

Aus der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. dent. Hans-Günter Schaller)

**Parodontale, internistische und serologische Befunde sowie die Verteilung von
IL-6 c.-174 G/C Genotypen unter Patienten mit koronarer Herzerkrankung
und ihr Einfluss auf die Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

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

von Volker Beschow

geboren am 19.05.1986 in Halle (Saale)

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. dent. Stefan Reichert

Gutachterin/Gutachter:

1. apl. Prof. Dr. Stefan Reichert (Universität Halle-Wittenberg)
2. Prof. Dr. H. Taubert (Universität Erlangen)
3. apl. Prof. Dr. Dr. Alexander Eckert (Universität Halle-Wittenberg)

26.01.2017

23.10.2017

Referat

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen trotz der Fortschritte in der Akutbehandlung, der Primär- und Sekundärprävention die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Für die Entwicklung effizienter, präventiver und therapeutischer Interventionen ist die Identifizierung kausaler kardialer Risikofaktoren elementar. Aufgrund seiner der KHK vergleichbaren chronisch-inflammatorischen Pathogenese gilt die Parodontitis als möglicher prädiktiver Faktor. Als zentraler Mediator einer derartigen Inflammation agiert das Zytokin IL-6, dessen Transkriptionsrate durch den c.-174 G/C-Polymorphismus (rs1800795) und c.-565 G/A-Polymorphismus (rs1800797) modifiziert werden kann. Ziel dieser Studie war es, unter Berücksichtigung der Polymorphismen, die prospektive potentielle Bedeutung der Parodontitis und ihrer Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit KHK nachzuweisen. Dazu wurden 942 Probanden dental sowie internistisch untersucht und in ein einjähriges Follow-Up aufgenommen. Nach DNA-Isolation, PCR und Elektrophorese konnte aufgrund eines Kopplungsungleichgewichts (Haploview) die weitere Analyse ausschließlich anhand des SNPs rs1800795 erfolgen. Die Auswertung der Studiendaten ergab eine grundsätzliche Koprävalenz zwischen KHK und Parodontitis (97,9 %) bei einem signifikant erhöhten Anteil an schweren Parodontitiden im Vergleich zur IV. DMS, sowie einem erhöhten Anteil an Männern ($p < 0,05$). Innerhalb dieser Kohorte wurde eine signifikant schlechtere orale Hygiene, bei erhöhten Raten an Bakterien des roten Komplexes (*P.g.*, *T.d.*) sowie erhöhtem IL-6- und CRP-Serumspiegel ($p < 0,05$) nachgewiesen. Bezüglich des IL-6-Serumspiegel ließ sich kein Einfluss des SNPs identifizieren, jedoch wiesen Träger des C-Allels respektive GC/CC-Genotyps eine signifikant erhöhte Bakterienanzahl (*P.g.* und *T.f.*) auf und waren häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen ($p = 0,098$). Innerhalb des einjährigen Follow-Ups erlitten 69 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis (Schlaganfall/TIA, MI, kardialer Tod), signifikant häufiger bei bekanntem kardialen Primäreignis ($p < 0,05$). Darüber hinaus wiesen sie eine signifikant erhöhte Anzahl verlorener Zähne (14 vs. 10), eine mäßige Mundhygiene (PI > 1 HR: 1,83) und tendenziell häufiger eine schwere Parodontitis ($p = 0,258$) auf. Zudem wurden erhöhte CRP- und IL-6-Serumspiegel gemessen, die insbesondere bei Trägern des C-Allels erhöht waren (11,3 vs. 8,8 pg/ml; $p = 0,253$) und für die tendenziell höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Vorliegen des CC-Genotyps ($p = 0,327$) ursächlich sein könnten. Obwohl sich die kausale Assoziation zwischen Parodontitis und KHK nicht abschließend klären lässt, ist es aufgrund der signifikanten Bedeutung einer suffizienten Mundhygiene für die Rate an kardiovaskulären Folgeereignissen sinnvoll, ein parodontologisches Konzept in die Prävention einzubetten. Wenngleich ein signifikanter Einfluss des Polymorphismus nicht feststellbar war, so zeigten Träger des C-Allels einen schwereren proinflammatorischen Verlauf, welcher sich ggf. im Rahmen der 3- und 5-Jahresüberlebensdaten als signifikant herausstellt.

Beschow, Volker: Parodontale, internistische und serologische Befunde sowie die Verteilung von IL-6 c.-174 G/C Genotypen unter Patienten mit koronarer Herzerkrankung und ihr Einfluss auf die Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhalt

1	EINLEITUNG	1
1.1	EINFÜHRUNG	1
1.2	PARODONTOPATHIEN.....	2
1.2.1	Epidemiologie der Parodontitis	2
1.2.2	Klassifikation	5
1.2.3	Ätiologie.....	5
1.2.4	Pathogenese.....	6
1.3	ARTERIOSKLEROSE.....	8
1.3.1	Pathogenese.....	9
1.3.2	Koronare Herzerkrankung	10
1.3.3	Ätiologie der koronaren Herzerkrankung	10
1.4	ZYTOKINE.....	11
1.4.1	Interleukin (IL-6)	13
1.4.2	Genetische Polymorphismen.....	15
1.4.3	Relevanz des c.-174 G/C Polymorphismus (rs1800795).....	15
2	ZIELSTELLUNG	17
2.1	HAUPTZIELE	17
2.2	NEBENZIELE	17
2.3	HYPOTHESEN	17
3	MATERIAL UND METHODEN	18
3.1	STUDIENDESIGN.....	18
3.2	MATERIAL	19
3.2.1	Informationsblatt	19
3.2.2	Aufnahmebogen	19
3.2.3	Messinstrumente	19
3.3	METHODIK.....	20
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien für die KHK-Patienten	20
3.3.2	Datenerhebung	20
3.3.3	Anamnese.....	20
3.3.4	Zahnmedizinische klinische Untersuchung	21
3.3.5	Mikrobiologische Untersuchung	23
3.3.6	Medizinisch klinische Untersuchung	25
3.3.7	Genetische Untersuchung.....	26
3.4	FOLLOW-UP-DATEN	29
3.5	STATISTIK.....	30

4	ERGEBNISSE	30
4.1	BASELINE-DATEN	30
4.1.1	Parodontale und oralhygienische Parameter	31
4.1.2	Kardiale Parameter	34
4.1.3	Serologische Parameter	35
4.1.4	Genetische Parameter	37
4.1.5	Zusätzliche Risikoparameter	40
4.2	FOLLOW-UP-DATEN	41
4.2.1	Parodontale und oralhygienische Parameter	42
4.2.2	Serologische Parameter	44
4.2.3	Genetische Parameter	45
4.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	47
5	DISKUSSION	49
5.1	DISKUSSION DER METHODE.....	49
5.2	DISKUSSION DES STUDIENDESIGNS	50
5.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
5.3.1	Diskussion demografischer Parameter	52
5.3.2	Diskussion parodontaler und oralhygienischer Parameter	53
5.3.3	Diskussion kardialer und serologischer Parameter	57
5.3.4	Diskussion genetischer Parameter	58
5.3.5	Diskussion zusätzlicher Risikoparameter	61
5.4	DISKUSSION DER FOLLOW-UP-ERGEBNISSE	62
5.4.1	Diskussion demografischer Parameter	63
5.4.2	Diskussion parodontaler und oralhygienischer Parameter	63
5.4.3	Diskussion kardialer und serologischer Parameter	66
5.4.4	Diskussion genetischer Parameter	67
6	ZUSAMMENFASSUNG	69
7	LITERATURVERZEICHNIS	71
8	THESEN	79
	ANHANG	
	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNGEN	
	DANKSAGUNG	

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
A.a.	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	American Academy of Periodontology
AGE	Advanced Glycation Endproducts
B.m.	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>
BMI	Body Mass Index
BOP	Bleeding on Probing
BP	Basenpaare
C	Cytosin
CABG	coronary-artery-bypass surgery (Koronararterien-Bypass)
CAL	clinical attachment loss (Klinischer Attachmentverlust)
CD4	cluster of differentiation 4
CPI	Community Periodontal Index
C.r.	<i>Campylobacter rectus</i>
C.sp.	<i>Capnocytophaga spp.</i>
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
DMF/T	Decayed, Missing, Filled - Tooth
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
ECAM-1	Endothelial Cell Adhesion Molecule 1
ECTIM	Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde
E.c.	<i>Eikenella corrodens</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E.n.	<i>Eubacterium nodatum</i>
F.n.	<i>Fusobacterium nucleatum/periodonticum</i>
G	Guanin
GP	Glykoprotein

HDL	High Density Lipoprotein
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IDB	Interdentalbürstchen
IG	Immunglobulin
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
LURIC	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study
MAP	Mitogen-Activated Protein
MI	Myokardinfarkt
MMP	Matrix-Metalloproteasen
NF- κ B	„nuclear factor kappa B“- Nukleärer Transkriptionsfaktor kappa B
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey
NK	Natürliche Killerzellen
NSTEMI	Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt
NUG	Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis
NUP	Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis
p	Signifikanz
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PD	Pocket Depth
PDGF	Platelet-derived-growth-factor
P.g.	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
P.i.	<i>Prevotella intermedia</i>
PI	Plaqueindex
P.m.	<i>Parvimonas micra</i> (alt: <i>Peptostreptococcus micros</i>)
PMN	polymorphkernigen neutrophile Granulozyten

PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Re-PTCA	Rekanalisation von Stent-Restenosen
RES	Retikuloendotheliales System
Rez	Rezession
σ	Standardabweichung
SHIP	Study of Health in Pomerania
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SM	Schrittmacher
ST	Sondierungstiefe
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STEMI	ST-Strecken Elevations Myokardinfarkt.
T	Thymin
TAE	Tris-Acetat-EDTA
T.d.	<i>Treponema denticola</i>
T.f.	<i>Tannerella forsythia</i>
TGF- β	Transforming-growth-factor- β
TIA	Transistorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor
TXA2	Thromboxan-A2
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in Deutschland, analog zu anderen westlichen Industrienationen, die häufigste Todesursache dar. Nahezu jeder zweite Todesfall geht auf eine derartige Erkrankung zurück. Laut Statistischem Bundesamt erlagen im Jahr 2010 etwa 41,1% der Verstorbenen den Folgen einer Herz-Kreislaufkrankung. Unter diesen Erkrankungen sind insbesondere die Arteriosklerose und ihre Folgeerscheinungen wie Koronare Herzkrankung (KHK), Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall von Bedeutung. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind somit für einen erheblichen Teil der Morbidität, Mortalität und entsprechender Kosten im Gesundheitssystem verantwortlich. Die jährlichen Kosten zur ambulanten und stationären Versorgung, Prävention, Pflege, für Gesundheitsgüter und Verwaltung beliefen sich im Jahr 2008 auf 37 Mrd. Euro, 2014 auf 37,4 Mrd. Euro (Statistisches Bundesamt) und 2020 werden 41,3 Mrd. Euro erwartet (Centre for Economics and Business Research (Cebr), 2014).

Trotz wesentlicher Fortschritte in der Akutbehandlung, der Primär- und Sekundärprävention in den vergangenen Jahrzehnten steigt die Prävalenz durch Arteriosklerose verursachter Herzkrankungen. Dies lässt sich nicht zuletzt aufgrund einer Zunahme an wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Rauchen, Adipositas und Bewegungsmangel erklären. Allein in Sachsen-Anhalt wurden 2013 5.735 Patienten aufgrund einer arteriosklerotischen Herzkrankung stationär aufgenommen. Dies stellt eine Zunahme von 27,8 % im Vergleich zu 2006 dar (Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt). Die Identifizierung kardialer Risikofaktoren stellt somit eine wesentliche Notwendigkeit dar, um diese Ereignisraten zu senken.

Möglicherweise stellt dabei die Parodontitis einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die Diskussion um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem parodontalen Entzündungsgeschehen und anderen inflammatorischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der KHK, sind nicht neu. Bereits 1900 stellte Hunter eine Assoziation zwischen oraler „Sepsis“ und systemischen Erkrankungen dar. Diese „Herdtheorie“ wurde in den folgenden Jahren u.a. vom Internisten Pässler (1909) in Deutschland etabliert und durch weitere Studien untermauert (Rosenow, 1919). Die Annahme, dass die systemische Disseminierung eines in der Mundhöhle vorkommenden Mikroorganismus und seiner Toxine im Rahmen einer fokalen Infektion eine systemische Erkrankung auslösen oder zu dessen Exazerbation führen kann, bedingte über Jahrzehnte hin einen regelrechten „Exodontismus“, wobei avitale oder parodontal erkrankte Zähne größtenteils extrahiert wurden. Ende der 30er Jahre mehrten sich die wissenschaftlichen Zweifel hinsichtlich der Evidenz dieser „fokalen Infektionstheorie“. Neben der fehlenden Implementierung von Kontrollkohorten und der Reproduzierbarkeit der Untersuchungen wurden insuffiziente bakterielle Kulturtechniken herangezogen (Hughes, 1994). So konnten Williams und Burket (1951) keine Hinweise auf die Ausheilung systemischer Erkrankungen, wie Arthritis, rheumatische Herzkrankung oder

Nierenleiden trotz frühzeitiger Entfernung infektiöser Zahnfoci feststellen. Im Zuge der Einführung wirksamer Antibiotika und der Verbesserung der oralen Hygiene geriet die rigorose Zahnextraktion zunehmend in Misskredit. Mit Beginn der 90er Jahre und einem verbesserten pathogenetischen Verständnis systemischer Erkrankungen, rückte die mögliche bidirektionale Wechselwirkung zwischen Parodontitis und der KHK verstärkt in den Fokus der Forschung (Syrjänen, 1990).

Vor dem pathogenetischen Hintergrund der Arteriosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung (Ross, 1999) konnten in den letzten Jahren verschiedene Studien zeigen, dass Entzündungen des Parodonts mit der Inzidenz arteriosklerotischer Erkrankungen assoziiert sind (Beck et al., 1996; Haynes und Stanford, 2003). Bei detaillierter Betrachtung hinsichtlich der Art und des Ausmaßes der Immunreaktion, zeigten sich dabei interindividuelle Unterschiede, welche womöglich auf genetische Risikofaktoren zurückzuführen sind.

Ziel dieser Studie war es erstmalig, in einem prospektiven Ansatz die Fragestellung zu untersuchen, ob bei stationären Patienten mit koronarer Herzerkrankung ein Zusammenhang zwischen einem funktionell relevanten Polymorphismus im Gen von Interleukin-6, einem wesentlichen Entzündungsmediator der Akute-Phase-Reaktion, dem Schweregrad der Parodontitis sowie der Inzidenz an neuen kardiovaskulären Ereignissen besteht.

1.2 Parodontopathien

Die Parodontitis zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Sie ist durch eine lokalisiert oder generalisiert auftretende Entzündung des marginalen Desmodonts charakterisiert, die im weiteren Verlauf zu einem Abbau des alveolären Knochens und zum Verlust des parodontalen Attachments führt. Ursache ist das komplexe Wirkungsspiel zwischen Bakterien und entsprechender Entzündungsreaktion des Körpers.

1.2.1 Epidemiologie der Parodontitis

Eine der ersten epidemiologischen Studien zur Prävalenz der Parodontitis veröffentlichten Marshall-Day et al. (1955). Sie stellten eine hohe Prävalenz der Gingivitis bei Jugendlichen fest, welche mit zunehmendem Alter rasch abfiel, wohingegen die Häufigkeit der Parodontitis bis zum 35. Lebensjahr auf annähernd 100 % anstieg und dann weitestgehend konstant blieb. Des Weiteren stellten sie ab einem Alter von 20 Jahren einen etwa linear proportionalen Anstieg des Zahnverlustes fest. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ramfjord et al. (1968), die sechs Studien hinsichtlich der Parodontitisprävalenz in fünf unterschiedlichen Entwicklungsländern auswerteten und eine nahezu 100 %-ige Prävalenz an Parodontopathien feststellten. Dabei stellten sie eine direkte signifikante Beziehung zwischen der Menge an Plaque bzw. Zahnstein und dem Schweregrad der Parodontitis fest. Vergleichbare Daten bezüglich des Zusammenspiels von Plaque und Parodontitis und der im Alter zunehmenden Prävalenz von Parodontitis stellten Loe et al. (1986) vor. Im Rahmen ihrer als Longitudinalstudie an Teeplantagenarbeitern aus Sri Lanka angelegten Untersuchung konnten sie den Verlauf einer Parodontitis, ohne therapeutische Interventionen und professionellen

Mundhygieneinstruktionen, aufzeichnen. Knapp 90 % aller Probanden entwickelten eine Parodontitis, 8 % davon eine aggressive Verlaufsform mit vollständigem Zahnverlust bis zum 45. Lebensjahr. Lediglich 11 % aller Arbeiter zeigten neben einer bestehenden Gingivitis keine nennenswerten Attachmentverluste (CAL).

Im Rahmen des „National Health and Nutritional Examination Survey“ (NHANES) wird in den USA bis heute eine der umfangreichsten Studien (N=16149) über parodontale Erkrankungen durchgeführt. Albandar et al. (1999) fanden bei etwas mehr als der Hälfte (53 %) aller Probanden über 30 Jahren CAL von ≥ 3 mm, wobei im Durchschnitt 19,6 % der Zähne pro Person davon betroffen waren. Erhöhte Sondierungstiefen ($ST \geq 3$ mm) konnten bei 63,9 % aller Patienten festgestellt werden. Der Attachmentverlust als auch die Prävalenz der Parodontitis stiegen bis zum 80. Lebensjahr, während in der Alterskohorte der 80- bis 90-Jährigen das Vorkommen an moderaten und schweren Parodontitiden sank. Dies begründeten Albandar et al. (1999) mit der relativen Abnahme des CAL bedingt durch die hohe Anzahl von Zahnverlusten und zunehmenden Rezessionen innerhalb dieser Alterskohorte. Die Auswertung aktueller Daten (2009-2010) ergab eine Parodontitisprävalenz von insgesamt 47,2 % bei über 30-jährigen Amerikanern. Eine milde Form der Parodontitis zeigte sich bei 8,7 % der untersuchten Patienten, 30 % der Probanden wiesen eine moderate Parodontitis auf, während sich bei 8,5 % eine schwere Verlaufsform diagnostizieren ließ. Unterschiede in der Prävalenz zeigten sich insbesondere hinsichtlich der Ethnizität, des Bildungsstandes sowie des Geschlechts (Thornton-Evans und Eke, 2013).

Ungleich größer sind die im Rahmen der Deutschen Mundgesundheitsstudie IV (DMS IV, Micheelis et al., 2008) erhobenen Daten bezüglich der Krankheitshäufigkeit in Deutschland. Dabei sind nahezu $\frac{3}{4}$ aller erwachsenen Deutschen zwischen 35 und 44 Jahren von moderaten (52,7 %) oder schweren Formen (20,5 %) der Parodontitis betroffen. Mit zunehmendem Alter steigt insbesondere der Anteil an schweren Verlaufsformen bis auf 39,8 % bei 65- bis 74-Jährigen. Im Vergleich zur Dritten Mundgesundheitsstudie (DMS III) aus dem Jahr 1997 zeigt sich eine signifikante Steigerung um etwa $\frac{1}{4}$ (26,7 %) bei den 35- bis 44-Jährigen als auch bei den 65- bis 74-Jährigen (23,7 %). Ursache ist einerseits der positive Fakt, dass Zähne seltener durch Karies verloren gehen, die jedoch mit zunehmendem Alter einem erhöhten Parodontitisrisiko ausgesetzt sind. Zum anderen werden erste Krankheitszeichen einer Parodontitis wie Zahnfleischbluten zunächst unterschätzt. Darüber hinaus treten starke Schmerzen oftmals erst bei schwergradiger parodontaler Destruktion auf. Berücksichtigend muss erwähnt werden, dass im Rahmen der DMS III und IV das CPI (Community Periodontal Index) Indexsystem der World Health Organisation (WHO) zur Bewertung des Schweregrades einer Parodontitis verwendet wurde. Die dem Index zugrunde liegende Maximalwertbetrachtung führt dazu, dass bereits eine parodontal erkrankte Fläche den entsprechenden Probanden in die Kategorie der moderaten Parodontitis ($ST \geq 3,5$ mm) oder schweren Parodontitis ($ST \geq 5,5$ mm) einordnet. Dies führt vielfach zu einer Überschätzung der

Prävalenz des Parodontitisschweregrads. Mit Hilfe des von Page und Eke (2007) vorgeschlagenen kombinierten CAL/PD (clinical attachment loss/pocket depth) Indexsystems zur Auswertung der DMS IV Studie ergibt sich in Relation zum CPI eine deutlich geringere Krankheitslast für schwere (35-44 Jahre: 7,8 %; 65-74 Jahre: 21,9 %) als auch moderate (35-44 Jahre: 45,3 %; 65-74 Jahre: 54,1 %) Parodontopathien. Vergleichbare Werte hinsichtlich der Parodontitisverteilung ergab eine epidemiologische Stichprobenerhebung in der Region Vorpommern, die in der Studie SHIP-1 (Study of Health in Pomerania) dokumentiert wurden. Im Rahmen dieser konservativeren Einschätzung der Krankheitslast auf Basis der kombinierten Betrachtungsweise von CAL und ST kann angenommen werden, dass etwa 4-8 % der 35- bis 44-Jährigen und 14-22 % der 65- bis 74-Jährigen eine schwere Parodontitis aufwiesen (Micheelis et al., 2008). Eine moderate Parodontitis zeigten dabei etwa 40 % der erwachsenen Patienten. Diese Prävalenzdaten spiegeln sich in der aktuellen DMS V wieder, die im Vergleich zur DMS IV eine generelle Abnahme der parodontalen Erkrankungslast über alle Altersgruppen darstellt. Unabhängig vom epidemiologisch genutzten Parodontalindex ist jedoch ein Altersgradient zu sehen, so dass mit zunehmendem Alter die Erkrankungsprävalenz deutlich ansteigt. Sowohl in der Altersgruppe der 35- bis 44-Jährigen als auch bei den 65- bis 74-Jährigen (Abb. 1) weist Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Staaten wie Schweden eine signifikant höhere Prävalenz an Probanden mit ST von 4-5 mm (CPI = 3) bzw. ST von ≥ 6 mm (CPI = 4) auf.

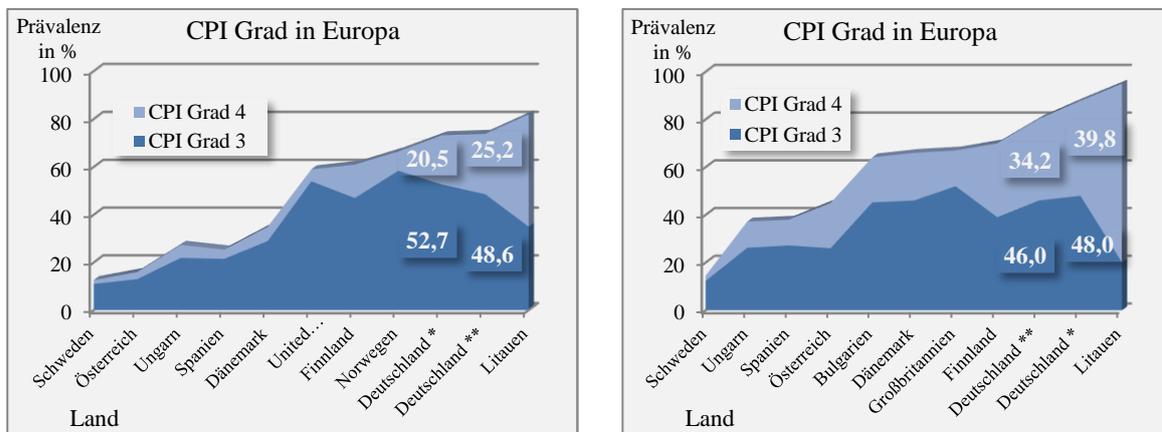


Abb. 1: Prävalenz der moderaten (CPI Grad 3, ST = 4-5mm) und schweren Parodontitis (CPI Grad 4, ST ≥ 6 mm) für 35- bis 44-Jährige (a) und 65- bis 74-Jährige (b) in Europa (König et al., 2010).

Diese Unterschiede können auf uneinheitliche Diagnoseparameter, Unterschiede im Studiendesign sowie die limitierte Aussagekraft des CPI zurückzuführen sein. Nichtsdestotrotz zeigt sich in Deutschland trotz einer relativ hohen Anzahl an fehlenden Zähnen im Alter ein erhöhter Anteil an parodontal erkrankten Zähnen (Schweiz 1999, 35-44-Jährige: 1,4 fehlende Zähne, 41,5 % CAL ≥ 4 mm, Deutschland 2005: 2,7 fehlende Zähne, 83,9 % CAL ≥ 4 mm; König et al., 2010). Mögliche weitere Ursachen sind in den europäischen Unterschieden der sozialen Sicherungssysteme sowie möglicher Kohorteneffekte zu sehen. Darüber hinaus besteht laut Micheelis et al. (2008) bei 23 Millionen Menschen in Deutschland ein parodontologischer Behandlungsbedarf, dem lediglich 1 Mil. abgerechnete systematische Parodontaltherapien gegenüberstehen (KZBV Jahrbuch 2015), so

dass von einer offenkundigen parodontalen Unterversorgung in Deutschland ausgegangen werden muss. Weiterhin sind genetische Manifestationen und das generelle Gesundheitsverhalten zusätzliche Bausteine, welche die Ausbildung und Entwicklung einer Parodontitis beeinflussen.

