.

Heller D, Silva-Boghossian CM, do Souto RM, Colombo AP (2012) Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 57:973-980.

Hense HW (2003) Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 327:1238-1239.

Hoffmann T, Schützhold S, Kocher T, Holtfreter B: Parodontalerkrankungen. In: Jordan R, Micheelis W (Hrsg.): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Deutscher Zahnärzteverlag DÄV, Köln, 2016, S.324-326,405-407,504-510.

Holdt MH, Teupser D: Genetic background of atherosclerosis and its risk factors. In: Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D (Hrsg.): The ESC Textbook of preventive Cardiology. Oxford University Press, Oxford, 2015, S. 21-25

Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL (2020) Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology*. 54:171-179.

Hubbard D, Colantonio LD, Rosenson RS, Brown TM, Jackson EA, Huang L, Orroth KK, Reading S, Woodward M, Bittner V, Gutierrez OM, Safford MM, Farkouh ME, Muntner P (2021) Risk for recurrent cardiovascular disease events among patients with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 20:58.

Iwai T (2009) Periodontal bacteremia and various vascular diseases. *J Periodontal Res* 44:689-694.

Iwasaki M, Yoshihara A, Moynihan P, Watanabe R, Taylor GW, Miyazaki H (2010) Longitudinal relationship between dietary omega-3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition* 26:1105-1109.

Jeftha A, Holmes H (2013) Periodontitis and cardiovascular disease. *SADJ* 68:60-63.

Jepsen S, Kebschull M, Deschner J (2011) Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt* 54:1089-1096.

Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M (2015) Science transfer: oral health and general health - the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *J Clin Periodontol* 42:1071-1073.

Kapellas K, Maple-Brown LJ, Jamieson LM, Do LG, O'Dea K, Brown A, Cai TY, Anstey NM, Sullivan DR, Wang H, Celermajer DS, Slade GD, Skilton MR (2014) Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 64:702-708.

Karadeniz M, Duran M, Akyel A, Yarlioglu M, Ocek AH, Celik IE, Kilic A, Yalcin AA, Ergun G, Murat SN (2015) High sensitive CRP level is associated with intermediate and high syntax score in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J* 56:377-380.

Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marques W. (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 93:1045-1053.

Kerrigan SW (2015) The expanding field of platelet-bacterial interconnections. *Platelets* 26:293-301.

Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ (2006) Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20:59-68.

Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E (2016) The oral microbiome — an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 221:657-666.

Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017) Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 3:17038.

Klein H, Palmer CE (1938) Studies on dental caries. VII. Sex differences in dental caries experience of elementary school children. *Public Health Rep* 53:1685-1690.

Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, Lingam S (2013) Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J* 15:92.

Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson, TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW (1997) The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24:72-77.

Kraft P: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. Elsevier, München, 2018, S.1-7.

Kreuzer J, Tiefenbacher C: Atherosklerose Taschenatlas spezial. Thieme, Stuttgart, 2003, S.2.

Krummenauer F, Baulig C, Al-Nawas B (2011) Studiendesigns in der Implantologie (IV): Projektmanagement in Klinischen Studien – Meilensteine und Zeithorizont. *Zahnärztl Impl* 27:177-181.

Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, Bal B (2005) Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol* 76:1849-1855.

Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, Lamster IB (2006) Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: A case-control study. *Diabetes Care* 29:295-299.

Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T (1999) Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol* 4:53.

Leech MT, Bartold PM (2015) The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract. Res Clin Rheumatol* 29:189-201.

Leishman SJ, Do HL, Ford PJ (2010) cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol* 21:2.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473:317-325.

Listgarten MA (1987) Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. *J Periodontal Res* 22:172-178.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E (1986) Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 13:431-445.

Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F (2004) Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol* 75:557-564.

Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407:233-241.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O (2020) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188.

Mariotti AJ (2005) Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol* 76:1391-1397.

Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298:779-781.

Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013) Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:786-194.

Meyle J, Chapple I (2015) Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 69:7-17.

Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W (2011) Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *J Dent Res* 90:199-202.

Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz-Guzik M, Barbosa Ribeiro A, Orlandi M, Guzik TJ, Hingorani AD, Nart J, D'Aiuto F (2020) Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res* 116:28-39.

Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR (2019) What Is the heritability of periodontitis? a systematic review. *J Dent Res* 98:632-641.

Nociti FH Jr, Casati MZ, Duarte PM (2015) Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000* 67:187-210.