1.2.2 Klassifikation

Durch neue Erkenntnisse im Rahmen der Wirt-Bakterien-Interaktion unter Einbeziehung von klinischen, anamnestischen und radiologischen Kriterien wurde im Rahmen des „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“ die Parodontitis folgendermaßen klassifiziert (Armitage, 1999):

1. Gingivale Erkrankungen
2. Chronische Parodontitis
3. Aggressive Parodontitis
4. Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen
5. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
6. Parodontalabszesse
7. Parodontitis in Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
8. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände

1.2.3 Ätiologie

Die Ursachen der Entstehung einer Parodontopathie sind multifaktoriell. Es besteht kein Zweifel darüber, dass die bakterielle Flora der Mundhöhle einen wesentlichen kausalen Faktor darstellt. Loe et al. (1965) formulierten dahingehend im Rahmen der unspezifischen Plaquehypothese, dass alle Bakterien auf der Zahnoberfläche per se pathogen sind und die bakterielle Plaque ursächlich für die Entstehung einer Gingivitis ist. Im weiteren Verlauf führt die Anwesenheit der Plaque schließlich zum Attachmentverlust und zum Krankheitsbild der Parodontitis, wobei man davon ausging, dass allein die Menge der Bakterien und der Plaque für die Kariesaktivität und die Entstehung einer Parodontitis entscheidend sind (Listgarten, 1987).

Dass jedoch nicht ausschließlich Bakterien ursächlich für eine Parodontopathie sind, wurde zunächst anhand von Tierversuchen gezeigt (Lindhe et al., 1975). So manifestierte sich bei zwei von zehn Testhunden, trotz ungestörter Plaqueakkumulation und bestehender Gingivitis, keine Parodontitis. Vergleichbares konnten Loe et al. (1986) an Teearbeitern in Sri Lanka zeigen, die trotz massivem Plaquebefall, aufgrund schlechter Mundhygiene und fehlendem Zugang zu präventiven Maßnahmen, nur in 8% der Fälle eine schwere Parodontitis entwickelten. Auch bei einer dreijährigen Untersuchung an 227 brasilianischen Schulkindern ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen der Menge an Plaque und dem Ausmaß des eingetretenen Attachmentverlustes darstellen (Albandar et al., 1995). Es wurde angenommen, dass andere Faktoren, wie eine spezifische parodontopathogene subgingivale Mikroflora, für die Entstehung und Progression einer parodontalen Entzündung verantwortlich wären (Lindhe et al., 1975). So war es möglich spezielle parodontopathogene Keime

mit entzündlichen Parodontopathien in Beziehung zu setzen, woraus sich die spezifische Plaquehypothese ableitete, die die Parodontitis als Infektion im Sinne der Koch'schen Postulate (1890) beschrieb. Slots et al. (1977) konnten zeigen, dass es bei der Entwicklung einer Parodontitis zu einem so genannten Bakterienshift kommt. Bei gesunden gingivalen Verhältnissen wird die Mikroflora von grampositiven Bakterien, wie Streptokokken und fakultativen Actinomyces-Stäbchen, bestimmt. Im Zuge einer Gingivitis nimmt die Anzahl der gramnegativen Mikroorganismen wie *Fusobacterium nucleatum* (*F.n.*) und *Bacteroides melaninogenicus* (*B.m.*) deutlich zu (45 %). Das mikrobielle Bild einer chronischen Parodontitis wird von gramnegativen Anaerobiern dominiert (75 %). Als Leitkeim der aggressiven Parodontitis konnten Slots et al. (1980) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*) identifizieren.

Die Problematik der spezifischen Plaquehypothese ergab sich jedoch aus der Erkenntnis, dass Patienten trotz Infektion mit parodontopathogenen Keimen nicht erkrankten. Daraus lässt sich ableiten, dass sich auch bei initial gleicher Ausgangslage die Erkrankung aufgrund unterschiedlicher Faktoren nicht einheitlich manifestiert. Nach heutigen Erkenntnissen sind dies vor allem die virulenten parodontopathogenen Bakterien und die interindividuelle Aktivität der körpereigenen Immunität, die das Bild der Parodontitis als opportunistische Infektion prägen.

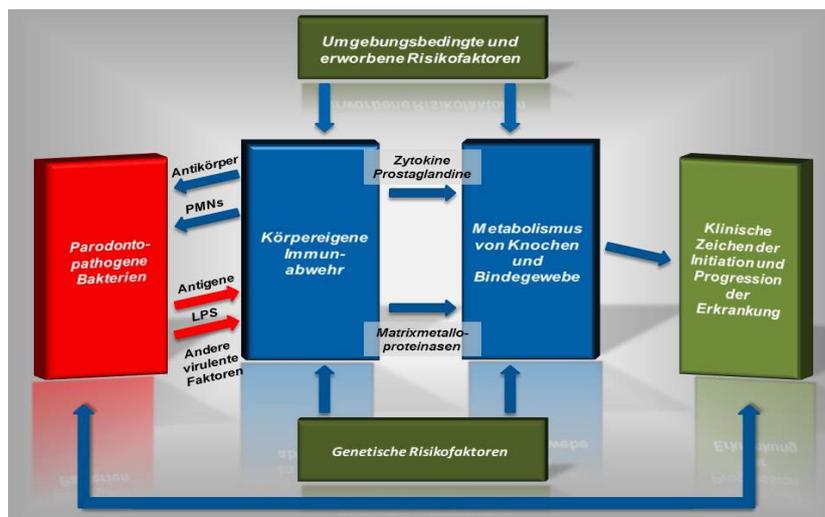


Abb. 2: Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis (Konzept mod. nach Page und Kornman, 1997).

Für die Pathogenese der Parodontitis kommen darüber hinaus eine Reihe weiterer endogener und exogener Risikofaktoren in Betracht, wie Alter, Geschlecht, systemische Erkrankungen, das Mundgesundheitsverhalten oder chronischer Nikotinabusus (Beck et al., 1996). Das Zusammenwirken dieser vielfältigen, ätiopathogenetischen Faktoren bei der Entstehung einer Parodontitis veranschaulicht Abb. 2 (Opportunistische Plaquehypothese, Page und Kornman, 1997).

1.2.4 Pathogenese

Der Komplexität der Entstehung der Parodontitis wird durch das Modell des „Critical Path Model of Pathogenesis“ Rechnung getragen (Offenbacher, 1996; Salvi et al., 1997). Auch in diesem Modell bildet die bakterielle Besiedlung der Zahnoberfläche die primär krankheitsinduzierende Ursache.

Durch die Transformation der residenten Bakterienflora in eine parodontopathogene Mikroflora wird die körpereigene immunologische Reaktion ausgelöst und das klinische Bild einer Entzündung des marginalen Parodontiums manifestiert. Hinsichtlich der Immunreaktion unterscheidet man zwei Phasen. Die initiale Phase ist durch eine schnell ablaufende, jedoch weitgehend unspezifische Immunantwort charakterisiert. Die Aktivierung des Immunsystems erfolgt dabei über die Freisetzung von Toxinen und Stoffwechselprodukten der im subgingivalen Kompartiment befindlichen Bakterien. Dabei stellt insbesondere das Lipopolysaccharid (LPS) einen potenten Aktivator der Immunreaktion dar.

Das LPS induziert über die Aktivierung von Makrophagen sowohl die Freisetzung von Zytokinen, welche die Proliferation und Differenzierung von Entzündungszellen fördern, als auch die Expressierung spezifischer Oberflächenrezeptoren (Page, 1991). Epithelzellen des Saumepithels bilden und sezernieren dabei verstärkt Interleukine wie Interleukin-1 (IL-1), -6 (IL-6) und -8 (IL-8), welche als wesentliche Vermittler der Entzündungskaskade insbesondere chemotaktische Funktionen wahrnehmen. Die Adhäsion und nachfolgende Diapedese von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) in den gingivalen Sulkus wird dabei über die Bildung eines Integrins vermittelt (ICAM-1, Inter Cellular Adhesion Molecule 1) (Tonetti et al., 1994). Ergänzt wird die Leukodiapedese durch das unspezifisch wirkende Komplementsystem mit den chemotaktisch wirkenden Komplementfaktoren C3a und C5a. Dessen Aktivierung erfolgt ebenfalls durch Lipopolysaccharide oder über Antigen-Antikörperkomplexe (Cekici et al., 2014). Nach Oponierung der virulenten Keime durch die Komplementfaktoren C3b oder C4b sowie durch Immunglobuline der Klasse IgG erfolgt deren Phagozytose durch neutrophile Granulozyten. Diese PMN sezernieren in der Folge weitere proinflammatorische Zytokine, welche differenzierend auf B- und T-Lymphozyten wirken. Antikörper bildende B-Zellen, so genannte Plasmazellen, verhindern die bakterielle Invasion in das subepitheliale Bindegewebe (Salvi et al., 1997). Gelingt es in dieser ersten Phase den bakteriellen Angriff erfolgreich abzuwehren und einzudämmen, bleibt die Entzündungsreaktion auf die marginale Gingiva beschränkt und es zeigt sich das klinische Bild einer Gingivitis (Kornman et al., 1997).

Wird jedoch der Abwehrwall aus Immunglobulinen und neutrophilen Granulozyten überwunden, werden zunehmend die immunologischen Abwehrmechanismen der zweiten Phase aktiviert. Wesentliche Träger dieser Phase sind die Monozyten bzw. Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES), welche aus dem peripheren Blutkreislauf rekrutiert werden und das parodontale Gewebe durchsetzen. Diese sehen sich mit einer veränderten bakteriellen Plaqueflora konfrontiert, größtenteils bestehend aus gramnegativen Kokken bzw. Stäbchen. Durch die im Rahmen der fortschreitenden Entzündung ablaufende Umwandlung des Saumepithels in ein Taschenepithel mit größerer Permeabilität, können vermehrt Bakterien das Epithel durchsetzen. Die erhöhten Konzentrationen an bakteriellen Toxinen führen schließlich zur Expressierung zusätzlicher Integrine

wie ECAM-1 (Endothelial Cell Adhesion Molecule 1), welche in Analogie zu ICAM-1 bei den neutrophilen Granulozyten die Diapedese von Monozyten fördern. Diese differenzieren sich im Gewebe zu Makrophagen, phagozytieren bakterielle Keime und präsentieren dessen Antigene CD4-Helferzellen (cluster of differentiation 4). Diese synthetisieren nach erfolgter Antigenpräsentation sowohl makrophagenfördernde (Gamma-Interferon, INF- γ) als auch makrophagenhemmende Substanzen (IL-10) und proinflammatorische Zytokine (IL-1 β , Tumornekrosefaktor-alpha TNF- α , IL-6) (Gemmell et al., 1997). Weiterhin erfolgt unter Einfluss spezifischer Interleukine (IL-2, IL-4, IL-10) die klonale Vermehrung von Plasmazellen zur Bildung spezifischer Antikörper. Unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine und Enzyme, wie IL-1, IL-6, TNF- α und Prostaglandin E2 (PGE2), bilden neutrophile Granulozyten und ortsständige Fibroblasten Matrixmetalloproteasen (MMP). Insbesondere MMP-1 und MMP-8 verursachen einen massiven Abbau von Knochen und Bindegewebe mit der Folge einer fortschreitenden Taschentiefe und der klinischen Manifestation einer Parodontitis (Page, 1997).

Die zunehmend anaeroben Bedingungen im gingivalen Sulcus als auch die verstärkte Flussrate an Sulkusflüssigkeit ermöglichen ein mikrobielles Milieu für parodontopathogene, vorwiegend anaerobe Bakterien. Letztlich wird durch das Ungleichgewicht zwischen bakteriellem Angriff und körpereigener Immunabwehr ein *circulus vitiosus* initialisiert. Bakterielle Produkte können nicht mehr vollständig phagozytiert werden, verbleiben in der parodontalen Tasche und führen zu einer weiteren Verstärkung der pathologischen Prozesse. Dies führt schließlich zum Abbau des Parodonts mit den Folgen der Zahnlockerung bis hin zum Zahnverlust. Verantwortlich für die Ausbreitung und Persistenz der Entzündung sind neben den bakteriellen Toxinen und Stoffwechselprodukten insbesondere endogene Substanzen, die im Zuge der Immunabwehr maßgeblich von Makrophagen synthetisiert und ausgeschüttet werden. Proinflammatorische Zytokine, wie IL-1, TNF- α oder IL-6 sind dabei für den Ablauf und die Regulation der Immunabwehr von entscheidender Bedeutung (Page, 1991; Salvi et al., 1997). Spezifische, vorwiegend gramnegative, anaerobe Bakterien initiieren durch die Ausschüttung von Endo- und Exotoxinen direkt oder indirekt eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems mit nachfolgender Schädigung des Parodonts. Die resultierende Immunreaktion führt u.a. durch die Ausschüttung von Kollagenosen zu einer Auflockerung des parodontalen Gewebes. Dies erleichtert sowohl intakten Bakterienzellen als auch deren Bestandteilen, wie z.B. LPS, das Eintreten in den Blutkreislauf und die Verteilung im Organismus.

1.3 Arteriosklerose

Der Begriff der Arteriosklerose wurde 1833 erstmalig von Jean Lobstein geprägt als: „zusammengesetzter Name aus Arterie und Sklerose, Kondensation und Induration“ (Girndt, 1994). Er beschrieb mit dieser Begrifflichkeit eine sklerosierende Verdickung und Versteifung der Gefäßwand ohne Ossifikation. Entsprechend der WHO wird die Arteriosklerose heute als variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden,

komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia beschrieben. Als Systemerkrankung befällt die Arteriosklerose häufig mehrere arterielle Stromgebiete gleichzeitig, wie die koronaren, zerebralen, viszeralen oder peripheren Arterien (Hooi et al., 1998), wobei die koronare Herzerkrankung weltweit die häufigste Todesursache darstellt (WHO, 2004).

1.3.1 Pathogenese

Die pathophysiologischen Mechanismen der Arteriosklerose sind multifaktoriell und werden sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch zahlreiche genetische Faktoren beeinflusst (Chamberlain et al., 1990). Den Satz „Atherosclerosis is an inflammatory disease“ prägte Ross (1999) und dieser bestimmt heute unsere Vorstellung von der Arteriosklerose als herdförmig beginnende, progressiv verlaufende Erkrankung der Arterienwände.

Im Initialstadium tritt eine Störung der antiatherogenen Funktion des Endothels auf. Auslöser dieser endothelialen Dysfunktion sind unterschiedliche chemische und physikalische Faktoren wie Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, modifiziertes Low Density Lipoprotein (LDL), freie Radikale im Zuge des Nikotinabusus, turbulente Strömungen an Prädilektionsstellen, Homocysteinämie oder auch mikrobielle Erreger, z.B. Herpesviren. Diese endotheliale Fehlfunktion, sei sie durch eine singuläre mechanische, chemische, immunologische Verletzung oder durch eine fortschreitende Dysbalance endothelialer Funktionen hervorgerufen, ist der zentrale Ansatz, der von Ross (1976) erstmals definierten Response-to-injury-Hypothese. Als einen Teilschritt der Arteriosklerose betrachtet der Forscher Goldstein (1977) die Verletzung der Endothelzellen. Als wesentlich für die Pathogenese der Arteriosklerose stellt er die oxidative Modifizierung von LDL und deren Aufnahme durch Makrophagen heraus (lipoprotein induced atherosclerosis).

Letztlich führt die Störung der endothelialen Integrität zu einer Immunreaktion, in deren Verlauf es zu einer gesteigerten Sekretion von chemotaktischen Faktoren und Adhäsionsmolekülen kommt. Darauf folgen eine Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten sowie eine Verstärkung der Permeabilität des Endothels, wodurch vermehrt Lipide in die Intima eindringen und von Monozyten über den Scavenger-Rezeptor aufgenommen werden. Durch die Aufnahme oxidativ modifizierten LDL erfolgt die Transformation zu Schaumzellen. Die Anreicherung dieser von Anitschkow (1914) als „Cholesterinesterphagozyten“ bezeichneten Zellen kennzeichnet das erste Stadium arteriosklerotischer Läsionen (fatty streaks, Lipidflecken). Im weiteren Verlauf bewirkt die Sekretion von Zytokinen, insbesondere der Wachstumsfaktoren platelet derived growth factor (PDGF) oder transforming growth factor β (TGF- β), eine Proliferation glatter Muskelzellen und deren Migration in die Intima. Diese synthetisieren u.a. Kollagen, Proteoglykane und elastische Fasern, wodurch fibröse Plaques (Atherome) entstehen, die zunehmend den Durchmesser der Arterien verengen und als Intermediärläsion bezeichnet werden. Im weiteren Verlauf kommt es zur Anlagerung und Aktivierung von Thrombozyten an die unregelmäßige Endotheloberfläche mit Freisetzung von u.a.

Thromboxan-A₂ (TXA₂) und Wachstumsfaktoren. Durch zunehmende Lipidansammlung, Fibrosierung, Einlagerung von Calciumsalzen und Degeneration der Arterienwand entsteht eine komplexe arteriosklerotische Läsion. Zytotoxische Effekte der oxidierten Lipide bzw. Lipoproteine führen nachfolgend zu einer Nekrose der Schaumzellen. Es entsteht ein halbflüssiger Lipidkern aus hauptsächlich nekrotischem und prothrombotischem Material im Zentrum der fortgeschrittenen arteriosklerotischen Läsion. Darüber erstreckt sich eine rupturgefährdete fibröse Kappe, die beim Aufbruch zur Bildung von Thromben und weiterer Reduzierung des Gefäßdurchmessers führt.

1.3.2 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzkrankheit ist durch eine stenosierende Veränderung der Herzkranzgefäße, ausgelöst durch eine Arteriosklerose, gekennzeichnet. Im Zuge dessen kommt es zu einem Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, welches als Koronarinsuffizienz oder Ischämie bezeichnet wird (Schettler und Greten, 2005). Neben der Makroangiopathie der großen Koronargefäße können auch Mikroangiopathien, Koronarspasmen oder angeborene stenosierende Muskelbrücken den Koronarwiderstand erhöhen und somit das Missverhältnis verstärken.

Die Entwicklung einer KHK ist ein chronisches und multifaktorielles Geschehen. Zunächst bleiben auch unter Belastungssituationen aufgrund der koronaren Durchblutungsreserve geringe Stenosierungen der Herzkranzgefäße asymptomatisch. Es liegt eine stumme Myokardischämie vor. Mit zunehmender Einengung des Gefäßdurchmessers, ab 50 % des Gefäßdurchmessers als signifikante Stenose bezeichnet, kommt es zunächst zu regionalen Perfusionsstörungen. Ab einer kritischen Stenose von 75 % ist mit einer Angina pectoris zu rechnen. Der Patient leidet unter immer wiederkehrenden Schmerzen, die im Laufe der Erkrankung stetig an Intensität zunehmen (instabile Angina pectoris). Kommt es im Zuge der Erkrankung zur Ausbildung kompensatorisch wirkender Kollateralen, liegt eine stabile Form der Angina pectoris vor. In 40 % der Fälle manifestiert sich die KHK erstmalig als Myokardinfarkt mit den Symptomen: Schmerzen, retrosternaler Druck und Todesangst. In 20 % der Fälle tritt ein plötzlicher Herztod ein, wobei der Patient typische, in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen aufweist und nach etwa 1 bis 2 Minuten das Bewusstsein verliert. Die unmittelbar lebensbedrohlichen Manifestationsformen der KHK, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms subsummiert.

1.3.3 Ätiologie der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese. Dabei spielen eine Vielzahl von unterschiedlichen Risikofaktoren eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Progression der Erkrankung. Dabei handelt es sich sowohl um beeinflussbare als auch unbeeinflussbare, genetisch determinierte Faktoren (Schettler und Greten, 2005).

Beeinflussbare Risikofaktoren der KHK:

1. Ordnung:

- Hypercholesterinämie
- Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus

2. Ordnung:

- Adipositas
- Bewegungsmangel
- Emotionaler Stress
- Hyperurikämie

Unbeeinflussbare Risikofaktoren der KHK:

- Familiäre Disposition
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

Eine erste Aufschlüsselung der Risikofaktoren erfolgte im Zuge der Framingham Heart Study (1948), einer systematischen Untersuchung der Bevölkerung der US-amerikanischen Stadt Framingham auf Ursachen und Risiken der koronaren Herzkrankheit. Die Studie schloss 5249 Patienten zwischen 30 und 60 Jahren und beiderlei Geschlechts ein und wurde 1971 um deren Kinder erweitert. Alle zwei Jahre wurden eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen durchgeführt. Die wesentliche Bedeutung von Cholesterinspiegel, Hypertonie, Bewegungsmangel, Adipositas und Nikotinabusus konnten erstmalig anhand dieser prospektiven Langzeitstudie dargestellt werden (Pencina et al., 2009). Eine vergleichbare Studie wurde 1979 in Münster initiiert, die PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study). Bis Juli 2007 erfolgte die Untersuchung von 50.000 Personen zwischen 16 und 78 Jahren. Im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung wurden anamnestische, anthropometrische Daten und der Blutdruck ermittelt, sowie anhand einer Nüchtern-Blutprobe verschiedene Laborparameter bestimmt. Es wurden neun Risikofaktoren unterschiedlicher Wichtigkeit identifiziert. Als wesentlichste Risikofaktoren stellten sich hier neben dem Alter und Geschlecht des Patienten, Nikotinabusus, LDL-Cholesterin, Hypertonie und Diabetes mellitus dar (Assmann et al., 2007).

1.4 Zytokine

Für die Kommunikation zwischen den Zellen eines Organismus als auch deren Proliferation und Differenzierung sind Botenstoffe eine notwendige Voraussetzung. Diese Aufgaben übernehmen im immunologisch-hämatopoetischen System insbesondere die Zytokine als endogene Mediatoren. Sie stellen eine heterogene Gruppe von funktionell und strukturell unterschiedlichen regulatorischen Proteinen und Peptiden dar, die überwiegend parakrin oder autokrin wirken (Okada et al., 1998).

Nach entsprechender Stimulation, z.B. durch bakterielle Stoffwechselprodukte, werden diese kleinen löslichen Proteine von Makrophagen, natürlichen Killerzellen (NKs), Fibroblasten, T- und B-Lymphozyten synthetisiert und exprimiert. Durch Bindung an entsprechende membrangebundene oder lösliche Rezeptoren der Zielzellen und Signalweiterleitung teils durch second messenger, teils über Janus-Kinasen, erzielen sie eine biologische Wirkung durch Veränderung der Genexpression.

Darüber hinaus vermitteln Zytokine zum einen verschiedene Effekte auf unterschiedliche Zellen (Pleiotropie), andererseits reagieren einige Zellen mit ähnlichen Reaktionen auf verschiedene Zytokine (geringe Redundanz). Dabei entsteht ein komplexes homöostatisches, interzelluläres Netzwerk aus Inhibition und Induktion, welches gezielt und sensibel auf äußere und innere Reize reagieren kann (Curfs et al., 1997).

Im Rahmen der entzündlichen Vorgänge im Parodont wird die Immunantwort von den Interleukinen IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6 und IL-8 geprägt. Sie werden sowohl von den ortsansässigen Zellen (Osteoblasten, Endothelzellen, parodontale Ligamentzellen) als auch von lokal infiltrierenden Abwehrzellen (Makrophagen, PMN) ausgeschüttet. Während sie im Gesunden zu einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Gewebeaufbau und -abbau beitragen, verschiebt sich im Rahmen der entzündlichen Vorgänge einer Parodontitis das Gleichgewicht in Richtung Gewebeabbau (Okada et al., 1998).

Auch an der Pathogenese der Arteriosklerose, als chronisch inflammatorische Erkrankung (Ross, 1999), sind Zytokine in vielfältiger Art und Weise beteiligt (Libby, 2002). Als *conditio sine qua non* für die Entwicklung einer Arteriosklerose wird nach vorrangegangener Endothelschädigung die Einlagerung von Lipiden (LDL) in die Intima der Arterienwand und deren nachfolgende oxidative Modifizierung angesehen. Lysophospholipide, Lipidhydroperoxide und andere biologisch aktive Modifikationen induzieren nachfolgend die gesteigerte Expression von Chemokinen, proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6, C-reaktives Protein CRP), Adhäsionsmolekülen und einer Reihe weiterer endogener Mediatoren in Makrophagen und im Endothelium. Durch die Phagozytose der modifizierten Form von LDL über den Scavenger-Rezeptor in Makrophagen entstehen so genannte Schaumzellen, welche zur Vergrößerung der atheromatösen Plaque führen und die inflammatorische Antwort durch proinflammatorische Zytokine verstärken. Die Hypertonie als weiterer wesentlicher Risikofaktor in der Atherogenese geht mit einer erhöhten Zirkulation von Angiotensin II einher. Dieses induziert die Bildung von freien Sauerstoffradikalen (z.B. Superoxidanion) in endothelialen Zellen und glatten Muskelzellen. Ebenso setzen aktivierte Makrophagen Sauerstoffradikale frei. Die Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors kappa B (NF- κ B) unter erhöhtem oxidativen Stress führt zu einer verstärkten Genexpression der Zytokine TNF- α , IL-1 β , die die Produktion von IL-6 fördern. Interleukin-6 reguliert des Weiteren die Synthese des Akute-Phase-Proteins CRP, welches im direkten Zusammenhang mit der Pathogenese der Arteriosklerose steht (Rosenson und Koenig, 2002). Neben seiner Funktion als wesentlicher Entzündungsmarker weist das CRP eine unmittelbare proinflammatorische Wirkung auf die Endothelzellen auf, indem es eine gesteigerte Produktion von Zelladhäsionsmolekülen wie VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) induziert.