O'Connor JP, Milledge KL, O'Leary F, Cumming R, Eberhard J, Hirani V (2020) Poor dietary intake of nutrients and food groups are associated with increased risk of periodontal disease among community-dwelling older adults: a systematic literature review. *Nutr Rev* 78:175-188.

Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, Yamane G, Ishihara K (2012) Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J* 163:164-167.

Oster O: Referenzwerte. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.): Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin/Heidelberg, 2003, Anhang A.

Otten JE, Pelz K, Christmann G (1987) Anaerobic bacteremia following tooth extraction and removal of osteosynthesis plates. *J Oral Maxillofac Surg* 45:477-480.

Page RC, Eke PI (2007) Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78:1387-1399.

Page RC, Kornman K (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 14:9-11.

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA (2005) Mechanisms of action of environmental factors - tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 32:180-195.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS (2018) Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol* 45:162-170.

Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35:277-290.

Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund PG (2014) Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke* 45:1839-1841.

Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, Brand-Herrmann SM, Keil U (2008) Cardiovascular risk factors and mortality in patients with coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 23:731-737.

Regoda M, Rausch-Fan X (2009) Korrelation zwischen Parodontitis und Hyperlipidämie – in-vivo- und in-vitro-Studie (Diplomarbeit). Wien: Universität Wien.

Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR (2010) Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? a follow-up study over 3 years. *J Periodontol* 81:992-1000.

Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR (2006) Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 77:1110-1119.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1998) Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97:425-428.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836-843.

Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021, S. 10. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 28.11.2023)

Roberts R (2008) A customized genetic approach to the number one killer: coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 23:629-633.

Ross R (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126.

Ross R, Glomset J, Harker L (1977) Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 86:675-684.

Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R (2013) Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 6:399-411.

Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari NE, Loos BG, Jepsen S, Schreiber S (2009) Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 5:e1000378.

Schlein RA, Kudlick EM, Reindorf CA, Gregory J, Royal GC (1991) Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 99:466-472.

Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, Beck J, Offenbacher S (2018) Periodontal disease, regular dental care use and incident ischemic stroke. *Stroke* 49:355-362.

Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL (2016) Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *J Clin Periodontol* 43:104-113.

Shiau HJ, Reynolds MA (2010) Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *J Periodontol* 81:1379-1389.

Silness J, Löe H (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 22:121-135.

Slots J, Reynolds HS, Genco R (1980) Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infect Immun* 29:1013-1020.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25:134-144.

Socransky SS, Smith C, Haffajee AD (2002) Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 29:260-268.

Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S (2019) The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int* 116:711-717.

Ting M, Slots J (1997) Microbiological diagnostics in periodontics. *Compend Contin Educ Dent* 18:861-864.

Tonetti MS, Claffey N (2005) Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 32:210-213.

Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 356:911-920.

Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A (2013) The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity. *Obes Res Clin Pract* 7:321-329.

van der Heijden AAWA, Van't Riet E, Bot SDM, Cannegieter SC, Stehouwer CDA, Baan CA, Dekker JM, Nijpels G (2013) Risk of a recurrent cardiovascular event in individuals with type 2 diabetes or intermediate hyperglycemia: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 36:3498-3502.

van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC (2011) Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 38:142-158.

van Peet PG, Drewes YM, de Craen AJ, Westendorp RG, Gussekloo J, de Ruijter W (2012) Prognostic value of cardiovascular disease status: the Leiden 85-plus study. *AGE* 35:1433-1444.

Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL (1982) Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 54:608-612.

World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:1-253.

Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC (2007) The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 43:102-132.

7 Thesen

1. Sowohl Parodontitis als auch KHK sind inflammatorische Erkrankungen mit multifaktorieller Genese. Beide Krankheitsbilder weisen eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung auf. Die Daten des in dieser Studie erhobenen Follow-ups bestätigen dies und zeigen eine hohe Parodontitisprävalenz in der Studienkohorte: Von den 953 KHK-Patienten des 3-Jahres-Follow-ups waren 46,7 % an einer schweren Parodontitis sowie 51 % an einer milden Parodontitis erkrankt.
2. Die Assoziation zwischen Parodontitis und KHK wird bereits seit einigen Jahren erforscht. Der Zusammenhang beider Erkrankungen wird sowohl durch gemeinsame Risikofaktoren (z. B. Nikotin) als auch durch Entzündungsmediatoren (CRP, Interleukin-6), durch Bakterämie parodontopathogener Keime sowie durch genetische Faktoren erklärt. Der Einfluss einer Parodontitis auf Sekundärereignisse bei Patienten mit koronarer Vorerkrankung wurde bislang wenig untersucht. In der vorliegenden Teilstudie sollte daher die Bedeutung einer schweren Parodontitis auf die Inzidenz erneuter kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall) bei KHK-Patienten untersucht werden. Die Sekundärereignisse wurden zum „kombinierten Endpunkt“ zusammengefasst.
3. Nach drei Jahren Follow-up trat bei 16,4 % der 953 KHK-Patienten ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis auf. Eine schwere Parodontitis erhöhte signifikant die Odds für den kombinierten Endpunkt. Bei der Kaplan-Meier-Analyse bzw. dem Log-Rank-Test ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Patienten mit keiner/milder und schwerer Parodontitis. Auch die Cox-Regression zeigte für KHK-Patienten mit schwerer Parodontitis keine signifikante Erhöhung des Risikos für den kombinierten Endpunkt.
4. Bei separater Betrachtung der Endpunkte (kardialer Tod, Tod durch Schlaganfall, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt) konnte keine signifikante Assoziation zur Schwere der Parodontitis festgestellt werden (Kreuztabellen, Chi²-Test, Fisher-Test). Auch in der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit keiner/milder und schwerer Parodontitis ermittelt (Kaplan-Meier-Analyse/Log-rank-Test).

5. Als Risikofaktoren für die Inzidenz des kombinierten Endpunktes im Beobachtungszeitraum von drei Jahren konnten mit Hilfe der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ein erhöhtes Alter, ein erhöhter CRP-Serumspiegel sowie ein Diabetes mellitus identifiziert werden.
6. Patienten mit mehr als 11 fehlenden Zähnen erreichten den kombinierten Endpunkt früher als Patienten mit bis zu 11 fehlenden Zähnen (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,003). Fehlende Zähne gelten als aussagekräftigster Indikator für die Mundgesundheit und können auf langanhaltende parodontale Entzündungsprozesse hindeuten (Kocher et al., 2021). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse hingegen stand die Anzahl fehlender Zähne in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu dem kombinierten Endpunkt und konnte daher nicht als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Sekundärereignisse identifiziert werden.
7. Patienten mit schwerer Parodontitis waren bei dem Vergleich der demografischen Daten häufiger männlich, litten an Diabetes mellitus und rauchten. Diese Patientengruppe wies erwartungsgemäß höhere Serumspiegel von CRP, IL-6 und Kreatinin auf. Auch die meisten zahnärztlich-klinischen Parameter und bestimmte subgingivale Bakterien hatten erhöhte Werte unter den Patienten mit schwerer Parodontitis verglichen mit den Patienten mit milder/keiner Parodontitis.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe.

Die direkt oder indirekt übernommenen Daten aus anderen Quellen sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Tartu, den 03.04.2025

Ann-Christin Benten

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass keine früheren Promotionsversuche mit dieser Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form weder an einer in- noch an einer ausländischen Fakultät erfolgt sind.

Tartu, den 03.04.2025

Ann-Christin Benten

Danksagung

Abschließend möchte ich mich herzlich bei all den Personen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn apl. Prof. Dr. med. dent. habil. Stefan Reichert zum einen für die Bereitstellung des Themas, zum anderen für seine hervorragende Betreuung, sein stetiges Engagement sowie seine ständige Hilfsbereitschaft sowohl während der Datenerhebung als auch beim Verfassen der Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei apl. Prof. Dr. rer. nat., rer. medic. habil. Susanne Schulz für ihre äußerst freundliche und stets geduldige Betreuung bei der Durchführung der Statistik bedanken. Ihre fachliche Expertise und ihre wertvollen Hinweise waren mir immer eine große Hilfe.

An dieser Stelle möchte ich außerdem der Direktorin der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Frau Prof. Dr. med. dent. Kerstin Bitter, meinen Dank für die Möglichkeit der Promotion aussprechen.

Des Weiteren danke ich Frau Andrea Lutze und Herrn Tim Seifert ganz herzlich für ihren Einsatz bei der umfangreichen Erhebung der Patientendaten zu Studienbeginn, welche eine zentrale Grundlage für diese Arbeit bildeten.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, allen voran bei meinen Eltern für die kontinuierliche Unterstützung während des Studiums, bei meiner Schwester Barbara für ihren Rat zu statistischen Anliegen sowie bei meinem Mann Sebastian für seine andauernde positive Motivation und seinen liebevollen Rückhalt bis zur Fertigstellung der Promotion.