Der oxidative Stress wird bei vorliegender Hyperglykämie durch reaktive Sauerstoffspezies verstärkt. Darüber hinaus führen die Bildung sogenannter Advanced Glycation Endproducts (AGE)

und deren Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren zu einer verstärkten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Lalla et al. (1998) konnten zeigen, dass in der Gingiva von Diabetikern mit schwerer Parodontitis eine erhöhte AGE-Konzentration vorhanden ist. Diese führen, ähnlich wie im Rahmen einer Arteriosklerose, über die Bindung an spezifische Rezeptoren (Rezeptor für AGE, RAGE) zu einem proinflammatorischen Zustand der Zellen. Die Interaktion von AGE-Produkten mit den RAGE-Rezeptoren der Makrophagen führt zu einer verstärkten Einwanderung dieser Zellen in Entzündungsherde sowie erhöhter Produktion von TNF- α , IL-1 β , IL-6 und PDGF.

1.4.1 Interleukin (IL-6)

Interleukin-6 wird auf dem Chromosomenabschnitt 7p14 - 21 kodiert und ist Bestandteil einer Zytokinfamilie, die sich die Rezeptoruntereinheit Glykoprotein 130 (gp130) teilt. Zunächst wird ein 212 Aminosäuren umfassendes inaktives Propeptid transkribiert. Durch posttranslationale Modifikation entsteht ein aus 184 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, welches an Position 73 und 172 glykosiliert ist (Abb. 3). Das zwischen 21,5 Kilo-Dalton (kDa) und 28 kDa schwere, aus vier α -Helices bestehende Glykoprotein wird von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen synthetisiert.

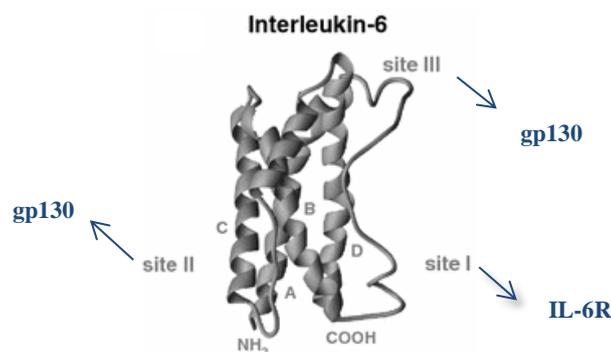


Abb. 3: Dreidimensionale Kristallstruktur von IL-6 (Scheller, Rose-John 2006). Die vier α -Helices A-D sowie der C- und N-Terminus von Interleukin-6 sind dargestellt. Site I-III kennzeichnen die Interaktionsstellen mit den entsprechenden Rezeptoren (gp130, IL-6R).

Als Vermittler zwischen unspezifischer und spezifischer Immunantwort wird IL-6 bei immunologischen Reaktionen, der antigenspezifischen Immunantwort und Gewebeverletzungen gebildet und übernimmt sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Aufgaben (Abb. 4). Wesentliche Stimulatoren der Produktion und Freisetzung von IL-6 aus aktivierten B- und T-Zellen, Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen sind bakterielles LPS, doppelsträngige DNA, IL-1, TNF- α und PDGF (Kishimoto, 1989). IL-6 fördert inflammatorische Reaktionen durch die Stimulation der B-Zellproduktion, deren Differenzierung zu B-Lymphozyten und damit die Sekretion von Antikörpern. Weiterhin ist IL-6 für die Steuerung der T-Zellproliferation wesentlich, es stimuliert die Hepatozyten zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen (Heinrich et al., 1990) und aktiviert die Komplementkaskade. Im Zuge der Chemotaxis von Abwehrzellen spielt IL-6 eine wesentliche Rolle im Übergang einer akuten (Chemotaxis von PMN) in eine chronische Form der Inflammation (Chemotaxis von Monozyten) (Adriankaja, 2009). Neben den IL-6 vermittelten proinflammatorischen Effekten konnten Takigawa et al. (1994) zudem zeigen, dass durch IL-1 β und

TNF- α stimulierte Fibroblasten bei gleichzeitiger Inhibition durch PGE2 weniger IL-6 freisetzen. So kann IL-6 auch protektive Effekte im Rahmen schwerer Erkrankungen vermitteln, indem es das Ausmaß der Entzündungszellenakkumulation begrenzt (Ulich et al., 1991).

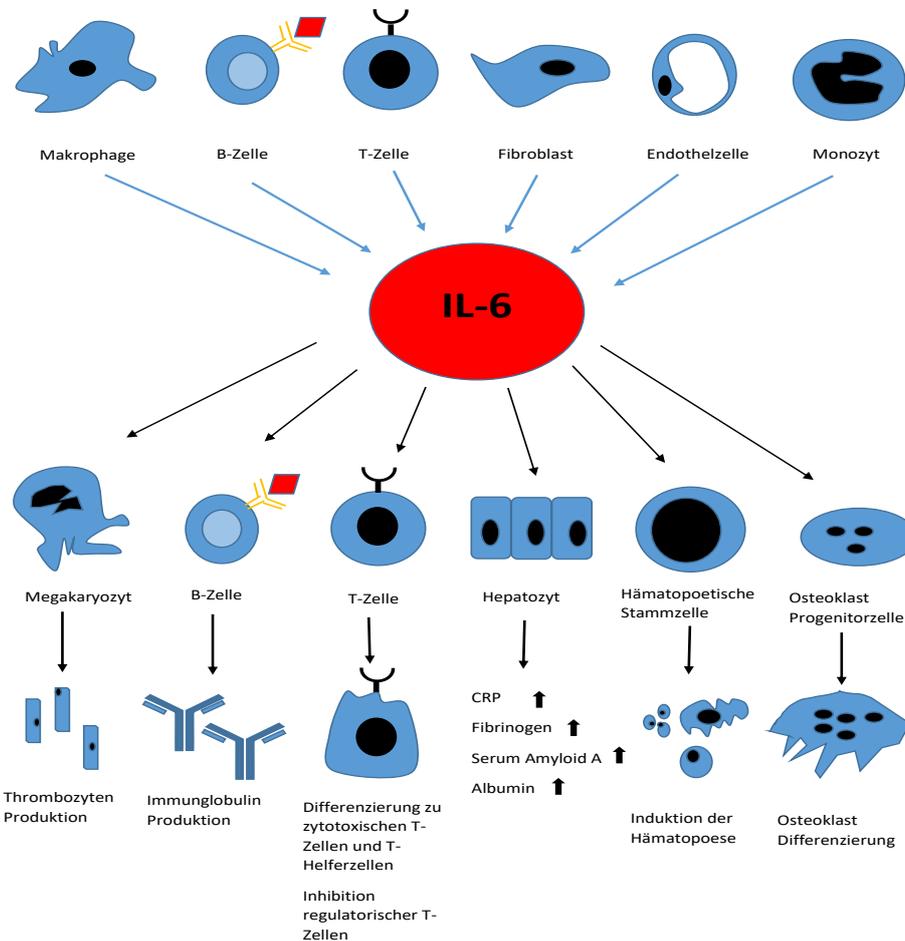


Abb. 4: Interleukin-6 Stimulatoren und Zielzellen

Die biologische Signalkaskade in den Zielzellen erfordert die Anwesenheit zweier Rezeptoruntereinheiten, den IL-6-Rezeptor (IL-6R, sIL-6R, α -Kette) und das rezeptorassoziierte Glykoprotein gp130 (β -Kette) (Abb. 5). Die IL-6-Rezeptoren kommen in ihrer membrangebundenen Form bei Hepatozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten vor. Der Komplex aus IL-6 und IL-6R interagiert mit zwei Molekülen gp130, wodurch eine IL-6 spezifische Signalkaskade ausgelöst wird, das klassische IL-6-Signaling. Bei Zellen ohne membrangebundenen IL-6-Rezeptor erfolgt zunächst die Bindung von IL-6 an einen löslichen IL-6 Rezeptor (sIL-6R). Der entstandene Komplex aus IL-6 und IL-6-Rezeptor bindet an das bei vielen Zellen allein vorkommende Glykoprotein 130 der Zellmembran (Abb. 5). Diese Form der Signaltransduktion wird als IL-6-trans-signaling bezeichnet und wird durch natürlich vorkommendes, lösliches gp130 (soluble, sgp130) inhibiert. Die weitere Signaltransduktion erfolgt durch Phosphorylierung einer Janus-Kinase (JAK). Dies führt zur Aktivierung des JAK-STAT- (signal transducers and activators of transcription) oder des MAP-Kinase- (mitogen-activated protein kinase) Weges.

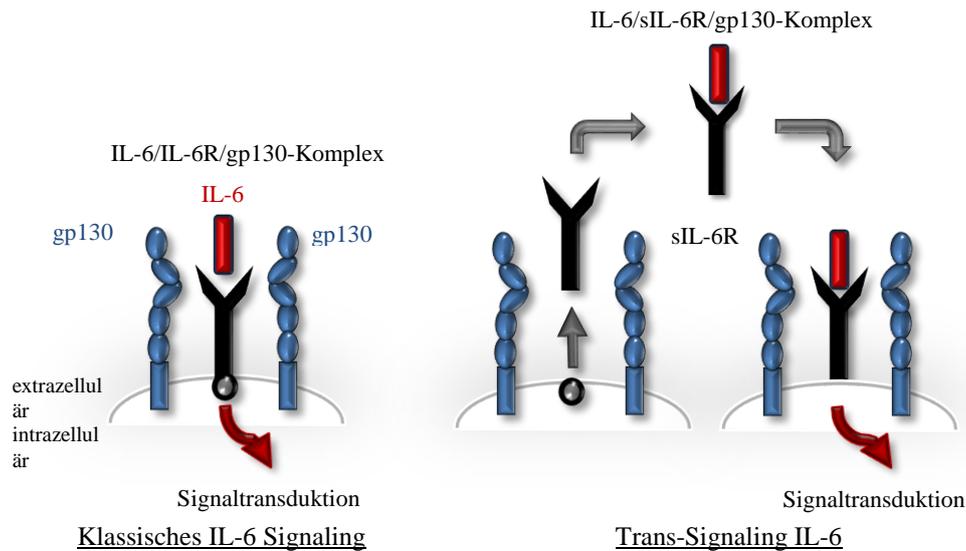


Abb. 5: Interleukin-6 Mechanismen der Signaltransduktion. Klassisches IL-6 Signaling: Interleukin 6 bindet an dem membrangebundenen IL-6-Rezeptor (IL-6R) und interagiert daraufhin mit einem gp130-Homodimer, wodurch nachfolgend die intrazelluläre Signaltransduktion ausgelöst wird. Trans-Signaling IL-6: Der membrangebundene Rezeptor IL-6R wird im Rahmen einer durch die Metalloprotease TACE vermittelten Proteolyse oder durch alternatives Spleißen in seine lösliche Form überführt. Mit diesem löslichen Rezeptor (sIL-6R) bildet IL-6 einen Komplex, welcher darauffolgend mit gp130 interagieren kann, so dass auch Zellen ohne membrangebundenen IL-6-Rezeptor stimuliert werden können.

1.4.2 Genetische Polymorphismen

Ein genetischer Polymorphismus beschreibt das Auftreten einer oder mehrerer Genvarianten (Allele) innerhalb einer Population. Die Häufigkeit einer derartigen Genvariante, die Allelfrequenz, innerhalb der Bevölkerung ist in Abgrenzung zur Mutation größer als ein Prozent. Hinsichtlich der Ausprägung einer Genvariation unterscheidet man zwischen Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphism – SNP), Insertions- und Deletionspolymorphismen sowie Strukturvarianten.

Im Falle der SNP, der häufigsten Variation, kommt es zum Austausch einer Nukleotidbase im DNA-Molekül. Liegt der Polymorphismus innerhalb einer proteinkodierenden DNA-Sequenz, so kann dies einen Aminosäureaustausch im resultierenden Protein nach sich ziehen, wodurch strukturell und funktionell unterschiedliche Proteine entstehen können. Befindet sich der SNP außerhalb der proteinkodierenden Sequenz, z.B. im Promotorbereich, so kann sich dies auf die Aktivität der Gene auswirken und Unterschiede in der basalen Transkriptionsrate oder der Transkriptionsregulierung auf bestimmte Stimuli hin erzeugen.

1.4.3 Relevanz des c.-174 G/C Polymorphismus (rs1800795)

Erstmalig konnten Fishman et al. (1998) die Einflussnahme des IL-6-Polymorphismus c.-174 Guanin/Cystein (G/C) auf die Transkriptionsrate und das Plasmalevel von IL-6 beschreiben. Die Untersuchung einer Patientenkohorte mit systemischer juveniler chronischer Arthritis zeigte einen signifikant geringeren Anteil an Patienten mit der für Cystein homozygoten Form (CC) des Genotyps im Vergleich zur gesunden Patientengruppe. Nach Transfer in HeLa Zellen zeigten sich bei Zellen, die Träger des C-Allels waren, eine niedrigere basale Expressionsrate, die auch im Zuge der

Stimulation mit Lipopolysaccharid und IL-1 keine signifikante Änderung aufwies. Träger des G-Allels zeigten indes signifikant erhöhte Plasmalevel von IL-6 sowie eine erhöhte Expression nach inflammatorischer Stimulation. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die individuelle Ausprägung der entzündlichen Reaktion auf einen Stimulus vom jeweiligen Genotyp wesentlich beeinflusst wird. Im Falle der Entwicklung einer systemischen juvenilen chronischen Arthritis, so folgerten Fishman et al. (1998), besitzt der CC-Genotyp einen protektiven Einfluss. Ebenfalls erhöhte Plasmakonzentrationen für IL-6 konnten Libra et al. (2006) bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei der für Guanin homozygoten Form (GG) feststellen. Eine Assoziation zwischen dem IL-6 c.-174 Polymorphismus und der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 konnten Vozorova et al. (2003) in ihrer Studie bestätigen, wobei der GG-Genotyp signifikant häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftrat.

Den modulierenden Einfluss des IL-6 c.-174 G/C Polymorphismus auf die Immunantwort konnten Humphries et al. (2001) im Rahmen einer groß angelegten Studie an 2751 britischen Männern für das Auftreten der koronaren Herzkrankheit nachweisen. Im Widerspruch zu den vorangegangenen Studien wiesen hier die Träger des C-Allels ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung auf, in der Gruppe der Raucher trat diese Assoziation verstärkt auf. Weiterhin konnten bei Trägern des C-Allels erhöhte Plasmalevel an CRP gemessen werden. Georges et al. (2001) untersuchten im Rahmen der ECTIM (Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde) Studie 640 männliche Patienten mit Myokardinfarkt und 719 Kontrollprobanden hinsichtlich der Assoziation zum IL-6-Polymorphismus. Dabei trat das C-Allel öfter bei Patienten mit Myokardinfarkt und bei Befall von zwei oder weniger Herzkranzgefäßen auf. Zudem war die Odds Ratio für einen myokardialen Infarkt bei Trägern des GC oder CC Genotyps auf 1,34 erhöht.

Indes konnte Nauck et al. (2002) im Rahmen der LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health) Studie keine Assoziation des IL-6-Polymorphismus mit einem erhöhten IL-6-Plasmaspiegel als auch mit dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung bzw. einem Myokardinfarkt nachweisen. Eine Metaanalyse zur Untersuchung des Polymorphismus in Bezug auf das Risiko einer KHK konnte eine moderate Assoziation aufzeigen. Gemäß den Ergebnissen der Studie könnten das G-Allel bzw. der GG-Genotyp das Risiko für die Entwicklung einer KHK reduzieren (Yang et al., 2013).

Im Hinblick auf einen möglichen Einfluss des Polymorphismus bezüglich einer Parodontopathie ist die Datenlage widersprüchlich. Babel et al. (2006) konnten bei einer vergleichenden Untersuchung von 122 Probanden mit einer chronischen Parodontitis und 114 Kontrollprobanden signifikant häufiger den Genotyp CC in der Patientengruppe nachweisen (OR=1,896). Kontrastierend dazu stellten Trevilatto et al. (2003) eine positive Beziehung zwischen dem GG-Genotyp und dem Auftreten einer chronischen Parodontitis innerhalb einer weißen brasilianischen Kohorte dar. Des Weiteren konnte eine Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Shao et al. (2009) wiederum keinen modulierenden Einfluss des G-Allels auf das Risiko einer chronischen Parodontitis feststellen.

2 Zielstellung

2.1 Hauptziele

Hauptziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse bei stationären Patienten mit koronarer Herzerkrankung unter Berücksichtigung parodontaler, internistischer und serologischer Befunde sowie der Verteilung des IL-6 c.-174 G/C Polymorphismus zu untersuchen.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob aufgrund eines vergleichbaren inflammatorischen Pathomechanismus eine mögliche Assoziation zwischen den Krankheitsbildern der KHK und der Parodontitis besteht. Dazu erfolgte, unter Berücksichtigung der individuellen kardiovaskulären Anamnese und möglicher Begleiterkrankungen, die Analyse des parodontalen Status der Patienten um eine mögliche Assoziation zwischen dem Schweregrad der Parodontitis und dem Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse darstellen zu können. Des Weiteren wurden serologisch verschiedene Entzündungsparameter bestimmt, um Aussagen hinsichtlich des Zusammenhangs zur parodontalen Erkrankung und zu kardiovaskulären Ereignissen im Follow-Up Zeitraum treffen zu können. Besonderes Augenmerk galt dabei dem Entzündungsparameter IL-6, dessen Polymorphismus c.-174 G/C über eine Modulation der Transkriptionsrate möglicherweise einen spezifischen Einfluss auf die individuelle immunologische Reaktion ausüben kann. Diese Untersuchungen könnten somit ggf. als weitere prognostische Faktoren für das Outcome einer fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung herangezogen werden und zur Identifizierung von Hochrisikopatienten beitragen. Nach einer individuellen klinischen und genetischen Evaluation des Risikos wäre eine Implementierung dieser Patienten in ein regelmäßiges zahnärztliches Screening im Rahmen der Primär- und Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen denkbar.

2.2 Nebenziele

Weiterhin sollten der Einfluss der individuellen oralen Hygiene und die Verwendung entsprechender Mundhygieneartikel auf den parodontalen und kardiovaskulären Zustand überprüft werden. Die patientenspezifische Analyse parodontopathogener Bakterienspezies könnte möglicherweise eine Assoziation des Keimspektrums zum Schweregrad der parodontalen und kardiovaskulären Entzündung aufweisen und einen weiteren prognostischen Faktor hinsichtlich der Entwicklung neuer kardiovaskulärer Ereignisse darstellen. Zudem war zu evaluieren, ob eine poststationäre parodontale Therapie einen positiven Effekt auf die Rate an neuen Ereignissen ausübt. Zuletzt stellte sich die Frage, inwieweit die Serumspiegel von IL-6 und CRP Prädiktoren für derartige Ereignisse sind.

2.3 Hypothesen

H1: Aufgrund eines vergleichbaren entzündlichen Pathomechanismus sind Patienten mit einer 50 %igen Stenose einer Herzkranzarterie überproportional häufig von einer Parodontitis betroffen.

H2: Individuelle Mundhygienegewohnheiten und der erhobene Mundhygienestatus haben einen signifikanten Einfluss auf den diagnostizierten Parodontitis Schweregrad und das Keimspektrum.

H3: Mit zunehmenden Schweregrad der parodontalen Entzündung steigt der gemessene Serumspiegel der Entzündungsparameter IL-6 und CRP an.

H4: Die IL-6 Polymorphismen (rs1800795, 1800797) haben einen signifikanten Einfluss auf den gemessenen IL-6-Serumspiegel, wobei Träger des G-Allels höhere Serumspiegel aufweisen.

H5: Patienten mit prästationären kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK, MI, TIA/Stroke) erleiden signifikant häufiger ein neues kardiovaskuläres Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum.

H6: Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen im Follow-Up steigt mit zunehmenden Schweregrad der Parodontitis, wobei eine poststationäre Parodontaltherapie die Rate an Ereignissen senkt.

H7: Probanden, die während des Follow-Ups ein neues kardiovaskuläres Ereignis erleiden, weisen signifikant erhöhte Serumspiegel der Entzündungsparameter CRP und IL-6 auf.

H8: Signifikant häufiger sind Träger des G-Allels respektive des GG-Genotyps an Position c.-174 des IL-6-Gens von einem neuen kardiovaskulären Ereignis betroffen.

3 Material und Methoden

Für die vorliegende Studie wurden zwischen Oktober 2009 und Februar 2011 insgesamt 1002 Patienten mit diagnostizierter koronarer Herzerkrankung in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III in Halle (Saale) untersucht. Ein Jahr nach erfolgter Erstuntersuchung der Patienten erfolgte die Follow-Up-Datenerhebung, die im April 2012 erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden prospektiven Studie handelt es sich um eine Subanalyse der Studie Schlitt & Reichert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045070), welche in Zusammenarbeit der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin (Direktor: Prof. Dr. S. Frantz) sowie der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie (Direktor: Prof. Dr. H.-G. Schaller) entstanden ist. Die Genehmigung dieser durch die Deutsche Herzstiftung geförderte monozentrische, longitudinale Kohortenstudie erfolgte durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und unterlag der Studienaufsicht durch apl. Prof. Dr. A. Schlitt (Chefarzt Abteilung 1/Kardiologie, Pneumologie, Diabetologie, Paracelsus-Harz-Klinik Bad Suderode) und apl. Prof. Dr. S. Reichert (Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie).

Jeder der 1002 stationär aufgenommenen Patienten wurde vor Durchführung der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und musste seine Einwilligungserklärung zur Nutzung seiner anonymisierten Daten geben. Die Erhebung der Follow-Up-Daten erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens und der schriftlichen bzw. telefonischen Kontaktierung des Patienten oder im Falle des Todes eines Patienten über den Hausarzt bzw. über entsprechende Gesundheitsämter.

3.2 Material

3.2.1 Informationsblatt

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten ausführlich über das Ziel der Studie, die Art der Untersuchungen und deren Ablauf sowie über mögliche Risiken anhand eines Informationsblattes aufgeklärt. Nach Aufklärung durch den jeweiligen Prüfarzt erfolgte mit der unterschriebenen Einverständniserklärung des Patienten seine Studienteilnahme.

3.2.2 Aufnahmebogen

Zur Aufnahme der Patientenanamnese sowie aller relevanten zahnmedizinischen und medizinischen Werte erfolgte die Erstellung eines Aufnahmebogens. Dieser bestand aus fünf Seiten, auf denen jeweils die Patientenidentifikationsnummer (Patienten ID) vermerkt war. Die erste Seite umfasste die Baseline-Daten des Patienten: Name, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer, Adressen des Hausarztes und Hauszahnarztes. Zudem erfolgte die Aufnahme biometrischer Angaben wie Größe, Gewicht und anamnestischer Daten. Von besonderer Bedeutung war dabei die Erfassung vorbestehender Erkrankungen und wesentlicher Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus oder Hypertonie sowie die Aufnahme eines bereits erlittenen MI oder Apoplex.

Das zweite Blatt des Aufnahmebogens diente zur Erfassung aller zahnmedizinisch relevanten Daten. Neben der zahnmedizinischen Anamnese und Erfassung der Mundhygienegewohnheiten wurden verschiedene zahnmedizinische Indizes und Mittelwerte notiert, die Aufschluss über den Entzündungs- und Schweregrad einer möglichen Parodontitis gaben. Für die Erhebung der kariologischen, parodontalen und mikrobiologischen Parameter dienten drei zur Seite zwei gehörige Zusatzblätter. Auf der dritten Seite des Aufnahmebogens wurden der Aufnahmegrund, der Herzkatheterbefund, die Entlassungsmedikation sowie Daten über die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts vermerkt. Die vierte Seite umfasste die Laborparameter, während die Follow-Up-Daten auf Seite fünf eingetragen wurden.

3.2.3 Messinstrumente

Die Messungen der klinisch-parodontalen Parameter erfolgten unter Verwendung einer drucksensitiven Parodontalsonde (Aesculap Parodontometer, 15 x 1 mm Skalierung), die mit einem definierten Federdruck von 0,2 N standardisierte Messungen der ST ermöglichte. Für die Erhebung der Furkationsgrade wurde eine Furkationssonde nach Nabers verwendet.



Abb. 6: Furkationssonde nach Nabers (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland).



Abb. 7: Drucksensitives Parodontometer. (DB764R, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland)

3.3 Methodik

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die KHK-Patienten

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienaufnahme.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
50%ige Stenose der Arteria coronaria dextra oder Arteria coronaria sinistra	Funktionsstörungen oder Krankheiten, welche die Studienteilnahme verhindern
Kaukasische Herkunft	Schwangerschaft
Alter \geq 18 Jahre	Zähne N < 4
Patienten nicht miteinander verwandt	Antibiotika-Therapie in den letzten 3 Monaten
	Parodontale Therapie in den letzten 6 Monaten
	Gingivahyperplasie induzierende Medikamente

3.3.2 Datenerhebung

Die Erhebung internistischer und zahnmedizinischer Daten fand nach einem zeitlich reglementierten Plan statt. Nach stationärer Aufnahme der Patienten mit stabiler oder instabiler KHK wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um eine mögliche Studienteilnahme zu eruieren. Nach Aufklärung der Patienten über Studienziel und Studienablauf erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung die Erhebung des zahnärztlichen Befundes und der anamnestischen Daten.

3.3.3 Anamnese

Mit Hilfe eines Aufnahmebogens wurden Name, Adresse, Alter, Größe und Gewicht des Patienten erfasst. Für die Erhebung der Follow-Up-Daten waren die Angabe der Telefonnummer und des jeweiligen Hausarztes von wesentlicher Bedeutung. Im weiteren Verlauf wurden parodontale und kardiale Risikofaktoren anamnestisch eruiert. Dazu gehörten Tabakkonsum, Diabetes mellitus, Body Mass Index (BMI), Hypertonie sowie Hyperlipoproteinämie.

Raucher waren jene Probanden, die bis zum Zeitpunkt der Koronarintervention aktiv rauchten. Aus der Zigarettenzahl pro Tag (20 Zigaretten = 1 Zigarettenpackung) und der Jahre des aktiven Rauchens wurden die Packungsjahre und damit der gesamte Nikotinkonsum abgeschätzt.

Diabetes mellitus konnte diagnostiziert werden, wenn dieser aus der Anamnese hervorging und/oder die Patienten bei stationärer Aufnahme unter diätetischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie standen bzw. einen Nüchternblutzucker von ≥ 7 mmol/l aufwiesen. Der BMI wurde nach entsprechendem WHO Standard als Quotient aus der Körpermasse in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern bestimmt. Entsprechend der Klassifikation bei Erwachsenen wurde zwischen Untergewicht $< 18,5$ kg/m², Normalgewicht 18,5 - 25 kg/m², Übergewicht 25 - 30 kg/m² und Adipositas > 30 kg/m² unterschieden. Eine arterielle Hypertonie wiesen Patienten auf, wenn bereits vor stationärem Krankenhausaufenthalt eine entsprechende Diagnose bestand und/oder eine antihypertensive Medikation oder ein Blutdruck von $> 140/90$ mmHg vorlagen. Bei bestehender Diagnose und/oder einer entsprechenden medikamentösen Therapie mit Lipidsenkern oder einem Nüchterncholesterinwert von $> 5,2$ mmol/l bzw. einem LDL-Cholesterinwert von $> 3,9$ mmol/l lag

eine Hypercholesterinämie vor. Die Vervollständigung der internistischen Daten sowie die Medikation am Tag der Entlassung erfolgte mit Hilfe von Krankenakten und Arztbriefen.

Anschließend wurde die zahnmedizinische Anamnese erhoben. Erfragt wurde zum einen die Häufigkeit der Zahnpflege pro Tag sowie die Anwendung von Hilfsmitteln zur Reinigung der Interdentalräume, zum anderen, wie oft die Patienten im Jahr ihren Zahnarzt aufsuchten, wobei zwischen kontroll- und beschwerdeorientierten Zahnarztbesuchen unterschieden wurde. Weiterhin wurde ermittelt, ob die Patienten unter Zahnfleischbluten litten, ihnen bereits eine parodontale Erkrankung bekannt war und im Zuge dessen schon eine Therapie durchgeführt wurde. War bei den Probanden bereits ein Zahnverlust eingetreten, sollte die mögliche Ursache dafür angegeben werden und ob ein Zahnverlust durch Lockerung bei Verwandten 1. Grades bekannt sei.

3.3.4 Zahnmedizinische klinische Untersuchung

Die zahnmedizinische klinische Untersuchung wurde mit Hilfe eines Parodontalbogens (PA-Bogen) durchgeführt. Nach Erfassung aller relevanten Daten erfolgte deren Berechnung und Analysierung.

Kariologischer Befund – DMF/T Index

Zunächst erfolgte die Erhebung des kariologischen Befundes. Fehlende, kariöse, gefüllte sowie mit Kronen und Brücken versorgte Zähne wurden in den Befund aufgenommen. Durch die Addition aller kariösen (D=decayed), gefüllten (F=filled) und fehlenden (M=missing) Zähne (T=teeth) war es möglich den DMF/T Index zu berechnen. Dieser von Klein und Palmer (1938) eingeführte Kariesindex erlaubt es, oralepidemiologische Studien hinsichtlich des durchschnittlichen Kariesbefalls einer Population miteinander zu vergleichen. Bei einem DMF/T Index von 0 liegt ein kariesfreies Gebiss vor. Je höher der Index, desto mehr Karies haben die Probanden.

Plaque-Index (PI) nach Silness und Loe (1964)

Die Effektivität der aktuellen Mundhygiene erfolgte durch die Erhebung des Plaqueindex. Die Bewertung des Plaquebefalls erfolgte ohne Anfärbung visuell und taktil an allen vier Zahnflächen (oral, vestibulär-zentral, vestibulär-mesial, vestibulär-distal) mit einer zahnärztlichen Sonde.

Der Index liefert im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen genaue Beurteilungskriterien für die Erfassung sulkulärer Plaque und dessen Einfluss auf den Entzündungsgrad der Gingiva. Die Graduierung der Menge und Lokalisation der Plaque erfolgt dabei vierstufig (Tab. 2).

Tab. 2: Codes zur Bewertung von Plaquemenge und ihrer Lokalisation, Plaque-Index.

Grad	Bewertung
Grad 0	Keine Plaque
Grad 1	klinisch nicht sichtbarer Belag, nach dem Ausstreichen mit der Sonde erkennbar
Grad 2	Weiche Zahnbeläge am Gingivalrand, klinisch gut erkennbar
Grad 3	große Mengen an Plaque am Gingivalrand, den Interdentalraum ausfüllend

Die Berechnung des Plaque-Index erfolgt nach folgender Formel:

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

Blutungsindex nach Ainamo und Bay – „Bleeding on Probing“ (BOP) (1975)

Mit Hilfe des Blutungsindex ist es möglich, den Entzündungsgrad des Parodonts zu begutachten. Bei der Parodontitistherapie ist dieser Index unverzichtbar, wenngleich die geringe Sensitivität (29%) bei hoher Spezifität (88%) die Aussagekraft limitiert. Analog zum PI wird an allen vier Zahnflächen aller Zähne beurteilt, ob nach Sondierung eine Blutung nach 20 bis 30 sec. auftritt oder nicht.

Der relative Anteil der BOP-positiven Messstellen wurde wie folgt berechnet:

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

Nach Erhebung der Mundhygieneindices erfolgte bei allen Patienten die Messung der Sondierungstiefen, des Furkationsbefalls, der Rezession und des Attachmentverlustes. Dies ermöglichte die diagnostische Beurteilung der Schwere und Ausdehnung der Parodontitis.

Sondierungstiefe ST

Die Sondierungstiefe wurde mit Hilfe einer druckkalibrierten Parodontalsonde an sechs Stellen des Zahnes (mesial-vestibulär, vestibulär, distal-vestibulär, mesial-oral, oral, distal-oral) als Distanz zwischen marginaler Gingiva und apikalen Stopp der Sonde gemessen.

Zur Mittelwertberechnung wurde der Maximalwert pro Zahn verwendet.

$$\text{ST}_{\max} = \frac{\text{Summe der höchsten ST pro Zahn}}{\text{Anzahl der Zähne}}$$

Furkationsbefall

Die Furkationsdiagnostik aller mehrwurzeligen Zähne im Ober- und Unterkiefer erfolgte mit der Furkationssonde nach Nabers. Die differenzierte Ermittlung des Ausmaßes erfolgte nach 3 Schweregraden (Tab. 3). Als Referenzpunkt zur Beurteilung der horizontalen Eindringtiefe diente eine an die Wurzelteilungsstelle benachbarter Wurzeln gedachte Tangente. In die Auswertung der Studie ging die Anzahl der Zähne mit Furkationsbefall pro Patient ein.

Tab. 3: Codes zur Bewertung des Furkationsbefalls.

Grad	Definition
Grad 1	Horizontaler Attachmentverlust bis 3 mm
Grad 2	Horizontaler Attachmentverlust mehr als 3 mm, jedoch nicht durchgängig
Grad 3	Furkation ist durchgängig

Rezession

Die Rezession (REZ) beschreibt den klinisch sichtbaren Rückgang der marginalen Gingiva, definiert als Distanz zwischen marginalen Gingivasaum und Schmelz-Zementgrenze. In Analogie zur Bestimmung der ST erfolgte die Bestimmung der Rezession im Rahmen einer Sechspunktmessung.

Zur Mittelwertberechnung wurde ebenfalls der Maximalwert pro Zahn verwendet.

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

Klinischer Attachmentverlust (CAL = clinical attachment level)

Der Verlust an parodontalen Stützgewebe, definiert als Distanz zwischen Schmelz-Zement-Grenze und apikalen Stopp der Sonde, ließ sich aus den Werten für die ST und Rezession bestimmen.

Zur Mittelwertberechnung wurde der Maximalwert pro Zahn verwendet.

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

Anhand der erhobenen Daten war es möglich, eine parodontologische Verdachtsdiagnose auf Basis der Klassifikation parodontaler Erkrankungen von Armitage (1999) zu stellen (siehe 2.1.2). Die sensitive und qualitative Parodontitisdiagnostik erfolgte zunächst anhand der Kriterien von Tonetti und Claffey (2005). Sie definierten eine Parodontitis bei Vorliegen eines approximalen $CAL \geq 3$ mm bei ≥ 2 nicht benachbarten Zähnen, sowie eine generalisierte ausgedehnte Parodontitis bei einem $CAL \geq 5$ mm bei ≥ 30 % der Zähne. Die spezifische Betrachtung der einzelnen Zahnflächen ermöglichte die weitere Differenzierung des Parodontitis-Schweregrads in Anlehnung an die aktuelle Klassifikation (Armitage, 1999). Unterschieden wurde ferner zwischen einer generalisierten leichten ($CAL < 3$ mm bei > 70 % der Zahnflächen und $CAL < 5$ mm), moderaten ($3 \text{ mm} \leq CAL < 5$ mm bei ≥ 30 % der Zahnflächen) und schweren Parodontitis ($CAL \geq 5$ mm in ≥ 30 % der Zahnflächen).

3.3.5 Mikrobiologische Untersuchung

Daraufhin erfolgte die mikrobiologische Diagnostik durch eine Poolprobe der subgingivalen Plaque (micro-Ident®plus11, Hain Lifescience, Nehren, Deutschland). Die Probe wurde aus der tiefsten Zahnfleischtasche jedes Quadranten entnommen. Bei fehlender Bezahnung in einem Quadranten fand in Ausnahmefällen die Entnahme von mehr als einer Plaqueprobe pro Quadrant statt. Vor der Probenentnahme erfolgte mit einer sterilen Kurette die supragingivale Zahnreinigung am jeweiligen Zahn und mit sterilen Watterollen die relative Trockenlegung. Die eigentliche Plaqueprobe wurde mit sterilen Papierspitzen durchgeführt, die dazu forciert bis zum Taschenfundus eingeführt und für 20 sec. dort belassen wurden. Nach den Entnahmen erfolgte das Poolen aller vier Papierspitzen in einem Transportröhrchen. Der Zahn, die Zahnfläche, die ST und der CAL wurden für jede Messstelle dokumentiert und aus den vier Entnahmestellen pro Patient jeweils der Mittelwert der $ST_{\text{Bakterien}}$ und $CAL_{\text{Bakterien}}$ berechnet. Das Auftragsformular wurde durch das jeweilige Datum des Entnahmetags, die Identifikationsnummer, das Geburtsdatum sowie das Geschlecht des Patienten ergänzt. Durch die DNA–Strip-Technologie erfolgte der Test des Probenmaterials auf 11 parodontale Markerkeime:

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.)
- *Porphyromonas gingivalis* (P.g.)
- *Prevotella intermedia* (P.i.)
- *Tannerella forsythia* (T.f.)
- *Treponema denticola* (T.d.)
- *Parvimonas micra* (P.m.)
- *Campylobacter rectus* (C.r.)
- *Eubacterium nodatum* (E.n.)
- *Eikenella corrodens* (E.c.)
- *Capnocytophaga* spp. (C.sp.)
- *Fusobacterium nucleatum* (F.n.)

Dazu erfolgte zunächst die Isolierung von bakterieller Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus dem Probenmaterial mit Hilfe des GenoType-DNA-Isolation-Kits (Hain Lifescience, Nehren, Deutschland). Im Anschluss wurde die Nukleinsäure mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) im Rahmen einer Multiplex-Amplifikation mit biotinmarkierten Primern selektiv vermehrt. Bei einer Multiplex-Amplifikation sind multiple Primer-Paare für verschiedene Zielmoleküle in derselben Amplifikationsmischung enthalten. Dies ermöglicht den Nachweis aller 11 parodontopathogenen Leitkeime in derselben Reaktion. Die PCR wurde nach einem Programmierungsprotokoll in einem Thermocycler (Mastercycler Gradient, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) durchgeführt (Tab. 4).

Tab. 4: Programmierungsprotokoll für den Thermocycler.

5 min, 95 °C	1 Zyklus
30 sec, 95 °C	10 Zyklen
2 min, 58 °C	10 Zyklen
40 sec, 70 °C	10 Zyklen
25 sec, 95 °C	20 Zyklen
40 sec, 53 °C	20 Zyklen
40 sec, 70 °C	20 Zyklen
8 min, 70°C	1 Zyklus

Nach Amplifikation der DNA erfolgte deren chemische Denaturierung, da die Detektion auf dem DNA-Strip anhand einzelsträngiger DNA erfolgte. Die DNA-Strips sind mit hochspezifischen Sonden beschichtet, die komplementär zur selektiv vervielfältigten Nukleinsäure sind. Im Verlauf der folgenden reversen Hybridisierung bindet das einzelsträngige Amplifikat spezifisch an die Sonden, während unspezifisch gebundene Amplifikate in anschließenden Waschschrritten entfernt werden. Das spezifisch gebundene Amplifikat wird während der Konjugat-Reaktion mit dem Enzym alkalische Phosphatase markiert und anschließend in einer enzymatischen Farbreaktion visualisiert. Auf dem DNA-Strip entsteht dadurch ein spezifisches Bandenmuster, welches über den Vergleich mit einer Testschablone identifiziert werden kann (Abb. 8).



Abb. 8: Testschablone mit bakterienspezifischen Bandenmustern (Hain Lifescience).

3.3.6 Medizinisch klinische Untersuchung

Nach Erhebung der allgemein- und zahnmedizinischen Daten wurde den Patienten zwei Stunden nach dem Frühstück 15 ml Blut abgenommen, um einen Vergleich der Nüchtern-Triglyceride und den Triglyceriden zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme zu ermöglichen. Anschließend wurde das entnommene Blut auf sechs Monovetten, drei EDTA- und drei Serum-Monovetten zu je 2,5 ml aufgeteilt. Jeweils eine EDTA- und Serum-Monovette wurden zur Ermittlung des Differentialblutbildes, der Triglyceride und des IL-6-Serumspiegels verwendet. Aus den Nüchternblutentnahmewerten wurden die übrigen Laborwerte ermittelt: CRP, Kreatinin, Harnstoff, LDL, High Density Lipoprotein (HDL) Nüchterntriglyceride, Cholesterol, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT).

Die Blutproben der verbliebenen vier Monovetten dienten der Analyse von Genpolymorphismen, die unter Anleitung von PD Dr. Schulz im Labor der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie durchgeführt wurden. Dazu wurde aus den je zwei EDTA-Monovetten und Serum-Monovetten der Überstand, Blutplasma und Serum zentrifugiert und in je zwei Eppendorf-Tubes (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) gefüllt. Zusätzlich erfolgte die Pipettierung von Blut aus einer EDTA-Monovette in ein fünftes Eppendorf-Tube. Sowohl die Tubes als auch die Monovetten wurden mit der ID-Nummer des jeweiligen Patienten versehen und tiefgefroren.

Ergänzend zu den klinisch erhobenen Daten wurde aus den jeweiligen Krankenakten und Arztbriefen eine Reihe weiterer medizinischer Daten ermittelt (Tab. 5).

Tab. 5: Erhebung spezifischer Patientendaten.

Stationärer Aufnahmegrund	Krankenhaus-aufenthalt	Stationäre Ereignisse	Herzkatheter-protokoll
Angina pectoris stabil/instabil	Dauer, Datum von Aufnahme und Entlassung	Kein Ereignis	Anzahl erkrankter Gefäße mit einer Stenose > 50 %
STEMI (ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt), NSTEMI (No-STEMI)	Nicht bekannte bzw. genannte Vorerkrankungen	Transiente Ischämische Attacke (TIA) Schlaganfall (Stroke) Infarkt/Reinfarkt	Anzahl und Art der Stents (DES = Drug Eluting Stent, DMBS Bare Metal Stent)
dekompensierte Herzinsuffizienz	Entlassungsmedikation	Nicht kardialer Tod	Behandeltes Gefäß
Vorhofflimmern und andere Arrhythmien	Kardiosonographische Daten	Kardialer Tod	
entgleiste Hypertonie, Embolien, Herzklappen-erkrankungen	Information zum Vorhofflimmern und –flattern	Koronararterienbypass (coronary-artery-bypass-surgery, CABG)	
Bypass-OP, SM (Schrittmacher) ICD (Internal Cardioverter Defibrillator)-Implantation	Herzklappen-OP mit Klappenart (rekonstruiert, biologisch, technisch), Klappenlokalisierung und Implantationsjahr	Erneute perkutane transluminale Coronarangioplastie (re-PTCA)	
elektive Herzkatheter-untersuchung		Akutes Nierenversagen	

3.3.7 Genetische Untersuchung

DNA Isolation

Dies erfolgte mit dem QIAamp DNA Mini Kit der Firma Qiagen (Venlo, Niederlande). Folgende Bestandteile wurden zur DNA-Isolation benötigt:

- QIAamp Spinsäulen mit Gelmembranen
- Vollblut (EDTA versetzt)
- Ethanol (96-100 %)
- Qiagen Protease (Proteinkinase K)
- Buffer AL (Lyse)
- Buffer ATL (GewebeLyse)
- Buffer AW 1 und AW 2 (Waschpuffer 1, 2)
- Aqua dest.

Durchführung

1. Lyse der Zellen:

Für die Untersuchung der DNA erfolgte ihre Isolierung aus dem mit EDTA-antikoagulierten Blut der Patienten. Im ersten Schritt erfolgte der notwendige enzymatische Aufschluss der Zellmembran durch die Zugabe von 20 µl Proteinase K und 200 µl Qiagen AL-Buffer zu 200 µl Blut. Nach kurzem Durchmischen der Lösung mit einem Vortex Genius (Bender & Hobein AG, Bruchsal, Deutschland) erfolgte die Inkubation bei 56 °C für 15 Minuten. Um Flüssigkeit vom Deckel zu entfernen erfolgte eine kurze Zentrifugation.

2. Auswaschen:

Anschließend erfolgte die Zugabe von 200 µl Ethanol, vortexen für 15 sec und erneute Zentrifugation des Tube. Dieser Ansatz wurde auf eine Spinsäule mit Gelmembran (QIAamp spin column) gegeben. Daraufhin erfolgte die Zentrifugation für etwa eine Minute bei einer Umdrehungsfrequenz von 8000 min⁻¹ (Heraeus, Hanau, Deutschland). Die QIAamp spin column wurde anschließend in eine neue Collection Tube platziert und das Filtrat verworfen. Danach erfolgte zunächst die Zugabe von 500 µl Puffer AW 1 und die erneute Zentrifugation bei 8000 min⁻¹. Anschließend wurde mit 500 µl Puffer AW 2 gewaschen und für 3 min bei 13000 min⁻¹ zentrifugiert. Die Nukleinsäuren lagern sich an die Gelmembran an, während Proteine, Salze und Lipide filtriert werden.

3. Eluatgewinnung:

Mit 200 µl destilliertem Wasser, fünfminütiger Inkubation und anschließender einminütiger Zentrifugation bei 13000 min⁻¹ erfolgte die Eluation der DNA von der Säule. Am Ende haben sich etwa 200 µl Unterstand gesammelt, welcher in eine 1,5 ml Tube überführt wurde. Dieses Eluat wird auch als DNA-Template bezeichnet.

4. Lagerung:

Die Lagerung der DNA-Templates erfolgte bei -20 °C.

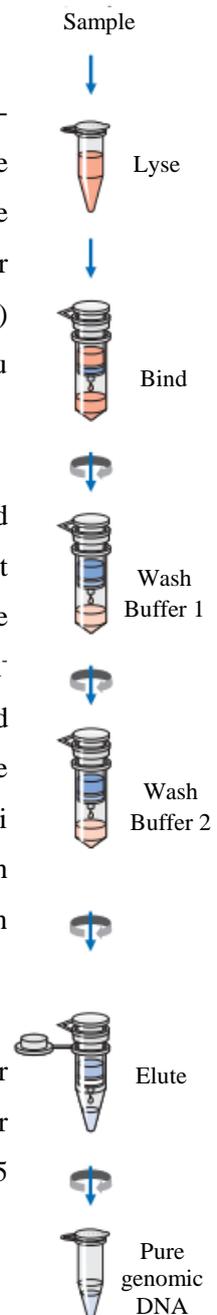


Abb. 9: DNA Isolation. Modifiziert nach QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook. (Qiagen, 2012)

DNA-Amplifizierung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)

Mittels der PCR erfolgte die Amplifizierung der zu untersuchenden Genabschnitte. Grundlage dessen ist eine *in vitro* durchgeführte DNA-Replikation, die die Vervielfältigung (=Amplifizierung) von kurzen und spezifischen DNA-Sequenzen ermöglicht. Durch exponentielle Amplifikation ist so auch der Nachweis von kleinsten Mengen an vorhandener DNA möglich. Für die PCR werden neben einer definierten Menge an DNA und den geeigneten Primern folgende Komponenten benötigt:

- Eine hitzestabile (96 °C) DNA-Polymerase, in der Regel wird dazu eine Taq-Polymerase aus dem Bakterium *Thermophilus aquaticus* verwendet
- Desoxyribonucleosidtriphosphate, als Bausteine für den synthetisierten DNA-Strang
- Mg²⁺-Ionen als Kofaktoren der DNA-Polymerase
- Puffersystem, um die Replikation zu ermöglichen

Der PCR-Prozess besteht aus etwa 20 bis 50 Zyklen, die in einem Thermocycler durchgeführt werden. Ein derartiger Zyklus besteht aus drei Schritten:

1. Denaturierung:

Zunächst muss die doppelsträngige DNA in ihre Einzelstränge aufgetrennt werden. Dies erfolgt durch die Erhitzung und den Aufbruch der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den DNA-Strängen bei 94 bis 96 °C.

2. Hybridisierung:

Durch anschließendes Abkühlen auf 54 °C für 30 sec wird eine spezifische Anlagerung der Primer an die DNA ermöglicht (Primerannealing). Die exakte Temperatur bestimmt dabei die Länge und Sequenz der Primer.

3. Elongation:

Durch Erhitzung auf 72°C erfolgt durch die DNA-Polymerase die Auffüllung der fehlenden Stränge mit Nukleotiden. Die Amplifikation beginnt am 3'-Ende des angelagerten Primers und folgt dem DNA-Einzelstrang. Dieser Schritt dauert etwa 30 sec für 500 Basenpaare (bp).

Nach dem Durchlauf des ersten Zyklus ist zunächst das 5'-Ende der neu synthetisierten Stränge klar definiert, da es durch den Primer gebildet wird. Ab dem zweiten Zyklus dienen auch die neu synthetisierten DNA-Einzelstränge als Matrizen für die Replikation. Durch Anlagerung des zweiten Primers an beiden Enden entstehen somit klar definierte DNA-Abschnitte. Die Amplifizierung der DNA-Sequenz erfolgt dabei exponentiell, so dass sie nach Durchlauf aller Zyklen n um 2^n vermehrt wurde. Die Anzahl der Zyklen ist unter anderem abhängig von Primer- und Substratkonzentration. Um hauptsächlich DNA der gewünschten Länge und Sequenz zu erhalten erfolgen etwa 30 Zyklen.

PCR-Protokoll

Zur Bestimmung des IL-6 c.-174 G>C Polymorphismus und c.-565 G>A Polymorphismus erfolgte die Verwendung des Cytokine CTS-PCR-SSP Tray Kit (Heidelberg, Germany). Folgende Komponenten sind im Kit enthalten:

- 96-Well PCR Tray-Plates aus Polypropylen mit je 48 vorpipettierten, lyophilisierten allelspezifischen PCR-Primermixen und Tray Caps
- Der PCR-Mix ist für jedes Zytokin numerisch bezeichnet (Abb. 10)
- Internes Kontrollprimerpaar, für die IL-2, -4, -6 und -8 ist dies ein 90 bp langes Fragment des humanen β -Globin Gens als Positivkontrolle
- 3 ml 5 % Mastermix (Ammoniumsulfat, Tris Puffer, Magnesiumchlorid, Glycerol, Kresolrot, Desoxyribonucleotide (dNTPs))

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12
B	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12
C	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
D	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12
E	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12
F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
G	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12
H	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12

Abb. 10: 96-Well PCR. Farblich markiert sind der jeweilige PCR Mix für IL-6 c.-174 und c.-565.

Durchführung

Zunächst wird ein aliquoter Teil von 276 μ l des Mastermix zusammen mit 658 μ l dest. Wasser und 5,8 μ l Taq-Polymerase in ein Eppendorf-Tube pipettiert mit nachfolgender Durchmischung mit Hilfe des Vortex. Danach erfolgt die Zugabe von 100 μ l DNA (Mindestkonzentration 0,10-0,15 μ g/ μ l), erneutes Vortexen und die Verteilung von 10 μ l vom Mix in jedes der 96 Wells des Trays. Nach Verschluss des Trays erfolgte die PCR im Thermocycler nach folgendem Profil (Tab. 6).

Tab. 6: Thermocyclerprofil; min – Minute, sec – Sekunde, °C – Grad Celsius

Initiale Denaturierung	94 °C, 2min
Denaturierung	94 °C, 15 sec
Annealing und Elongation	65 °C, 1min
	10 Zyklen
Denaturierung	94 °C, 15 sec
Annealing	61 °C, 50 sec
Elongation	72 °C, 30 sec
	20 Zyklen
Kühlen	4 °C, 15 min

Agarosegelelektrophorese

Die Auftrennung der DNA-Fragmente erfolgte mit Hilfe der Agarosegelelektrophorese, einer Untersuchungsmethode, bei der elektrisch geladene Moleküle unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes durch ein Gel wandern. Je nach Größe und Ladung der Moleküle bewegen sich diese unterschiedlich schnell durch das als Molekularsieb wirkende Gel der Agarosegelmatrix. Aufgrund der negativen Ladung ihrer Phosphodiesterbrücken wandern die DNA-Fragmente in Richtung der Anode, umso schneller je kleiner sie sind. Bedingt durch die unterschiedlichen

Laufgeschwindigkeiten trennen sich die unterschiedlichen DNA-Amplifikate in der Matrix auf und können durch einen geeigneten Fluoreszenzfarbstoff, z.B. Ethidiumbromid, der zwischen die Basenpaare der DNA interkaliert, unter UV-Licht auf einem Transilluminator visualisiert werden.

Durchführung

Für das Gießen eines 2 %-igen Agarosegels wird zu 350 ml dest. Wasser zunächst 7 g Agarose und 7 ml 50x Tris-Acetat-EDTA-Elektrophoresepuffer (TAE) in einem Erlenmeyerkolben hinzugegeben. Das Gemisch wird über einem Brenner aufgekocht und geschwenkt, bis die Agarose vollständig aufgelöst und die Lösung klar ist. Anschließend wird das Gel auf 60 °C abgekühlt und unter den Abzug gestellt. Zur Visualisierung wird 17 µl 0,07 %iges Ethidiumbromid hinzugegeben, das Gemisch geschwenkt, gleichmäßig in einen Gelschlitten mit Gelkämme gegossen und zum Erstarren etwa 20 Minuten unter die Abzugshaube gestellt. Anschließend erfolgt das Entfernen der Gelkämme und jeweils 10 µl des PCR-Produktes werden in die Geltaschen aufgetragen. Nach Durchlauf der Gelelektrophorese können die spezifischen Banden der DNA-Fragmente durch UV-Licht unter Tragen einer Schutzbrille fotografiert, gespeichert und ausgewertet werden.

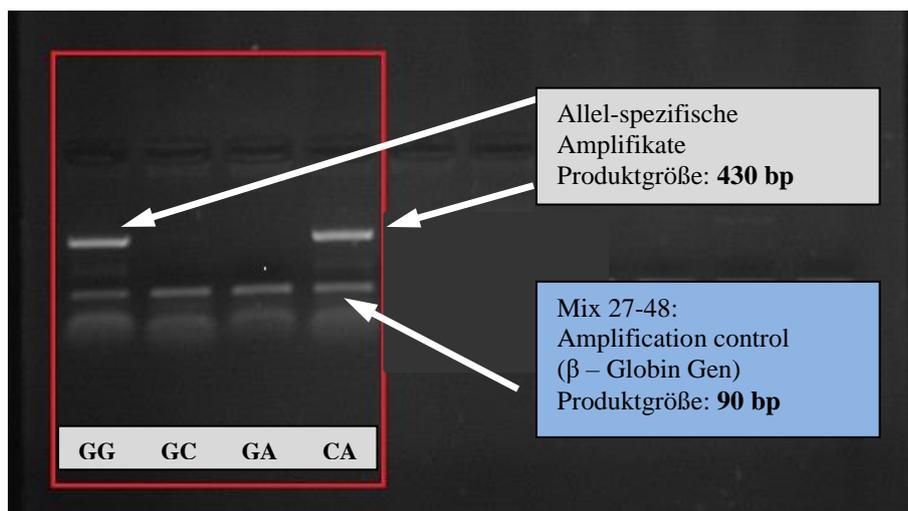


Abb. 11: Gelelektrophorese: Primer Mix 1 und 4 positiv. **Haplotyp: GG/CA; Genotyp: GC/GA.**

3.4 Follow-Up-Daten

Im weiteren Verlauf der Studie bekam jeder Patient zwölf Monate nach dem stationären Aufenthalt einen Fragebogen zugeschickt, um folgende Informationen zu ermitteln:

Tab. 7: Follow-Up-Datenerhebung zwölf Monate nach stationären Aufenthalt.

Ereignis	Zahnärztliche Intervention	Sonstiges
Kein Ereignis	Parodontitistherapie	Tabakkonsum
Stationärer Aufenthalt aufgrund Herzbeschwerden	Antibiotika Einnahme während PA-Therapie	Auftreten eines Blutungsereignisses
Infarkt/Reinfarkt	Zahnextraktion	Absetzen Gerinnungshemmer
TIA/Schlaganfall		
Re-PTCA, CABG		
Nicht kardialer Tod		
Kardialer Tod		

3.5 Statistik

Die erhobenen und ermittelten Daten wurden in eine Windows Excel-Datenbank eingetragen und mit dem Statistikprogramm SPSS (Superior Performing Software System) Version 22 (IBM Corp., USA, 2014) ausgewertet. Mit Hilfe der Kalkulation des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts der Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies (OEGE) wurde die Verteilung der IL-6 c.174 Genotypen hinsichtlich des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts durchgeführt (Hardy-Weinberg equilibrium calculator, <http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>)

Die Überprüfung hinsichtlich eines möglichen Kopplungsungleichgewichts der untersuchten IL-6 Polymorphismen erfolgte mit Hilfe der Haploview Analyse Software des Broad Institute of MIT and Harvard (USA, 2003-2006). Neben der Analyse der studienspezifischen Allelfrequenzen schloss sich der Vergleich mit publizierten Allelfrequenzen des HapMap International Projects (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>, 2015) an.

Zunächst erfolgten die Überprüfung sämtlicher erhobener, stetiger Parameter der Studie hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (K-S-Test) sowie die grafische Darstellung durch Histogramme. Aufgrund signifikanter Abweichungen von der idealen Normalverteilung nach Gauß (Glockenkurve nach Gauß) wurden nichtparametrische Tests für unabhängige Variablen angewendet, wobei der Mann-Whitney-U-Test (U-Test) bei dem Vergleich zweier Parameter und die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse (Kruskal-Wallis-H-Test) bei dem Vergleich multipler Parameter eingesetzt wurden. Die statistische Untersuchung hinsichtlich der Abhängigkeit zweier kategorialer Variablen erfolgte durch die Verwendung von Kreuztabellen und die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, sowie bei einer erwarteten Zelhäufigkeit ≤ 5 durch den Fisher-Test (Fishers exakter Test).

Hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung erfolgte die Anwendung der Kaplan-Meier-Analyse, wobei zur Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen zwei Überlebensfunktionen der Log-Rank-Test verwendet wurde. Zur Berechnung der Hazard Ratio, als deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Probandengruppen, wurde die Cox-Regression unter Beachtung multipler Confounder durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline-Daten

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden 1002 Patienten untersucht, die auf Verdacht einer koronaren Herzerkrankung (KHK) in die Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle eingewiesen wurden. 60 Patienten konnten aufgrund fehlender Blutwerte bzw. Einverständniserklärungen nicht in das endgültige Studienkollektiv aufgenommen werden (Tab. 8).

Tab. 8: Demographisch-Biometrische Daten des Studienkollektivs. σ = Standardabweichung

Demografische Daten n = 942					
Geschlecht	Männer ♂			Frauen ♀	
		697 (74,0%)			245 (26,0%)
Raucher aktuell + ehemalig	Ja			Nein	
	116 (12,3%)			826 (87,7%)	
	141 (15,0%)			801 (85,0%)	
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	σ
Alter [Jahre]	66,8	68,7	27	97	$\pm 11,0$
Größe [cm]	171,3	172,0	142	197	$\pm 8,7$
Gewicht [kg]	83,3	82,0	39	155	$\pm 15,3$
BMI [kg/m ²]	28,3	28,1	15,0	48,3	$\pm 4,5$

Knapp $\frac{3}{4}$ der Studienpatienten waren Männer (74,0 %), wobei mit zunehmenden Alter der Anteil an Frauen zunahm (55-64 Jährige: 16,7 %; 75-84 Jährige: 36,8 %). Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gaben 116 Patienten (12,3 %) an zu rauchen. 25 weitere Patienten hatten laut eigener Aussage mit dem Rauchen aufgehört. Diese 141 Patienten wiesen im arithmetischen Mittel 25,1 Packungsjahre auf (Anzahl Zigaretten pro Tag/20 x Raucherjahre). Dabei ist der Anteil an Männern unter den Rauchern mit 83,0 % signifikant höher als der Anteil von Frauen.

Tab. 9: Anamnestische Daten des Studienkollektivs. $\uparrow\downarrow$ = signifikant $p < 0,05$ (Chi-Quadrat)

	Prävalenz allgemeiner Erkrankungen					
	Relative Häufigkeit in %			Absolute Häufigkeit N		
	Gesamt	♂	♀	Gesamt	♂	♀
Diabetes	34,2	34,3	33,9	322	239	83
Hypertonie	87,6	85,9 \downarrow	92,2 \uparrow	825	599 \downarrow	226 \uparrow
Hyperlipoproteinämie	58,7	59,5	56,3	553	415	138
Anamnestisch bekannte KHK	74,3	76,4 \uparrow	67,3 \downarrow	700	535 \uparrow	165 \downarrow
Familiäre KHK	40,4	38,7	45,3	381	270	111
Myokardinfarkt	38,5	42,0 \uparrow	28,6 \downarrow	363	293 \uparrow	70 \downarrow
Schlaganfall/TIA	13,1	13,6	11,4	123	95	28

Etwa $\frac{3}{4}$ (74,3 %) aller Probanden wies bereits anamnestisch eine KHK auf, wobei signifikant häufiger Männer davon betroffen waren (76,8 %), die überdies häufiger im Vergleich zu Frauen einen MI (42,0 %) überlebt hatten. Frauen indes litten signifikant öfter an einer Hypertonie (92,2 %). Eine familiär bereits aufgetretene KHK beschrieben 381 Patienten (40,4 %) während einen Schlaganfall/TIA 123 Patienten (13,1 %) im Rahmen der Anamnese angaben (Tab. 9).

4.1.1 Parodontale und oralhygienische Parameter

Bei der statistischen Auswertung der zahnmedizinischen Parameter, unter besonderer Berücksichtigung des parodontalen Status sowie der anamnestischen Erhebung der Mundgesundheit, zeigten sich neben einer erhöhten Prävalenz der Parodontitis im Vergleich zur IV. DMS vor allem geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Mundhygiene und im Schweregrad der parodontalen Erkrankung.

Tab. 10: Parodontale Parameter des Studienkollektivs. $\uparrow\downarrow$ = signifikant $p \leq 0,05$ (Chi-Quadrat)

Parodontale Parameter						
	Relative Häufigkeit in %			Absolute Häufigkeit in N		
	Gesamt	♂	♀	Gesamt	♂	♀
Parodontitis	97,9	98,4	96,3	922	686	236
Schwere Parodontitis	47,7	50,6 \uparrow	39,2 \downarrow	449	353 \uparrow	96 \downarrow
Generalisierte Parodontitis						
Leichte Form	11,0	9,2 \downarrow	16,3 \uparrow	104	64 \downarrow	40 \uparrow
Moderate Form	74,9	74,9	75,1	706	522	184
Schwere Form	14,0	15,9 \uparrow	8,6 \downarrow	132	111 \uparrow	21 \downarrow
CAL \leq 3mm	19,5	16,1 \downarrow	29,4 \uparrow	184	112 \downarrow	72 \uparrow
CAL 3 – 5 mm	54,9	55,8	52,2	517	389	128
CAL $>$ 5 mm	25,6	28,1 \uparrow	18,4 \downarrow	241	196 \uparrow	45 \downarrow
ST \leq 3mm	29,8	22,7 \downarrow	42,0 \uparrow	281	178 \downarrow	103 \uparrow
ST 3-5 mm	64,1	67,4 \uparrow	54,7 \downarrow	604	470 \uparrow	134 \downarrow
ST $>$ 5mm	6,1	7,0 \uparrow	3,3 \downarrow	57	49 \uparrow	8 \downarrow
Zahnfleischbluten	19,3	19,7	18,4	182	137	45
Zahnfleischerkrankung	13,8	14,1	13,1	130	98	32
Subgingivale Therapie	12,5	12,3	13,1	118	86	32
Familienanamnese pos.	2,1	1,6 \downarrow	3,7 \uparrow	20	11 \downarrow	9 \uparrow

Schwere Parodontitis: CAL \geq 5mm bei \geq 30 % der Zähne

Generalisierte leichte Parodontitis: CAL $<$ 3 mm bei $>$ 70 % der Zahnflächen und CAL $<$ 5mm

Generalisierte moderate Parodontitis: 3 mm \leq CAL $<$ 5 mm bei \geq 30 % der Zahnflächen

Generalisierte schwere Parodontitis: CAL \geq 5 mm bei \geq 30 % der Zahnflächen

Nur 20 Patienten wiesen nach Erhebung des PA-Status diagnostisch keine Parodontitis auf (2,1 %). Bei 47,7 % der Patienten (n = 449) wurde eine initial schwere Parodontitis mit einem klinischen Attachmentverlust von \geq 5 mm an mindestens 30 % der Zähne diagnostiziert. Hinsichtlich des Ausmaßes der Parodontitis wies der überwiegende Anteil eine moderate Parodontitis auf (74,9 %), während bei 14,0 % der Fälle eine schwere generalisierte Parodontitis mit einem CAL \geq 5 mm an mindestens 30 % der Zahnflächen auftrat. Trotz der Prävalenzrate innerhalb des Studienkollektivs war bei lediglich n = 130 (13,8 %) Patienten eine Zahnfleischerkrankung im Vorfeld bekannt, wobei 182 der Studienteilnehmer unter Zahnfleischbluten litten. Familienanamnestisch gaben nur 2,1 % der Probanden eine ihnen bekannte parodontale Erkrankung in der Verwandtschaft an. 118 Patienten (12,3 %) führten an, dass bei Ihnen schon einmal eine subgingivale Therapie durchgeführt wurde.

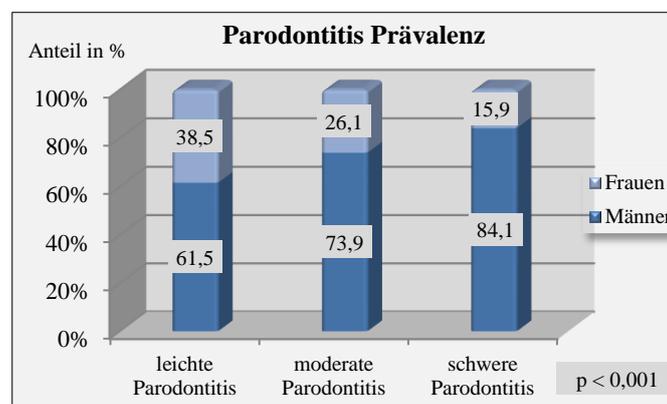


Abb. 12: Geschlechterspezifische Verteilung der Parodontitis. p: Chi-Quadrat; Cramer-V: 0,128 ($p < 0,001$)

Bei Männern ließ sich ein signifikant erhöhter Anteil schwerer Verlaufsformen der Parodontitis im Vergleich zu Frauen diagnostizieren (15,9 % vs. 8,6 %), während Frauen häufiger leichte Formen der generalisierten Parodontitis aufwiesen (16,3 % vs. 9,2 %), (Tab. 10). Mit steigendem Schweregrad der Parodontitis nahm der Anteil der Männer zu (Abb. 12).

Tab. 11: Klinisch-diagnostische Parameter des Studienkollektivs. σ = Standardabweichung, Parameter nicht normalverteilt, Mann-Whitney-U Signifikanztest.

Klinisch-diagnostische Parameter						
	Mittelwert	σ	Median	♂	♀	p
Plaqueindex	1,06	0,78	0,8	1,13	0,85	< 0,001
Zähne mit Plaque in %	35,31	26,04	26,67	37,70	28,51	< 0,001
Blutung auf Sondieren in %	9,68	13,94	5,6	9,44	10,35	0,799
Fehlende Zähne (außer 8er)	11,61	7,54	10	11,32	12,43	0,039
DMF/T Index	17,52	6,71	18	17,09	18,75	0,002
Sondiertiefen in mm	3,55	0,92	3,5	3,63	3,32	< 0,001
Rezessionen in mm	1,01	1,29	0,5	1,07	0,84	0,006
Attachmentverlust	4,33	1,52	4,1	4,46	3,96	< 0,001
Nachgewiesene Bakterienspezies	6,42	2,46	7	6,46	6,30	0,237

Auffällig im Rahmen der erhobenen parodontalen Parameter des Patientenkollektivs war die hohe Anzahl an fehlenden Zähnen (11,61), wobei $\frac{1}{4}$ aller Probanden mehr als 19 Zähne verloren hatten, sowie damit einhergehend der hohe DMF/T Index, bei geringgradig erhöhten Mittelwerten für Sondierungstiefen und einem mittleren CAL von 4,33 mm. Im Schnitt konnten im Patientenkollektiv 6,42 Bakterienarten nachgewiesen werden (Tab. 11). Darüber hinaus wiesen Frauen bei den Parametern Plaqueindex, Sondierungstiefe, Klinischer Attachmentverlust und Rezession signifikant geringere Werte im Vergleich zu Männern auf, bei einer erhöhten Rate an Zahnverlusten.

Tab. 12: Assoziation der Mundhygienegewohnheiten hinsichtlich Geschlecht und klinisch-parodontalen Parametern. $\uparrow\downarrow$ signifikant $p < 0,05$ (Fisher-Test, Klinische Parameter: Mann-Whitney-U Test)

Mundhygienegewohnheiten						
	Geschlecht		Parodontitis (%)		Klinische Parameter (%)	
	♂	♀	leicht/mod.	schwer	BOP	PI
Zahnputzfrequenz						
≤ 1x täglich	29,1	13,5 ↓	22,8	38,6 ↑	12,8 ↑	46,3 ↑
≥ 2 x täglich	70,9	86,5 ↑	77,2	61,4 ↓	8,6 ↓	31,6 ↓
Interdentalhygiene						
nein	84,1	68,2 ↓	77,5	94,7 ↑	10,5 ↑	39,0 ↑
ja	15,9	31,8 ↑	22,5	5,3 ↓	6,2 ↓	20,8 ↓
Zahnarztbesuch						
≤ 1x jährlich	52,7	45,3	48,9	62,1 ↑	9,1	39,3 ↑
≥ 2 x jährlich	47,3	54,7	51,1	37,9 ↓	10,25	31,1 ↓

Frauen putzten signifikant häufiger zwei oder mehrmals täglich ihre Zähne, verwendeten häufiger Zahnseide bzw. Interdentalbürstchen und gingen tendenziell häufiger zum Zahnarzt. Probanden mit einer schweren Parodontitis putzten indes signifikant seltener ihre Zähne, verwendeten seltener Mittel zur Interdentalraumpflege und suchten seltener ihren Zahnarzt auf.

Der positive Effekt einer suffizienten Mundhygiene zeigt sich zudem in der Ausprägung der Parodontalindizes BOP und PI, welche geringere Werte bei einer höheren Zahnputzfrequenz als auch bei der Verwendung von Zahnseide bzw. Bürstchen aufwiesen (Tab. 12).

Tab. 13: Bakteriennachweis in Abhängigkeit vom Parodontitis Schweregrad. p: Chi-Quadrat.

Zusammenhang Bakteriennachweis & Parodontitis						
Bakterienart in %	Parodontitis			Generalisierte Parodontitis		
	Mild	Schwer	p	leicht/mod.	schwer	p
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	10,8	9,1	0,408	9,9	10,6	0,795
<i>P. gingivalis</i>	55,2	72,6	< 0,001	61,6	75,0	0,003
<i>T. forsythia</i>	72,8	81,5	0,002	75,9	83,3	0,053
<i>T. denticola</i>	55,6	65,3	0,002	58,4	71,2	0,005
<i>P. intermedia</i>	19,9	27,2	0,008	22,7	27,3	0,251
<i>P. micra</i>	75,3	82,0	0,012	77,5	84,1	0,080
<i>F. nucleatum</i>	97,2	98,4	0,184	98,0	96,2	0,226
<i>C. rectus</i>	57,4	66,8	0,003	60,7	68,9	0,069
<i>E. nodatum</i>	24,5	37,4	< 0,001	29,6	37,1	0,088
<i>E. corrodens</i>	69,2	71,5	0,436	69,9	72,7	0,503
<i>C. spp.</i>	70,0	68,2	0,544	69,1	68,9	0,964

Bakterien des roten (*P.g.*, *T.f.*, *T.d.*) und orangenen Komplexes (*P. i.*, *P.m.*, *C.r.*, *E.n.*) wurden signifikant häufiger bei Patienten mit initial schwerer Parodontitis nachgewiesen (CAL \geq 5mm bei mind. 30 % der Zähne). Bei weiterer Differenzierung hinsichtlich der Ausdehnung der Parodontitis waren *P.g.* und *T.d.* signifikant häufiger in der Kohorte der schweren generalisierten Parodontitisfälle (CAL > 5 mm bei mind. 30 % der Zahnflächen) identifizierbar (Tab. 13).

4.1.2 Kardiale Parameter

Des Weiteren erfolgte die statistische Auswertung der kardialen Parameter.

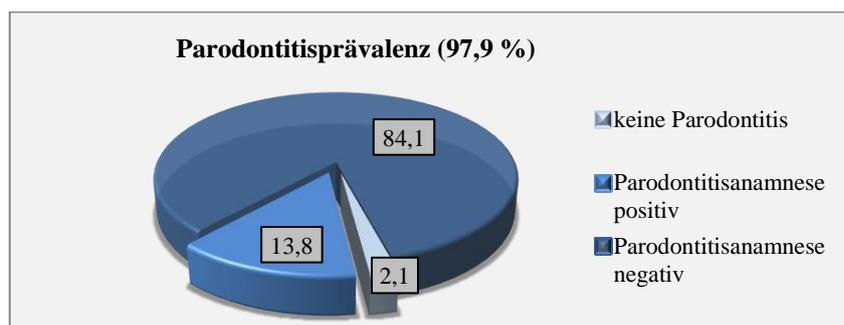


Abb. 13: Koprävalenz zwischen Koronarer Herzerkrankung und Parodontitis.

Abbildung 13 verdeutlicht die hohe Koprävalenz von Parodontitis und KHK in unserer Studie. Lediglich bei 2,1 % der Patienten konnte keine parodontale Erkrankung diagnostiziert werden. Auffällig ist die große Diskrepanz zwischen Patienten (97,9 %), die sich ihrer parodontalen Erkrankung bewusst waren (13,8 %), und dem überwiegenden Anteil der Patienten, die keine Parodontopathie angegeben haben (84,1 %).

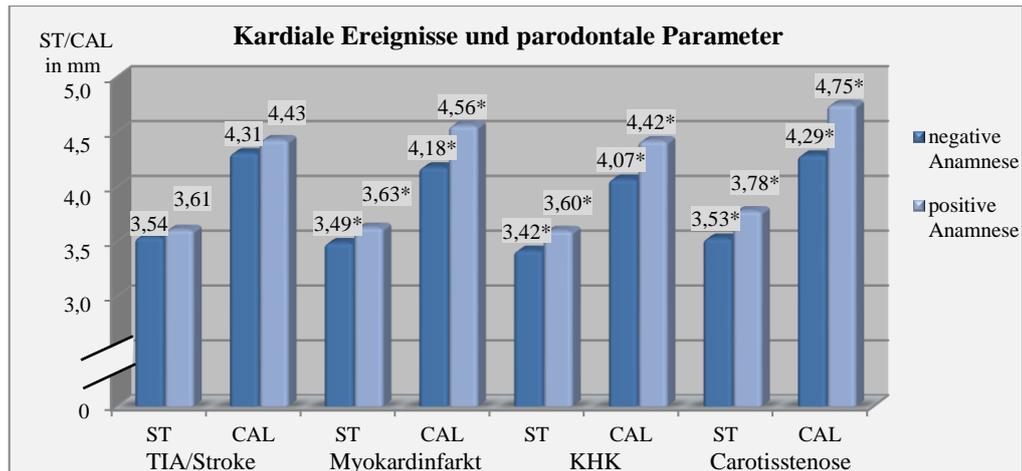


Abb. 14: Assoziation zwischen kardialer Anamnese und parodontalen Parametern. Variablen nicht normalverteilt: Mann-Whitney-U Test: * = $p < 0,05$

In Abhängigkeit von den prästationären kardialen Ereignissen wurden erhöhte ST bei Patienten mit anamnestisch erfragten MI ($p = 0,005$), KHK ($p = 0,036$) sowie bestehender Carotisstenose ($p = 0,031$) gemessen. In Analogie dazu waren in der gleichen Patientenkohorte die Mittelwerte des klinischen Attachmentverlustes signifikant erhöht (MI: $p = 0,001$; KHK: $p = 0,016$; CS: $p = 0,014$). Keine signifikante Erhöhung der Parameter zeigte sich bei Patienten, die anamnestisch bereits eine TIA bzw. einen Schlaganfall (Stroke) aufwiesen ($p = 0,591$; $p = 0,263$) (Abb. 14).

Tab. 14: Assoziation des Parodontitisschweregrads mit bekannter kardiologischer Anamnese.

Assoziation Parodontitis & kardiologische Anamnese				
	Parodontitis Schweregrad			Chi ² - p
	leicht	moderat	schwer	
Myokardinfarkt				
Absolute Häufigkeit N	31	263	69	0,001
Relative Häufigkeit in %	8,5	72,5	19	
relativer Anteil in %	29,8	37,3	52,3	
Koronare Herzerkrankung				
Absolute Häufigkeit N	67	526	107	0,015
Relative Häufigkeit in %	9,6	75,1	15,3	
relativer Anteil in %	64,4	74,5	81,1	
Schlaganfall/TIA				
Absolute Häufigkeit N	12	93	18	0,876
Relative Häufigkeit in %	9,8	75,6	14,6	
relativer Anteil in %	11,5	13,2	13,6	

Bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten KHK oder einem MI wurden signifikant häufiger schwere Formen der Parodontitis identifiziert. Mehr als die Hälfte (52,3 %) der schwer parodontal erkrankten Patienten wies bereits einen MI auf, während bei 81,1 % eine koronare Herzerkrankung anamnestisch bekannt war. (Tab. 14)

4.1.3 Serologische Parameter

Des Weiteren erfolgten die statistische Auswertung der serologischen, labordiagnostischen Parameter und deren Assoziation zu kardialen und parodontalen Parametern.

Tab. 15: Serologie der Studienpopulation. P= Perzentile. ↑ Erhöht im Vergleich zum Normwert.

Serologische Parameter					
	Mittelwert	σ	Median	P 25	P 75
Interleukin 6 [pg/ml]	15,05 ↑	25,79	7,4	3,7	15,7
C-reaktives Protein [mg/l]	29,62 ↑	48,83	9,0	3,7	32,5
Kreatinin [μ mol/l]	103,44	78,24	87,0	27,0	107,0
Leukozyten [Tsd/ μ l]	8,28	2,85	7,9	6,4	9,7
Thrombozyten [Tsd/ μ l]	237,82	85,25	225,0	182,0	275,0
Monozyten (%)	8,37 ↑	2,95	8,0	6,0	10,0
Cholesterin [mmol/l]	4,56	1,30	4,3	3,7	5,3
LDL [mmol/l]	2,75	1,03	2,6	2,0	3,3
HDL [mmol/l]	1,03	0,36	1	0,8	1,2

Normwerte: IL-6 < 10 pg/ml, CRP < 10 mg/l, Kreatinin ♀ < 102 ♂ < 88 μ mol/l, Leukozyten 4,0 – 9,4 Tsd/ μ l, Thrombozyten 150 – 300 Tsd/ μ l, Monozyten 2 -8 %, Cholesterin < 5,0 mmol/l, LDL < 3,5 mmol/l, HDL > 1,0 mmol/l

Wie aus der Tab. 15 ersichtlich, wurden insbesondere für CRP und IL-6 Werte gemessen, die deutlich über den Normwerten liegen und als Indikator einer Entzündung dienen. Darüber hinaus befinden sich die Werte für Leukozyten, sowie der Anteil an Monozyten im oberen Normwertbereich. Alle weiteren labordiagnostischen Parameter befanden sich im Normbereich.

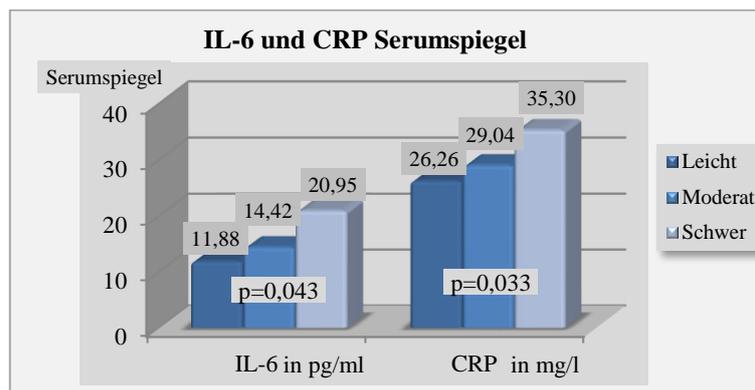


Abb. 15: Serumspiegel von IL-6 und CRP in Abhängigkeit vom Parodontitis-Schweregrad. Variablen nicht normalverteilt: Kruskal-Wallis Signifikanztest.

Unter Berücksichtigung der Parodontitis-Ausprägung zeigten sich mit zunehmendem Schweregrad signifikant erhöhte IL-6- und CRP-Werte (Abb. 15) sowie eine nicht signifikant erhöhte Anzahl an Leukozyten, inklusive eines erhöhten Anteils an Monozyten.

Tab. 16: Regressionsanalyse des IL-6 Serumspiegels hinsichtlich parodontaler Parameter.

Lineare Regressionsanalyse des IL-6 Serumspiegels			
Kovariaten	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p
Fehlende Zähne	0,14	0,132	0,295
CAL Mittelwert	0,70	0,73	0,340
Plaqueindex	2,80	1,39	0,045
Zahnpflege	2,68	1,99	0,179
	Bestimmtheitsmaß R ²	Standardfehler	Durbin-Watson
Regression	0,019	25,6	1,98

Im Rahmen der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss des PI auf den IL-6-Serumspiegel festgestellt werden. Jedoch ist das geringe Bestimmtheitsmaß von R² = 0,019

zu beachten, welches nach Cohen lediglich eine geringe Effektstärke des vorliegenden Regressionsmodells zeigte. Die weiteren parodontalen Parameter ließen keinen signifikanten Zusammenhang mit den gemessenen IL-6-Werten erkennen (Tab. 16). Der Zusammenhang zwischen CRP- und IL-6-Serumwerten wurde mit Hilfe der Spearman-Rho-Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,551$ als positive Korrelation mit hoher Signifikanz berechnet.

4.1.4 Genetische Parameter

Die statistische Analyse der IL-6-Polymorphismen (rs1800795, rs1800797) und deren Assoziation zu parodontalen und kardialen Parameter ist Gegenstand der folgenden Tabellen (Tab. 17 - 20).

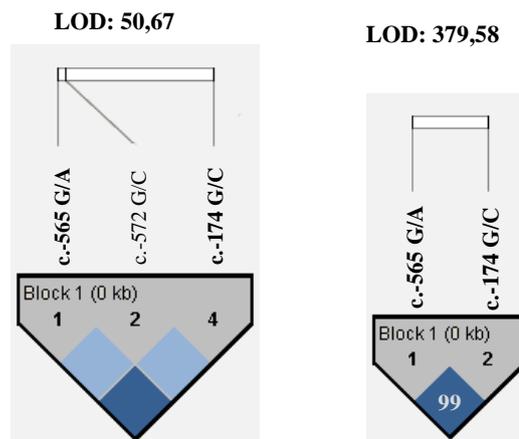


Abb. 16: Haploview Analyse des Kopplungsungleichgewichts der IL-6 Genotypen c.-174 G/C (rs1800795) und c.-565 G/A (rs1800797). Links: LOD (logarithmic odds ratio) Score publizierter Allelfrequenzen mittels HapMap, Rechts: LOD Score der Allelfrequenzen der vorliegenden Studienpopulation.

Im Rahmen einer Haploview Analyse konnte für die untersuchten IL-6-Polymorphismen sowohl innerhalb der Studienpopulation als auch unter Verwendung entsprechend publizierter Allelfrequenzen (LOD Score > 3, Abb. 16) ein Kopplungsungleichgewicht identifiziert werden. Aufgrund dessen konnte die weitere statistische Auswertung anhand des IL-6 c.-174 G>C Polymorphismus erfolgen und analog auf den IL-6 c.-565 G>A Polymorphismus übertragen werden.

Tab. 17: Genotyp-, Allel- und Haplotypverteilung der untersuchten IL-6 Polymorphismen.

Verteilung der IL-6-Polymorphismen c.-174 G/C und c.-565 G/A						
	Relative Häufigkeit %			Absolute Häufigkeit N		
	Gesamt	♂	♀	Gesamt	♂	♀
Genotyp						
GG	29,8	30,6	27,8	281	213	68
GC	49,3	48,9	50,2	464	341	123
CC	20,9	20,5	22,0	197	143	54
Allel						
G	54,5	55,0	52,9	1026	767	259
C	45,5	45,0	47,1	858	627	231
Haplotyp						
CA	44,5	44,0	46,1	839	613	226
GG	54,4	54,9	52,7	1024	766	258
CG	1,0	1,0	1,0	19	14	5
GA	0,1	0,1	0,2	2	1	1

Die statistische Auswertung der Verteilung der untersuchten Polymorphismen wies erwartungsgemäß den größeren Anteil des Wildtyp-Allels G sowie ein deutliches Überwiegen (ca. 50 %) des heterozygoten Genotyps GC auf. Dies zeigt auch die Aufschlüsselung der Haplotypverteilung und die Haplotypkombination (Tab. 17).

Tab. 18: Parodontale Parameter in Abhängigkeit vom IL-6 c.-174 G>C Genotyp respektive Allel. Variablen nicht normalverteilt: Kruskal-Wallis-Signifikanztest (Genotyp) Mann-Whitney-U-Test (Allel).

Parodontale Parameter					
	GG	GC	CC	G	C
CAL in mm					
Mittelwert	4,34	4,31	4,36	4,32	4,33
Median	4,1	4,0	4,1	4,1	4,05
p		0,97		0,94	
ST in mm					
Mittelwert	3,62	3,52	3,54	3,57	3,53
Median	3,5	3,5	3,4	3,5	3,5
p		0,72		0,66	
Plaqueindex					
Mittelwert	1,03	1,04	1,15	1,03	1,09
Median	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9
p		0,41		0,59	
Bleeding on Probing					
Mittelwert	9,05	9,55	10,86	9,27	10,15
Median	5,8	5,3	6,3	5,6	5,6
p		0,25		0,76	
Anzahl Bakterienspezies					
Mittelwert	6,19	6,42	6,74	6,29	6,57
Median	6,0	7,0	7,0	7,0	7,0
p		0,041		0,035	

Bezüglich der IL-6-Genotypen an Position 174 konnte kein signifikanter Unterschied bei den Mittelwerten und im Median für ST, CAL, PI oder BOP festgestellt werden. Für den C-homozygoten Genotyp zeigte sich neben geringfügig, jedoch nicht signifikant erhöhten Werten für den PI und BOP eine signifikant erhöhte Vielfalt der Bakterienbelastung. Bezüglich des Allels zeigte sich ebenso nur bei der Anzahl der Bakterien eine signifikant erhöhte Belastung für das seltenere C-Allel (Tab. 18).

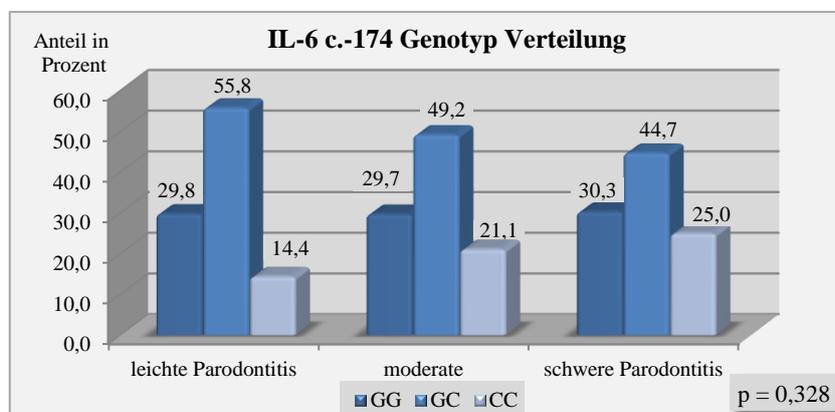


Abb. 17: Vergleich des Parodontitis Schweregrads hinsichtlich der IL-6-Genotypen c.-174 G/C. (Signifikanztest Chi-Quadrat: CC vs. GC vs. GG = 0,328; CC vs. GG/GC = 0,136)

Patienten mit einer schweren generalisierten Parodontitis (CAL > 5 mm; > 30 % der Zähne) wiesen einen nicht signifikant höheren Anteil der für C-homozygoten Form der Genotyp-Ausprägung von IL-6 c.-174 (25 %) im Vergleich zu Patienten mit leichter generalisierter Parodontitis (14,4 %) bzw. moderater Parodontitis auf (21,1 %) (Abb. 17).

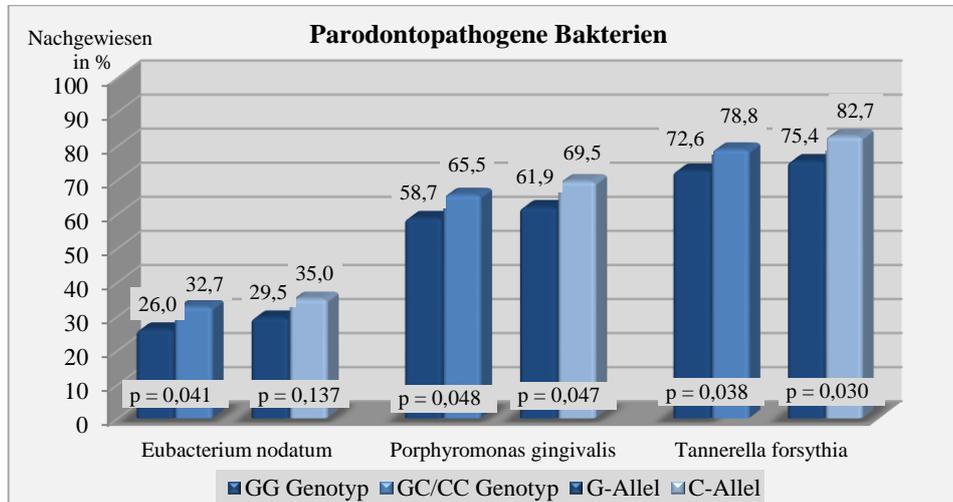


Abb. 18: Detaillierte Bakterienbelastung in Abhängigkeit vom IL-6 Polymorphismus c.-174 G>C. Signifikanztest Chi-Quadrat.

Ein signifikant verringertes Auftreten an *Eubacterium nodatum* (*E.n.*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) sowie *Tannerella forsythia* (*T.f.*) ließ sich bei Patienten mit der für G-homozygoten Ausprägung des Genotyps in Position c.-174 des IL-6 Genoms feststellen. In Analogie dazu wiesen Patienten, die Träger des C-Allels sind, signifikant höhere Werte für *P.g.* und *T.f.* auf (Abb. 18).

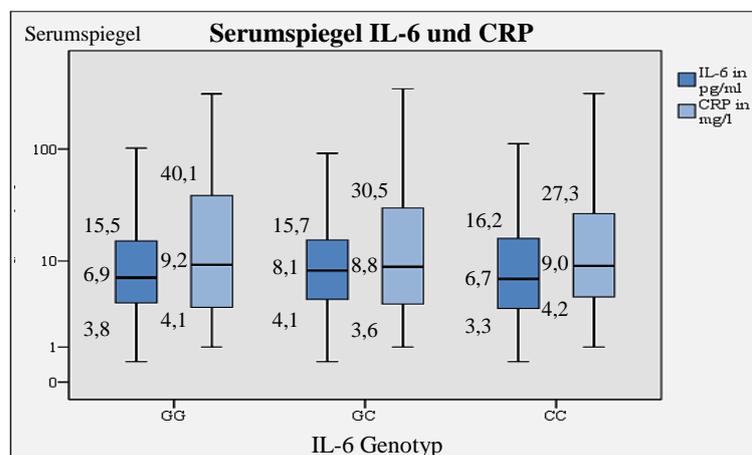


Abb. 19: Einfluss des IL-6 Genotyps auf den gemessenen IL-6- und CRP- Serumspiegel.

Hinsichtlich der Einflussnahme der IL-6-Genotypen bzw. IL-6-Allels an Position c.-174 auf die Serumspiegel von IL-6 und CRP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 19).

4.1.5 Zusätzliche Risikoparameter

Die statistische Analyse weiterer Risikoparameter, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus Typ II, und deren quantitativer Zusammenhang bezüglich einer Parodontitis schließt sich an.

Tab. 19: Assoziation des Nikotinkonsums hinsichtlich kardialer und parodontaler Parameter.

Einfluss des Nikotinkonsums					
	Raucher N = 116	Nichtraucher N = 797	Chi ² - p	Ehem. Raucher N = 29	Chi ² - p
Kardiale Anamnese in %					
KHK	51,7	77,5	<0,001	89,7	<0,001
TIA/Schlaganfall	9,5	13,6	0,222	31,0	0,008
Schweregrad der Parodontitis in %					
Schwer	19	13,3	0,101	27,6	0,021
Leicht	4,3	12,0	0,014	3,4	0,016
Parodontale Parameter – Mittelwert in mm					
ST	3,98	3,49	<0,001	3,99	<0,001
CAL	4,77	4,27	<0,001	5,38	<0,001

Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern und einer bekannten KHK, sowie bei der Subkohorte der ehemaligen Raucher auch hinsichtlich einer(s) TIA/Schlaganfalls heraus. Raucher (nicht signifikant) und ehemalige Raucher (signifikant) sind zudem öfter von einer schweren Parodontitis betroffen als Nichtraucher. Dies zeigte sich signifikant in den Mittelwerten der gemessenen parodontalen Parameter ST und CAL (Tab. 19).

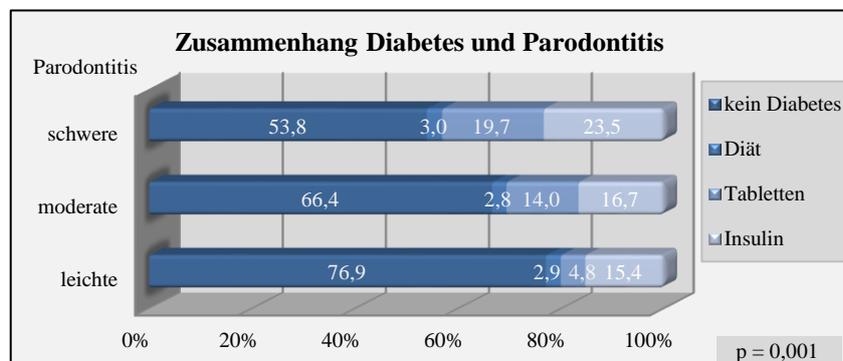


Abb. 20: Assoziation zwischen parodontalen Schweregrad und Diabetes Therapie. Signifikanztest Chi².

Auffällig ist die hohe Koprävalenz der Erkrankungen Diabetes mellitus (DM) und Parodontitis, wobei mit zunehmendem Schweregrad der parodontalen Erkrankung auch die Häufigkeit einer bestehenden Diabetes mellitus Erkrankung signifikant ($p = 0,001$) zunahm (Abb. 20). So litten 46,2 % aller Patienten mit schwerer Parodontitis zusätzlich unter DM wovon 23,5 % insulinpflichtig waren. In Abweichung dazu waren nur 23,1 % der leichten bzw. 33,6 % der moderaten parodontalen Fälle vom Diabetes mellitus betroffen, davon waren 15,4 % respektive 16,7 % insulinpflichtig. Darüber hinaus wiesen insulinpflichtige Diabetiker signifikant erhöhte IL-6- und CRP-Serumspiegel im Vergleich zu Nichtdiabetikern auf (IL-6: 9,45 vs. 7,30 pg/ml; CRP: 10,30 vs. 8,40 mg/l).

Tab. 20: Logistische Regressionsanalyse bei Patienten mit schwerer Parodontitis.

Logistische Regressionsanalyse bei schwerer Parodontitis* n = 132				
Kovariaten	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall		p
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Alter	1,03	1,01	1,05	0,003
Geschlecht ♂	1,68	1,00	2,82	0,050
BMI	0,97	0,93	1,02	0,216
Raucher (+ ehemalige)	1,99	1,16	3,43	0,013
Zahnputzfrequenz	0,64	0,46	0,91	0,012
Interdentalraumhygiene	0,28	0,13	0,62	0,002
Anzahl Bakterien	1,14	1,05	1,24	0,002
Diabetes	1,72	1,15	2,58	0,008
IL-6 CC-Genotyp	1,24	0,79	1,94	0,352

*= CAL > 5 mm bei ≥ 30 % der Zahnflächen.

Im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse für Patienten mit generalisierter Parodontitis schwerer Ausprägung und einer koronaren Herzerkrankung zeigte sich eine signifikant erhöhte Odds Ratio (OR) für die Einflussvariablen Alter, Diabetes, Anzahl der Bakterien, sowie das männliche Geschlecht. Ein signifikant geringeres Quotenverhältnis wiesen die Variablen der täglichen Zahnpflege sowie der Verwendung von Zahnseide bzw. Interdentalbürstchen (IDB) auf. Die fehlende Interdentalraumpflege führte zu einem 3,6-fach erhöhten Risiko der Ausprägung einer schweren Parodontitis, während mit steigender Zahnputzfrequenz das Risiko um das 0,6-fache reduziert wurde (Tab. 20). Bei entsprechender Adjustierung wies der IL-6 Genotyp CC gegenüber den GG- bzw. GC-Genotypen ein erhöhtes Risiko von 24 % für das Auftreten einer schweren Parodontitis auf, dies war jedoch nicht signifikant.

4.2 Follow-Up-Daten

Nachfolgend sind die Ergebnisse des einjährigen Follow-Ups dargestellt. Bei einer vernachlässigbaren Drop-Out-Rate von einem Patienten (0,1 %) konnten im einjährigen Follow-Up bei 317 der Studienteilnehmer spezifische Ereignisse (33,7 %) erfasst werden.

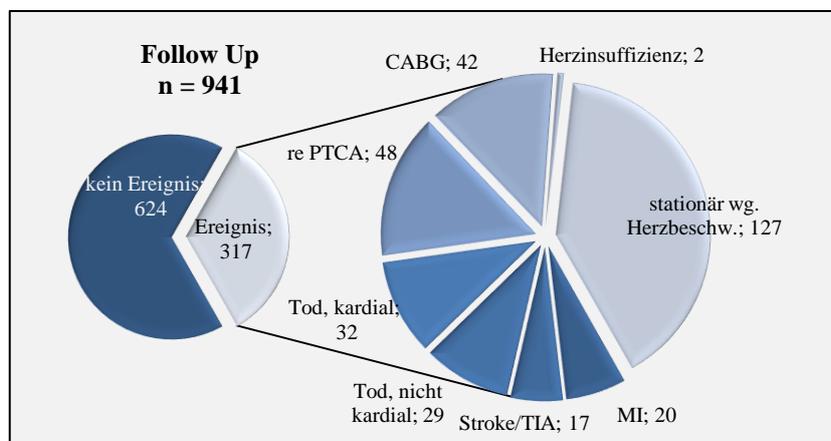


Abb. 21: Ereignisse im einjährigen Follow-Up und dessen Detaildarstellung.

Der überwiegende Anteil dieser Patienten wurde aufgrund von erneuten Herzbeschwerden stationär aufgenommen (13,5 %). Des Weiteren erfolgte bei 48 (5,1 %) der Studienteilnehmer eine erneute PTCA und bei 42 Patienten ein Koronararterien-Bypass (4,5 %). Ein kardiovaskuläres Ereignis (Kombinierter Endpunkt: Kardialer Tod, MI, Schlaganfall/TIA) wiesen 69 (7,3 %) aller Probanden innerhalb eines Jahres auf, während 29 (3,1 %) an nicht kardialer Ursache verstarben (Abb. 21).

Tab. 21: Prävalenz allgemeiner Erkrankungen bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis.

Assoziation des kombinierten Endpunkts zu bestehenden Erkrankungen			
	Relative Häufigkeit in %		Chi ² - p
	Kardiov. Ereignis	kein Ereignis	
Diabetes	44,9	33,4	0,050
Hypertonie	87,0	87,7	0,851
Hyperlipoproteinämie	53,6	59,2	0,367
Bekannte KHK	85,5	73,5	0,038
Myokardinfarkt	55,1	37,3	0,003
Schlaganfall/Tia	31,9	11,6	0,000
Rheuma	5,8	4,9	0,751
Gicht	14,5	10,6	0,311

Bei der Aufschlüsselung der Prävalenz anamnestisch bekannter Erkrankungen waren Patienten mit Diabetes mellitus, KHK, stattgefundenem MI und/oder TIA/Schlaganfall signifikant öfter von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen. Keine signifikante Assoziation zu dem Auftreten eines neuen Ereignisses wiesen Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Rheuma und Gicht auf (Tab. 21).

Tab. 22: Cox-Regression zum Einfluss des Geschlechts und spezifischer Vorerkrankungen.

Cox-Regression des kardiovaskulären Ereignis				
Kovariaten	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall		P
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Geschlecht	1,38	0,82	2,35	0,228
Diabetes	1,41	0,87	2,28	0,164
KHK	1,45	0,71	2,98	0,306
Myokardinfarkt	1,71	1,03	2,83	0,038
Schlaganfall/TIA	2,76	1,65	4,61	0,000

Mit Hilfe der Cox-Regression erfolgte die Analyse des Einflusses bestehender Erkrankungen. Dabei wurde der signifikante Zusammenhang zwischen vorrangegangenen kardialen Ereignissen (MI und TIA/Schlaganfall) und des kombinierten Endpunktes deutlich, während weitere Kovariablen wie Diabetes und das männliche Geschlecht eine nicht signifikante Tendenz zeigten (Tab. 22).

4.2.1 Parodontale und oralhygienische Parameter

Die statistische Analyse der klinisch-parodontalen Parameter bei Probanden mit einem neuen kardiovaskulären Ereignis im Rahmen des einjährigen Follow-Ups, wird nachfolgend erläutert.

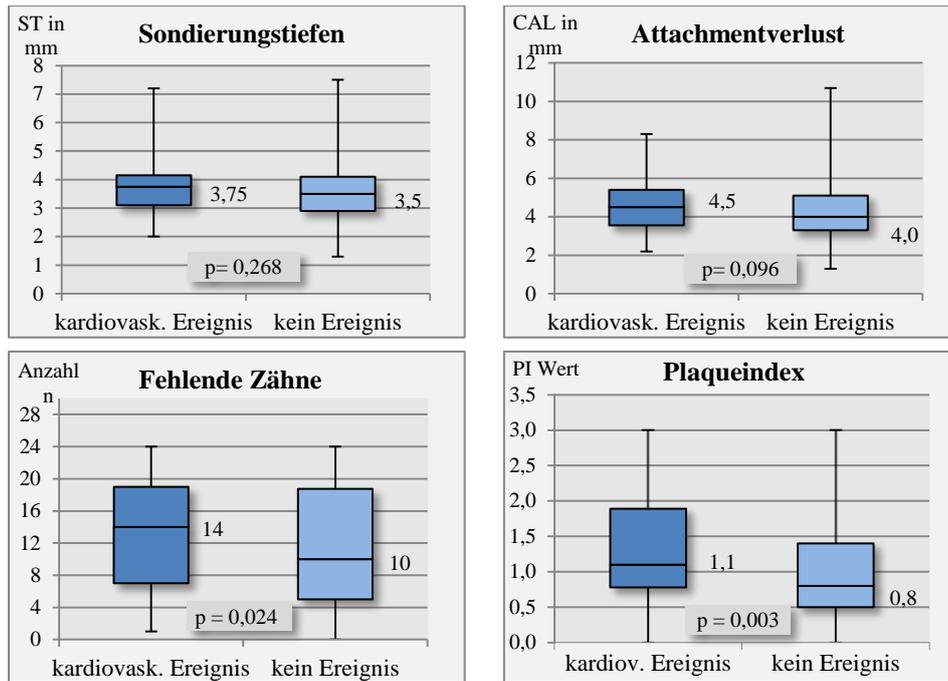


Abb. 22: Parodontal-klinische Parameter bei Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen.

Patienten, die ein neues kardiovaskuläres Ereignis erlitten, wiesen erhöhte ST (3,75 vs. 3,5 mm), erhöhte CAL (4,5 vs. 4 mm), eine erhöhte Anzahl fehlender Zähne (14 vs. 10) sowie einen erhöhten Plaqueindex (1,1 vs. 0,8) auf (Abb. 22). Signifikante Diskrepanzen im KS-Test wurden jedoch ausschließlich bei der Anzahl fehlender Zähne (14 vs. 10) und beim PI (1,1 vs. 0,8) ermittelt.

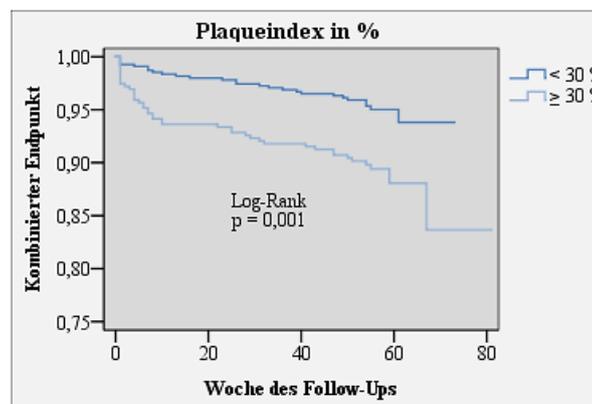


Abb. 23: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit vom prozentualen Plaquebefall.

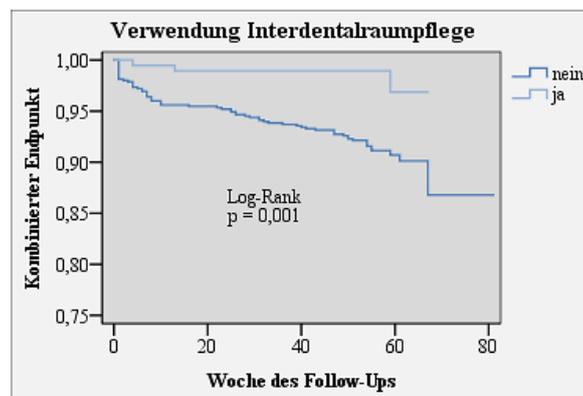


Abb. 24: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von dem Gebrauch interdentaler Hilfsmittel.

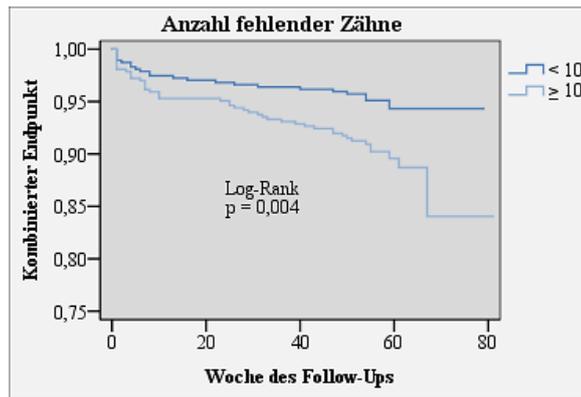


Abb. 25: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Anzahl fehlender Zähne. Log-Rank Signifikanztest.

Im Zuge der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich der signifikante Einfluss einer suffizienten Mundhygiene auf die Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Sowohl Patienten mit einem Plaquebefall von $< 30\%$ als auch Probanden, welche Zahnseide und/oder Interdentälbürstchen verwendeten, wiesen eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Abb. 23, 24), wobei lediglich drei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis Hilfsmittel zur Interdentalraumpflege (4,3 % vs. 21,3 % der Patienten ohne Ereignis) nutzten. Eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen wiesen zudem Patienten mit ≥ 10 fehlenden Zähnen auf (Abb. 25).

4.2.2 Serologische Parameter

Im Rahmen der nachfolgenden Auswertung wurden die stationär gemessenen serologischen Parameter hinsichtlich des kardiovaskulären Ereignisses analysiert.

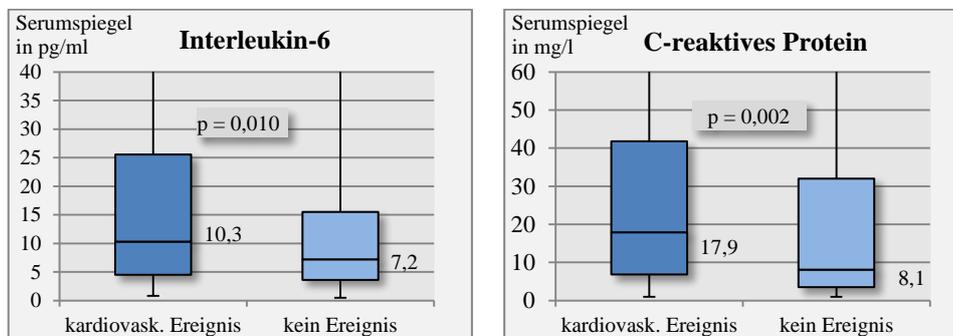


Abb. 26 : Serumspiegel von IL-6 und CRP bei Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Variablen nicht normalverteilt: Mann-Whitney-U-Test.

Bei Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen, konnten sowohl für Interleukin-6 (Median: 10,3 vs. 7,2 pg/ml) als auch für das C-reaktive Protein (17,9 vs. 8,1 mg/l) signifikant erhöhte Serumkonzentrationen gemessen werden (Abb. 26). Der Vergleich weiterer serologischer Parameter (Cholesterin, HDL, LDL, Thrombozyten, Leukozyten) ergab keine signifikanten Unterschiede.

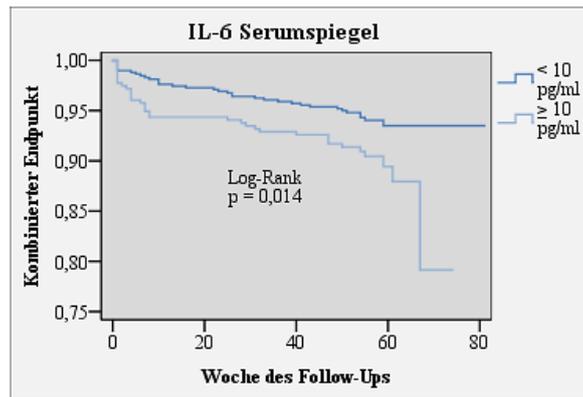


Abb. 27: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit vom IL-6-Serumspiegel.

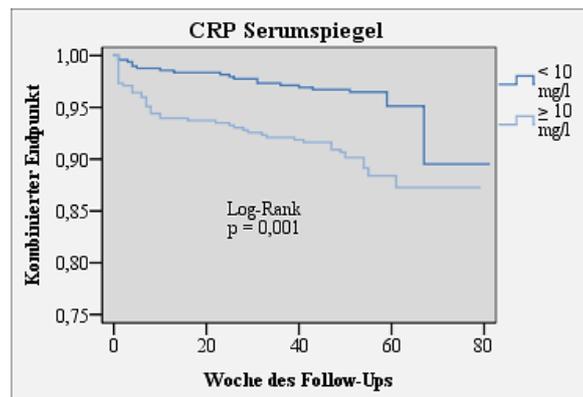


Abb. 28: Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit vom CRP-Serumspiegel.

Patienten, welche einen über den Normwert erhöhten IL-6 ($\geq 10 \text{ pg/ml}$) als auch CRP-Serumspiegel ($\geq 10 \text{ mg/l}$) aufwiesen, zeigten eine signifikant verringerte Überlebensrate (Abb. 27, 28).

4.2.3 Genetische Parameter

Im Anschluss erfolgte die Analyse des IL-6-Polymorphismus hinsichtlich der Follow-Up Ereignisse.

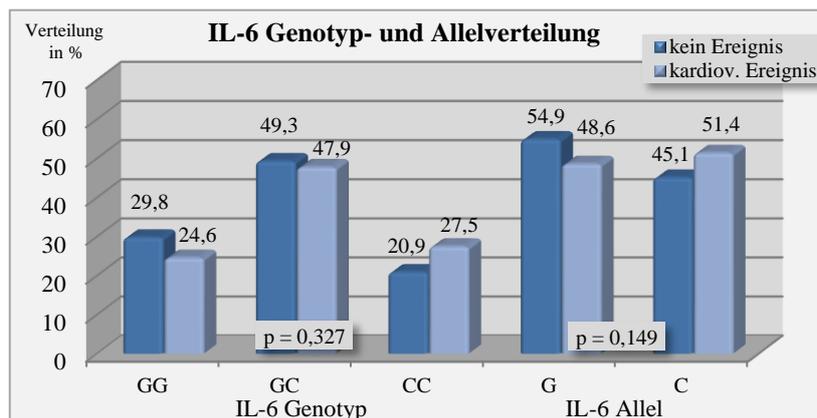


Abb. 29: IL-6-Genotyp- und Allelverteilung bei Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen.

Die statistische Auswertung des IL-6-Polymorphismus c.174 G>C ergab einen nicht signifikant erhöhten Anteil des Genotyps CC (27,5 vs. 20,9 %) bzw. des C-Allels (51,4 vs. 45,1 %) bei Probanden die ein neues kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen (Abb. 29). Bei ausschließlicher Betrachtung der stationären kardiovaskulären Ereignisse ($n = 15$), waren signifikant häufiger Träger des für C-homozygoten Genotyps ($n = 7$, $p = 0,022$) davon betroffen.

Tab. 23: Einfluss einer poststationären parodontalen Therapie auf die Entstehung eines Ereignisses bzw. kardiovaskulären Ereignisses. Weitere Untergliederung hinsichtlich des vorliegenden Allels.

Poststationäre Parodontaltherapie in Abhängigkeit vom IL-6-Allel						
	Ereignis			Kardiovaskuläres Ereignis		
	ja	nein	Chi ² - p	ja	nein	Chi ² - p
Parodontaltherapie						
ja	20,0	80,0	0,020	3,3	96,7	0,307
nein	34,6	65,4		7,6	92,4	
Parodontaltherapie bei C-Allel						
ja	14,3	85,7	0,001	1,6	98,4	0,050
nein	36,0	64,0		8,8	91,2	
Parodontaltherapie bei G-Allel						
ja	26,3	73,7	0,264	3,3	96,7	0,901
nein	33,5	66,5		6,6	93,4	

Bezüglich der Wirksamkeit einer parodontalen Therapie wurde eine signifikant geringere Rate an Ereignissen innerhalb des Follow-Ups registriert. Ebenso zeigte sich eine, indes nicht signifikant, verringerte Anzahl an neuen kardiovaskulären Ereignissen. Patienten mit dem selteneren C-Allel wiesen zudem eine signifikant verminderte Rate an allgemeinen als auch kardiovaskulären Ereignissen auf (Tab. 23).

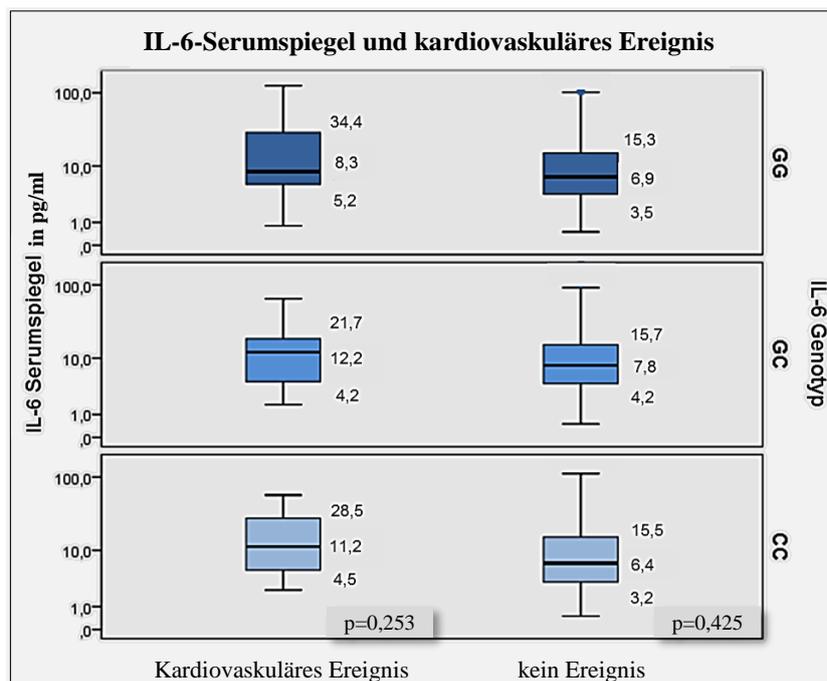


Abb. 30: IL-6-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Genotyp und dem Auftreten eines sekundären kardialen Ereignisses. Variablen nicht normalverteilt: Mediantest CC- und GC- vs. GG-Genotyp.

Bei Vorliegen eines kardiovaskulären Ereignisses wurden für Patienten mit CC- bzw. GC-Genotyp erhöhte IL-6-Serumspiegel gemessen. Der Medianwert bei Patienten mit C-Allel und kombiniertem Endpunkt war mit 11,3 pg/ml höher als bei Patienten mit G-Allel, 8,8 pg/ml. Jedoch waren die Unterschiede zwischen den Genotypen bzw. Allelen nicht signifikant ($p = 0,262$; Abb. 30).

Tab. 24: Cox-Regression des kardiovaskulären Ereignis (MI, TIA/Schlaganfall, kardialer Tod).

Cox-Regression eines neuen kardiovaskulären Ereignisses				
Kovariaten	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall		P
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Alter > 50	1,33	0,46	3,79	0,597
Geschlecht (♂)	1,36	0,79	2,36	0,266
Raucher	0,86	0,40	1,85	0,696
Diabetes	1,39	0,85	2,27	0,185
Schwere Parodontitis	1,48	0,75	2,91	0,258
CRP > 10 mg/l	2,46	1,40	4,30	0,002
IL-6 > 10 pg/ml	1,21	0,73	2,01	0,467
IL-6 CC Genotyp	1,50	0,88	2,56	0,137
Fehlende Zähne >10	1,34	0,77	2,34	0,300
Zahnpflege > 1mal tgl.	0,93	0,54	1,61	0,799
Zahnseide/ Interdentalb.	0,27	0,08	0,87	0,029
Plaquesindex > 1	1,83	1,07	3,14	0,028

Die multivariate Analyse mit Hilfe des Cox-Modells verdeutlicht die Beeinflussung der Inzidenz eines neuen kardiovaskulären Ereignisses durch verschiedene Kovariablen. Die Hazard-Ratio einen Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder kardialen Tod zu erleiden, ist aus Tab. 24 abzulesen. Sowohl Patienten über 50 Jahre, männlichen Geschlechts, Diabetiker als auch Patienten mit schwerer Parodontitis besaßen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (nicht signifikant) während des untersuchten Beobachtungszeitraums ein Ereignis zu erleiden. Ebenfalls nicht signifikant sind die erhöhten HR-Werte für den selteneren IL-6-Genotyp CC sowie für IL-6-Serumwerte, die während der stationären Phase erhoben wurden. Patienten mit einer verstärkten Plaquebesiedlung (PI > 1) sowie einem über die Norm erhöhten Serumspiegel von CRP hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, während unseres Follow-Up-Zeitraums ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Ein signifikant verringertes Risiko wiesen Patienten auf, die regelmäßig Interdentalraumpflege betrieben (Tab. 24).

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

H1: Es bestand innerhalb der Studienkohorte eine hohe Koprävalenz der Erkrankungen KHK und Parodontitis, wobei 97,9 % aller Probanden eine Parodontopathie aufwiesen. Beachtlich war die deutliche Diskrepanz zwischen den Patienten, die sich ihrer parodontalen Erkrankung bewusst waren (13,8 %) und dem überwiegenden Anteil an Patienten ohne anamnestische Kenntnis. Des Weiteren war innerhalb der Studienkohorte der Männeranteil deutlich erhöht (74%), die darüber hinaus auch signifikant häufiger von schweren Parodontopathien betroffen waren als Frauen (Abb. 12).

H2: Die Mundhygiene stellte den wesentlichsten Einflussfaktor im Hinblick auf den parodontalen Entzündungsgrad dar. So putzten Probanden mit leichter bzw. moderater Parodontitis signifikant häufiger ihre Zähne (77,2 vs. 61,4 %), nutzten öfter Zahnseide/IDB (22,5 vs. 5,3 %) und suchten häufiger ihren Zahnarzt auf. Dies korrelierte mit den klinischen Parametern PI und BOP (Tab. 12) sowie dem parodontopathogenen Keimspektrum. Mit zunehmenden Schweregrad der Parodontitis waren Probanden signifikant häufiger von Bakterien des roten Komplexes betroffen (Tab. 13).

H3: Sowohl der gemessene IL-6- als auch der CRP-Serumspiegel lagen im Mittelwert der gesamten Kohorte deutlich über den Normwerten. Dabei stiegen sie mit zunehmendem parodontalen Schweregrad signifikant an, wobei der PI den wesentlichsten Einflussfaktor darstellte (Tab. 15, 16).

H4: Aufgrund des zwischen den untersuchten Polymorphismen bestehenden Kopplungsungleichgewichts, konnte die Analyse ausschließlich anhand des SNP rs1800795 erfolgen (Abb. 16). Dabei wurde kein signifikanter Einfluss des IL-6 c.-174 G/C Polymorphismus auf die gemessenen IL-6- bzw. CRP-Serumspiegel ermittelt. Im Kontrast zur aufgestellten Hypothese zeigte sich zudem ein protektiver Effekt des G-Allels und ein häufigeres Auftreten an schweren Parodontopathien bei Vorliegen des C-Allels bzw. CC-Genotyps (leicht: 14,4 %, schwer: 25,0 %, $p > 0,05$). Im Zuge der multivariablen Analyse bestätigte sich der signifikante Einfluss der Mundhygiene und des Geschlechts, nicht jedoch des IL-6-Polymorphismus auf den parodontalen Schweregrad. (Tab. 20)

H5: 69 Probanden wiesen innerhalb des Follow-Up-Zeitraums ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Signifikant häufiger betraf dies Probanden mit anamnestisch bekannter KHK, TIA/Schlaganfall oder MI (Tab. 21). Dies bestätigte sich für den MI und TIA/Schlaganfall im Rahmen der multivariablen Cox-Regression (Tab. 22). Des Weiteren waren Probanden mit bekannter KHK oder bereits prästationär erlittenem MI signifikant häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen (Tab. 14)

H6: Studienpatienten die ein neues kardiovaskuläres Ereignis erlitten, wiesen tendenziell erhöhte Werte für ST und CAL (ST: 3,75 vs. 3,5 mm, CAL: 4,5 vs. 4 mm) auf und waren häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren. Analog zur Baseline Untersuchung stellte die Mundhygiene den wesentlichsten Einflussfaktor hinsichtlich des Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses dar. So wiesen Probanden, die Hilfsmittel zur Interdentalphlege nutzten ein signifikant verringertes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis auf (HR: 0,27), während Probanden mit einem $PI > 1$ ein erhöhtes Risiko (HR: 1,83) hatten (Tab. 24, Abb. 23, 24). Der positive Einfluss einer poststationären Parodontaltherapie ließ sich ausschließlich bei Trägern des C-Allels nachweisen (Tab. 23)

H7: Signifikant erhöhte mediane IL-6- und CRP-Serumspiegel konnten bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignis gemessen werden (IL-6: 10,3 vs. 7,2 pg/ml; CRP: 17,9 vs. 8,1 mg/l), wobei Probanden mit einem über dem Normwert gemessenem Serumspiegel eine signifikant verringerte Überlebensrate aufwiesen (Abb. 27, 28). Im multivariablen Vergleich ließ sich dies jedoch ausschließlich für das CRP (HR: 2,46) bestätigen.

H8: Im Unterschied zur Hypothese, war nicht das G-Allel bzw. der GG-Genotyp häufiger von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen, sondern das seltenere C-Allel bzw. der CC-Genotyp. So wies die Subkohorte der kardiovaskulären Ereignisse bei Vorliegen eines C-Allels zudem tendenziell höhere IL-6-Serumspiegel auf (11,3 vs. 8,8 pg/ml). Auch im multivariablen Vergleich konnte ein erhöhtes Risiko für Probanden mit CC-Genotyp für ein kardiovaskuläres Ereignis identifiziert werden (HR: 1,50), welches jedoch nicht signifikant war ($p = 0,137$).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Die Erhebung der anamnestischen Daten sowie die parodontologische Untersuchung erfolgte fachgerecht durch ausgebildetes Personal in der Inneren Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Unabhängig vom Geschlecht und Alter wurden ausschließlich Patienten mit einer im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung festgestellten mind. 50 %igen Stenose einer dominanten Herzkranzarterie in die Studie eingeschlossen. Die Blutproben wurden im klinikeigenen Labor ausgewertet und die Anamnesebögen wurden zur Vorbeugung von Missverständnissen im Beisein eines Zahnarztes bzw. zahnmedizinischen/medizinischen Studenten ausgefüllt.

Grundvoraussetzung zur Erhebung relevanter Daten ist es, eine möglichst große Kohorte zu untersuchen, da mit zunehmender Populationsgröße die Wahrscheinlichkeit steigt, mögliche Zusammenhänge darzustellen. Bei der vorliegenden Studie konnte eine vergleichsweise große Fallzahl an 942 kaukasischen Patienten bei einer Follow-Up-Rate von nahezu 100 % ($n = 941$) untersucht werden. Frühere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen des IL-6-Genotyps und KHK untersuchten, arbeiteten mit vergleichbaren Studienpopulationen (Nauck et al., 2002). Analysen, die eine mögliche Assoziation zur Parodontitis untersuchten, wiesen indes deutlich geringere Fallzahlen auf (Trevilatto et al., 2003; Babel et al., 2006). Studien mit größerer Kohorte waren indes aufgrund verschiedener Ethnien und eines großen Anteils parodontal gesunder Probanden diffizil zu vergleichen (Loos et al., 2005; Nibali et al., 2009).

Die Basis der Probandenauswahl stellte dabei die koronarangiographische Herzkatheteruntersuchung dar, die als hochsensitive Untersuchungsmethode bei der Diagnostik einer KHK zum Einsatz kommt. Mit Hilfe des Herzkatheters lässt sich der Grad der Stenose quantifizieren und eine Therapieentscheidung hinsichtlich Medikation, Stenting, Dilatation oder Bypass-Operation treffen. Die Rate einer sofortigen Intervention lag dabei in Deutschland 2004 bei 38 % (van Buuren et al., 2006). Bei der Beurteilung der Herzkatheteruntersuchung muss folgender Aspekt berücksichtigt werden: „Die Koronarangiographie stellt nur das Lumen der epikardialen Arterien dar, was in der Regel zur Abschätzung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen ausreichend ist. Das Ausmaß der atherosklerotischen Wandverdickung [...] und die Qualität der Plaques [...] können durch die Koronarangiographie nicht beurteilt werden“ (Bonzel et al., 2009).

Die Diagnostik einer Parodontitis erfolgte auf Grundlage der am Krankenbett erhobenen parodontalen Daten und umfasste, mit Ausnahme einer röntgenologischen Dokumentation des Zahnstatus, alle relevanten klinisch-diagnostischen Parameter. Neben der Bestimmung von ST, CAL, gingivaler Rezession und BOP erfolgte die Dokumentation der Mundhygiene mit Hilfe des Plaqueindex. Die diagnostische Einteilung der Probanden hinsichtlich des parodontalen Schweregrads erfolgte auf Basis der aktuellen Klassifikation der American Academy of Periodontology (AAP) von 1999. Aufgrund der diffizilen Abgrenzung zur aggressiven Verlaufsform

einer Parodontitis und molekulargenetischen Überschneidungen zwischen AP und CP (Kebschull et al., 2014) erfolgte bei Erfüllung klinischer Kriterien die Zuordnung zur chronischen Form der Parodontitis bei entsprechender Unterscheidung zwischen einer leichten, moderaten und schweren Verlaufsform. Die hochspezifische und sensitive Bestimmung relevanter parodontaler Markerkeime wurde mit Hilfe des micro-Ident plus 11 Testsystems von Hain Lifescience durchgeführt, dessen Methodik der DNA-Strip-Technologie suffiziente Daten liefert (Eick et al., 2011). Die genetische Analyse des IL-6-Polymorphismus erfolgte im Labor der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach entsprechender Isolierung der DNA (QIAamp DNA Mini Kit) unter fachgerechter Anleitung.

5.2 Diskussion des Studiendesigns

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Längsschnitt-Kohortenstudie an kaukasischen Patienten, die aufgrund koronarer Beschwerden stationär behandelt wurden. Im Vergleich zu anderen Studien mit großen Fallzahlen erfolgte die Diagnosestellung einer bestehenden KHK nicht mit Hilfe von Fragebögen (Joshi et al., 1996; Hujoel et al., 2002) sondern im Zuge einer diagnostischen Koronarangiografie. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Falschangaben der Probanden bezüglich der Diagnose konnte somit ausgeschlossen werden. Des Weiteren ermöglicht das prospektive Studiendesign eine hohe Datenqualität bei besserer Quantifizierung der Exposition. Im Rahmen der Studie war es jedoch nicht möglich zu differenzieren, ob ein Patient primär an einer Parodontitis oder einer KHK erkrankt war. Auch hinsichtlich der Kausalität möglicher Risikofaktoren im Entstehen eines sekundären Ereignisses waren lediglich deskriptive Aussagen realisierbar. Die Identifikation derartiger unabhängiger Risikofaktoren in einer multivariaten Analyse ist zudem wesentlich von der Art und Anzahl der berücksichtigten Störvariablen abhängig. Eine weitere Studienlimitation ergibt sich aus der Untersuchung einer bestimmten Ethnie (Kaukasier). So ist es möglich, dass bestimmte Genpolymorphismen nur bei bestimmten Volksgruppen im Phänotyp auftreten (Loos et al., 2005). So wird die Pathogenese der inflammatorischen Erkrankung Morbus-Crohn ausschließlich bei Kaukasern durch einen Polymorphismus des NOD2-Gens beeinflusst (Croucher et al., 2003). Für die geeignete Auswahl eines Studienkollektivs sollten zudem allelspezifische Unregelmäßigkeiten innerhalb einer Studienpopulation, die gewöhnlich durch eine fehlerhafte Genotypisierung bedingt sind, nicht auftreten. Um derartige Diskrepanzen aufdecken zu können, verwendet man den Test auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Hardy-Weinberg-Equilibrium, HWE). Diese Grundregel der Genetik beschreibt ein Populationsgleichgewicht, in dem Allelhäufigkeiten und somit auch Genotypfrequenzen unter konstanten äußeren Einflüssen von Generation zu Generation gleichmäßig vererbt werden. Dabei entspricht die Verteilung der Genotypen des IL-6 c.-174 G/C Polymorphismus als auch des IL-6 c.-565 G/A Polymorphismus im untersuchten Kollektiv dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Tab. 25).

Tab. 25: Überprüfung der Genotypfrequenzen des Studienkollektivs auf das Vorliegen eines HWE. Durchführung mittels HWE calculator (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>)

Hardy-Weinberg-Gleichgewicht n = 942							
	Studienkollektiv	Erwartet nach HWE	p-Wert		Studienkollektiv	Erwartet nach HWE	p-Wert
c.-174 SNP				c.-565 SNP			
GG	281	279,37	0,82	GG	289	288,71	1
GC	464	467,25		GA	465	465,59	
CC	197	195,37		AA	188	187,71	

Hinsichtlich des Vergleichs mit anderen Studien wurden diejenigen ausgewählt, deren Studienpopulation gleiche ethnische bzw. geographische Abstammung sowie das Krankheitsbild der KHK (Niu et al., 2012) und/oder einer Parodontitis aufwies (Shao et al., 2009; Tab. 26)

Tab. 26: Vergleich der Genotypfrequenz.

IL-6 Genotypfrequenzen – Literaturvergleich			
c.-174 SNP	GG	GC	CC
Paro-KHK Studie (Deutschland, 2016)	29,8	49,3	20,9
Herz Studien			
Sie et al. 2006 (Niederlande)	36,0	47,0	17,0
Georges et al. 2001 (Frankreich)	29,2	54,0	16,8
Nauck et al. 2002 (Deutschland)	32,5	48,1	19,4
Lieb 2003 (Deutschland)	34,1	47,4	18,5
Parodontitis Studien			
Holla et al. 2004 (Tschechien)	29,1	47,9	23,0
Wohlfahrt et al. 2006 (USA)	35,0	46,0	19,0
Brett et al. 2005 (UK) ausschl. CP	38,6	42,0	19,4

Im Vergleich zu entsprechenden Populationsstudien (Kaukasier) zeigte der IL-6-Polymorphismus c.-174 G/C des Studienkollektivs nur geringfügige Abweichungen hinsichtlich der Genotyphäufigkeit. Die entsprechend der Studien ermittelte Häufigkeit des Wildtyps GG umfasste einen Bereich von 29,1 bis 38,6 %, die des selteneren homozygoten Genotyps CC 18,5 bis 23,0 % und die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps GC lag zwischen 42,0 und 54,0 % (Tab. 26).

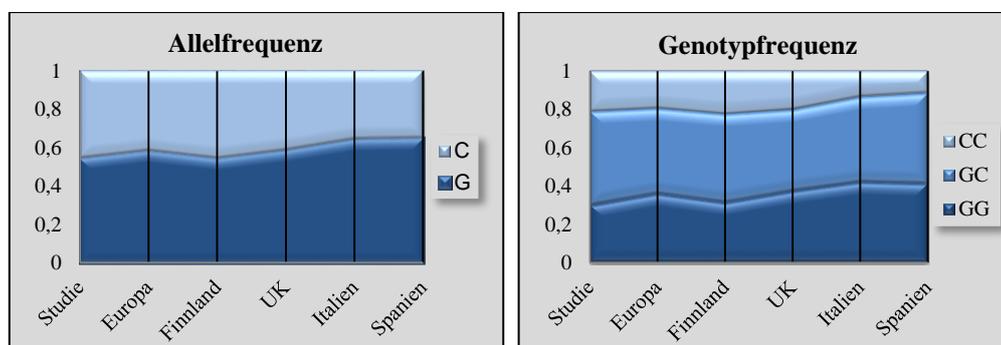


Abb. 31: Genotyp und Allelfrequenz von IL-6 c.-174 G/C. (<http://www.1000genomes.org/home>)

Die Datenbank des 1000-Genome Projekts bestärkt die Genotypfrequenz und entsprechende Allelverteilung innerhalb unserer Studienpopulation (Abb. 31). Sowohl die Frequenz der Allele (G: 54,5 %, C: 45,5%) als auch die der ermittelten Genotypen (Tab. 26) gleichen den europäischen

Vergleichsdaten. Gleichwohl spricht dies für eine entsprechend geeignete Auswahl der Probanden für die Genotypisierung des IL-6 c.-174 G/C Polymorphismus. Berücksichtigt werden muss jedoch der Aspekt, dass die Ergebnisse aufgrund des unterschiedlichen genetischen Verteilungsmusters des Suszeptibilitätsfaktors IL-6 c.-174 G>C nicht auf andere Ethnien übertragbar sind.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hierbei vor allem die KHK, sind im Erwachsenenalter die häufigsten Todesursachen in den Industrienationen. Seit den letzten Jahren wird dabei vermehrt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der KHK diskutiert (Khader et al., 2004; Bahekar et al., 2007). Dies erfolgt zum einen auf der Basis einer Vielzahl von gemeinsamen Risikofaktoren, zum anderen auf einer vergleichbaren Pathophysiologie als primär entzündliche Erkrankungen.

Die Identifizierung möglicher indikativer Kofaktoren bei der Entstehung und Progression beider Erkrankungen könnte die Etablierung und Integrierung eines parodontalen Therapiekonzepts im Rahmen eines kardialen Rehabilitationsprogramms notwendig machen. Als wesentliche Prädiktoren für die progrediente Entwicklung der kardialen Erkrankung hin zu einem erneuten kardialen Ereignis kommen neben dem Schweregrad der Parodontitis, der Anzahl bereits verlorener Zähne, der spezifischen Keimbelastung sowie den individuellen Mundhygienegewohnheiten auch genetische Polymorphismen von Entzündungsmediatoren wie IL-6 in Betracht. Ziel dieser Studie war es, die prospektive Bedeutung der Parodontitis und ihrer Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Patienten mit KHK nachzuweisen.

5.3.1 Diskussion demografischer Parameter

Für den potentiellen Einfluss einer parodontalen Infektion als einer der kausalen Faktoren für die Entstehung und Progression einer KHK gibt es eine Vielzahl gemeinsamer Risikofaktoren, die Berücksichtigung finden sollten (Dhadse et al., 2010). Hierbei kann zwischen soziodemografischen, medizinischen, oralhygienischen und Verhaltens-Faktoren unterscheiden werden. Einer der unbeeinflussbaren soziodemografischen Risikofaktoren beider Erkrankungen stellt das Alter dar.

Lediglich 4,1 % der Probanden waren jünger als 45 Jahre am Tag der stationären Aufnahme, während die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer (63,2 %) älter als 64 Jahre war (Median: 68,7 Jahre, Tab. 8). Diese zunehmende Prävalenz einer KHK im Alter deckt sich mit vergleichbaren epidemiologischen Daten im Rahmen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, Gößwald et al., 2013, Abb. 32). Weibliche Patienten waren dabei mit 69,5 Jahren signifikant älter als männliche Probanden mit 65,8 Jahren, wobei der relative Anteil der Frauen an der Studienpopulation mit zunehmendem Alter signifikant anstieg. Insbesondere die Kohorte der 75- bis 84-Jährigen zeichnete sich durch einen signifikant erhöhten Anteil an Frauen aus (36,8 %, 55-64-Jährige: 16,7 %). Ursächlich für das höhere Alter von Frauen sind eine Reihe geschlechtsspezifischer Faktoren in der Entwicklung einer arteriosklerotischen Erkrankung, die bedingen, dass bei der Diagnose einer KHK Frauen durchschnittlich zehn Jahre älter sind (Regitz-Zagrosek, 2006). Zudem

führt auch die allgemein höhere Lebenserwartung von Frauen zu den vorliegenden Ergebnissen.

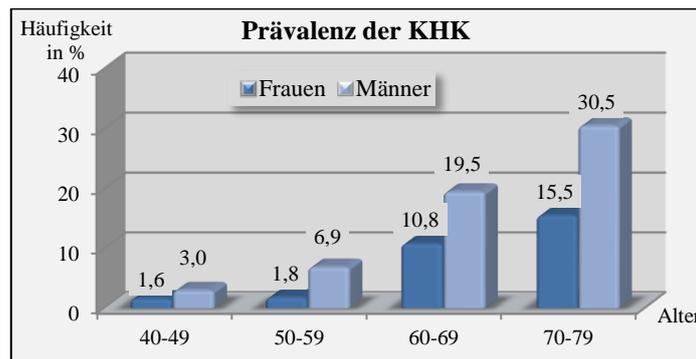


Abb. 32: Prävalenz der KHK in Deutschland bei Erwachsenen. (DEGS1, Gößwald 2013)

Dabei unterscheidet sich nicht nur das Manifestationsalter, sondern auch wesentlich die allgemeine Häufigkeit. Im Vergleich zum international bekannten Verteilungsmuster, welches von einer doppelten bis dreifachen Prävalenz für Männer in den jüngeren Altersgruppen und einer Reduzierung auf das 1,5-fache in den höchsten Altersgruppen ausgeht (Abb. 32), zeigte sich innerhalb unserer Studienpopulation ein signifikant verringerter Anteil an Frauen (26% ♀, 74% ♂; Tab. 8). Ursächlich dafür kann die unterschiedliche klinische Präsentation einer KHK bei Frauen sein, die zu einer verzögerten oder falschen Diagnostik führen kann. So tritt bei Frauen seltener eine typische Belastungsangina auf, sowie im Rahmen eines MI, statt eines typischen linksseitigen Brustschmerzes häufiger Übelkeit und Bauchschmerzen, die als vertebrale Symptomatik fehlinterpretiert werden (Regitz-Zagrosek, 2006). Dies führt u.a. dazu, dass die Mortalität bei Frauen ohne diagnostizierte Herzerkrankung erhöht ist. Auch sozioökonomische Faktoren und die anfängliche Fokussierung der Forschung auf das männliche Geschlecht, die die Wahrnehmung der KHK als „Männerkrankheit“ prägte, bedingen die fehlende Prävention, Diagnostik und Therapie bei Frauen.

5.3.2 Diskussion parodontaler und oralhygienischer Parameter

Innerhalb unserer Studienpopulation wiesen nahezu alle Patienten mit KHK eine Parodontitis auf (97,9 %, Tab. 10). Bei allen 922 Probanden stellte sich klinisch eine chronische Verlaufsform der parodontalen Erkrankung dar, so dass mögliche pathophysiologische Unterschiede zwischen aggressiver und chronischer Parodontitis nicht berücksichtigt werden mussten. Einzig bei 20 Studienteilnehmern (2,1 %) zeigten sich gesunde parodontale Verhältnisse. Aufgrund der geringen Kohortengröße erfolgte die statistische Zuordnung zu der Gruppe der leichten Parodontitisfälle.

Unter Berücksichtigung des Durchschnittsalters der Studienpopulation von 66,8 Jahren (Tab. 8) zeigte sich innerhalb der untersuchten Kohorte ein häufigeres Auftreten der Parodontitis im Bezug zur IV. DMS (87,8 %). Im Vergleich mit den konservativeren Werten des kombinierten Indexsystems nach Page und Eke (2007) wurde ein noch deutlicheres Überwiegen insbesondere der schweren Parodontitis innerhalb unserer Kohorte (47,7 % vs. 21,9 %, Tab. 10) beobachtet. Eine vergleichbare Diskrepanz zeigte sich bei der initialen Analyse der V. DMS, die nur noch von 19,8 % schweren Parodontitiden (65- bis 74-Jährige) ausgeht. Dies bestätigt das von Blaizot et al. (2009) im

Zuge einer Metaanalyse dokumentierte erhöhte Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Parodontitis. Bei ausschließlicher Einbeziehung von Kohortenstudien stellte sich ein 34 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK bei Patienten mit Parodontitis dar. Nach Beck et al. (1998) ist das Auftreten einer KHK zudem wesentlich von der Schwere der parodontalen Erkrankung im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung abhängig. Je größer der gemessene klinische Attachmentverlust war, desto höher war die kumulierte Inzidenzrate einer KHK. Dies erklärt das gehäufte Vorkommen an schweren parodontalen Erkrankungsfällen innerhalb unserer Studienpopulation (47,7 %).

Jedoch bedingen diese Ergebnisse eine gewisse Sorgfalt im Rahmen ihrer Interpretation, da eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Einteilungskriterien nicht möglich war. So erfolgte bei der vorliegenden Studie die Untersuchung der ST an allen noch vorhandenen Zähnen, wobei zwei nicht benachbarte Zähne mit einem $CAL \geq 3$ mm die Diagnose einer Parodontitis bedingten. Im Unterschied dazu wurde bei der IV. DMS die Messung lediglich an Indexzähnen durchgeführt und die Diagnosestellung einer Parodontitis auf der Basis des CPI Codes 3 oder 4 ($ST \geq 4$ mm) erstellt. Neben einer daraus resultierenden Überschätzung der Krankheitslast im Rahmen der Mundgesundheitsstudie aufgrund der ausschließlichen Maximalwertbetrachtung ist auch der diametrale Ansatz denkbar. So konnten u.a. Hujoel et al. (2000) lediglich einen nicht signifikanten Anstieg der Odds-Ratio (1,14) für die Assoziation zwischen einer Parodontitis und einem kardiovaskulären Ereignis darlegen. Vergleichbare Daten veröffentlichten Mattila et al. (2000), die das hohe Alter der Probanden als möglichen Selektionseffekt für die fehlende signifikante Assoziation beschrieben. Laut den Autoren ist es auch denkbar, dass die gehäufte Partizipation der Probanden an vergleichbaren Studien zu einer Verbesserung der Compliance und des allgemeinen Gesundheitszustandes inklusive des parodontalen Status führten. Auffällig innerhalb unserer Studie war zudem die deutliche Diskrepanz zwischen klinisch diagnostizierter Parodontitis (97,9 %) und deren anamnestischen Kenntnis (13,8 %, Abb. 13). Eine mögliche Ursache dafür, dass lediglich etwa einem Sechstel aller Studienteilnehmer eine parodontale Erkrankung bekannt war, stellt die Parodontitis im Frühstadium dar, die im Gegensatz zur kariösen Zerstörung eines Zahns keine oder nur geringe Schmerzen verursacht. Oftmals wird dem zu Beginn einzigen Warnzeichen, dem Zahnfleischbluten beim Zähneputzen, nicht die entsprechende Beachtung geschenkt. Trotz des signifikanten Zusammenhangs in unserer Studie zwischen Zahnfleischbluten und anamnestisch angegebener Parodontitis (OR: 3,69) gaben 70,2 % der Patienten mit Zahnfleischbluten anamnestisch keine Erkrankung des Zahnhalteapparats an.

Ungeachtet dessen, dass Probanden mit bekannter Parodontitis signifikant häufiger Zahnseide und Interdentälbürstchen (OR: 2,01) verwendeten, sowie häufiger ihre Zähne putzten und ihren Zahnarzt aufsuchten ($p > 0,05$) ist das Wissen über die Ätiologie, die Symptomatologie und die systemischen Risiken einer Parodontitis mehrheitlich unzureichend. So konnte Deinzer et al. (2008) aufzeigen,

dass knapp 70 % der deutschen Bevölkerung eine unzureichende Mundhygiene nicht als Risikofaktor einer Parodontitis ansehen. Etwa 60 % glaubten zudem, dass Zahnstein nicht vermeidbar ist und dass die Kauflächenpflege bei parodontalen Erkrankungen im Vordergrund steht. Etwa 30 % machten von Interdentalraumpflege nur selten Gebrauch und nutzen keine entsprechende Zahnputztechnik.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und Progression einer parodontalen Erkrankung stellt jedoch die individuelle Mundhygiene dar (Silness und Løe, 1964; Abdellatif und Burt, 1987). Innerhalb der gesamten Studienpopulation wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Parodontitis und der oralen Hygiene der Probanden festgestellt. Patienten mit leichter bzw. moderater Parodontitis putzten häufiger ihre Zähne (2x tgl.: 77,2 %) und verwendeten öfter interdental Hilfsmittel (22,5 %) als Probanden mit schwerer Parodontitis (61,4 %, 5,3 %, Tab. 12). Auch nach multivariabler Adjustierung blieb dieser signifikante Einfluss bestehen (Tab. 20). Darüber hinaus waren die klinischen Parameter PI und BOP, als Zeichen einer insuffizienten Mundhygiene, bei Patienten mit schwerer Parodontitis signifikant erhöht (Tab. 12). Dies bestätigt den von Axelsson (2004) beschriebenen nachhaltigen Effekt einer suffizienten Mundhygiene hinsichtlich der Entstehung und Progression einer Parodontitis und den daraus resultierenden Zahnverlust. Dabei führte die Verwendung von Zahnseide bzw. Interdentalbürstchen zu einer signifikant verringerten Plaquebesiedlung als die alleinige Verwendung einer Zahnbürste zur Mundhygiene (Kiger et al., 1991; Slot et al. 2008). Hinsichtlich der Interpretation der klinischen Parameter PI und BOP als Indikatoren einer wirksamen Mundhygiene, sollte berücksichtigt werden, dass diese im Rahmen des stationären Aufenthalts einmalig erhoben wurden und somit ggf. von den häuslichen Mundhygienegewohnheiten differieren können.

Auch in der Prävalenz und Ausprägung der Parodontitis und ihrer Assoziation zur Mundhygiene konnten geschlechtsspezifische Unterschiede identifiziert werden. So ließ sich ein signifikant erhöhter Anteil an Männern mit zunehmenden Schweregrad der parodontalen Erkrankung feststellen (Abb. 12). In Analogie dazu zeigten sich signifikant erhöhte Mittelwerte bei Männern für die gemessenen Parameter, ST (3,63 vs. 3,32 mm) und CAL (4,46 vs. 3,96 mm, Tab. 11). Zudem wiesen männliche Patienten einen signifikant größeren Anteil an Zähnen mit ST und CAL > 5 mm auf (Tab. 10). Die geschlechterspezifischen Differenzen in der Ausprägung der Parodontitis fanden in den unterschiedlichen Mundhygienegewohnheiten ihr entsprechendes Korrelat. So putzten Frauen signifikant häufiger ihre Zähne (2x tgl.: 86,5 % vs. 70,9 %) und verwendeten des Weiteren signifikant öfter Zahnseide (31,8 % vs. 15,9 %). Regelmäßige zahnärztliche Kontrollen wurden zudem öfter von Frauen in Anspruch genommen ($p = 0,07$, Tab. 12). Nichtsdestotrotz wiesen Frauen einen tendenziell höheren DMF/T Index sowie eine größere Anzahl an verlorenen Zähnen auf (Tab. 11).

Dies bestätigt einerseits das bessere orale Gesundheitsverhalten von Frauen (Fukai et al., 1999), was Ausdruck in der verminderten Rate an Parodontopathien fand, andererseits die dennoch mindestens gleiche hohe Rate an Zahnverlusten (Micheelis et al., 2008). Vergleichbares ergab die Auswertung

der Schweizer Gesundheitsstudie (Berteau et al., 2007), die eine positive Assoziation hinsichtlich zahnmedizinischer Vorsorge und oraler Hygiene, sowie den fehlenden Einfluss auf die Anzahl der vorhandenen Zähne nachwies. Ursächlich sind eine Reihe unterschiedlicher Faktoren, die u.a. zu einer höheren Kariesprävalenz (DMS IV) bei Frauen führen. Wesentlich ist der hormonelle Einfluss auf die Mundgesundheit, so beschreiben Ndouma et al. (1999) Gingivahyperplasien in der Pubertät, während des Menstruationszyklus und der Gravidität, in der zudem die Hyperazidität des Speichels eine erhöhte Kariesbereitschaft bedingt. Darüber hinaus kann die Verminderung der Östrogene in den Wechseljahren zu Oligosalivierung und Osteoporose führen. Auch sozioökonomische Einflüsse, die verstärkte Inanspruchnahme zahnärztlicher Leistungen und Faktoren wie medikamenteninduzierte Xerostomie, spezifische Behandlungen (Chemotherapie bei Brustkarzinom) und Erkrankungen (Sjögren-Syndrom) kommen als Erklärungen für den persistierend hohen DMF/T Wert in Betracht. Eine signifikante Korrelation hinsichtlich des DMF/T Wertes, speziell der Anzahl fehlender Zähne, ließ sich jedoch ausschließlich für das Patientenalter feststellen.

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Initiation und Progredienz einer Parodontitis als auch einer KHK ist das Vorhandensein pathogener Bakterien, die durch eine vorrangig indirekte Aktivierung von Entzündungsmechanismen zu einer Gewebedestruktion führen. Der Schweregrad der Erkrankung wird dabei einerseits von spezifischen Bakterien, andererseits von der inflammatorischen Reaktion des Patienten bestimmt. In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung des parodontalen Sulcus auf 11 parodontale Markerkeime, wobei im arithmetischen Mittel 6,42 Keime nachgewiesen worden (Tab. 11). Die am häufigsten in der subgingivalen Plaque bestimmten Keime waren *Fusobacterium nucleatum* (F.n.: 97,8 %), *Parvimonas micra* (P.m.: 78,5 %) sowie *Tannerella forsythia* (T.f.: 77 %). Am seltensten konnte *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) nachgewiesen werden (10 %). Bei Patienten mit einer schweren Parodontitis zeigte sich im Vergleich zu milden Ausprägungen eine signifikant erhöhte Belastung mit parodontopathogenen Keimen (6,95 vs. 6,33). Es ließen sich signifikant erhöhte Keimzahlen für *Eubacterium nodatum* (E.n.), *Campylobacter rectus* (C.r.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Treponema denticola* (T.d.), *Parvimonas micra* (P.m.) sowie *Prevotella intermedia* (P.i.), jedoch nicht für A.a. messen. Bei weiterer Differenzierung hinsichtlich der Ausdehnung der Parodontitis konnte die Signifikanz für T.d. und P.g. bestätigt werden (Tab. 13). Dies entspricht zum einen den von Socransky (1998) entworfenen Bakterienkomplexen (Abb. 33) mit dem Überwiegen des roten (T.f., P.g., T.d.) und orangenen Komplexes (u.a. C.r., E.n., P.i.) bei zunehmender Sondierungstiefe und Schweregrad der Parodontitis. Zum anderen spiegelt es die pathophysiologischen Verhältnisse in tiefen Zahnfleischtaschen mit einem Überwiegen des anaeroben pathogenen Keimspektrums wieder. Dabei schaffen die Bakterien des orangenen Komplexes durch ihren Stoffwechsel erst die Voraussetzung für die Besiedlung der obligat anaeroben gramnegativen Keime des roten Komplexes, welche entscheidend an der entzündlichen Destruktion des Parodonts beteiligt sind (Amano, 2010). Dabei wurden insbesondere T.d. und P.g.

bei chronischen Parodontitiden (Haffajee et al., 2006) und schweren parodontalen Destruktionen mit tiefen Zahnfleischtaschen nachgewiesen (Chen et al., 2005).

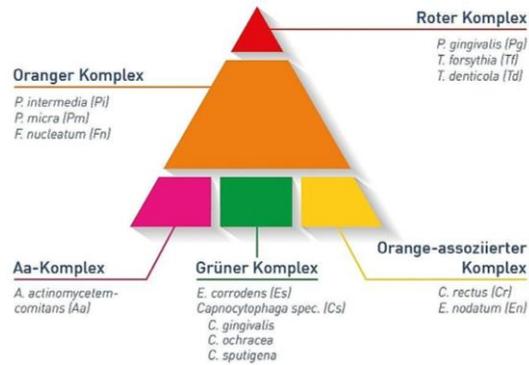


Abb. 33: Bakterienkomplexe nach Socransky (Dombrowa, 2012).

5.3.3 Diskussion kardialer und serologischer Parameter

Die Studienlage hinsichtlich der Assoziation von kardiovaskulären und parodontalen Erkrankungen ist divergent (siehe 6.3.1, Abb. 34, Relatives Risiko (RR): 1,19)

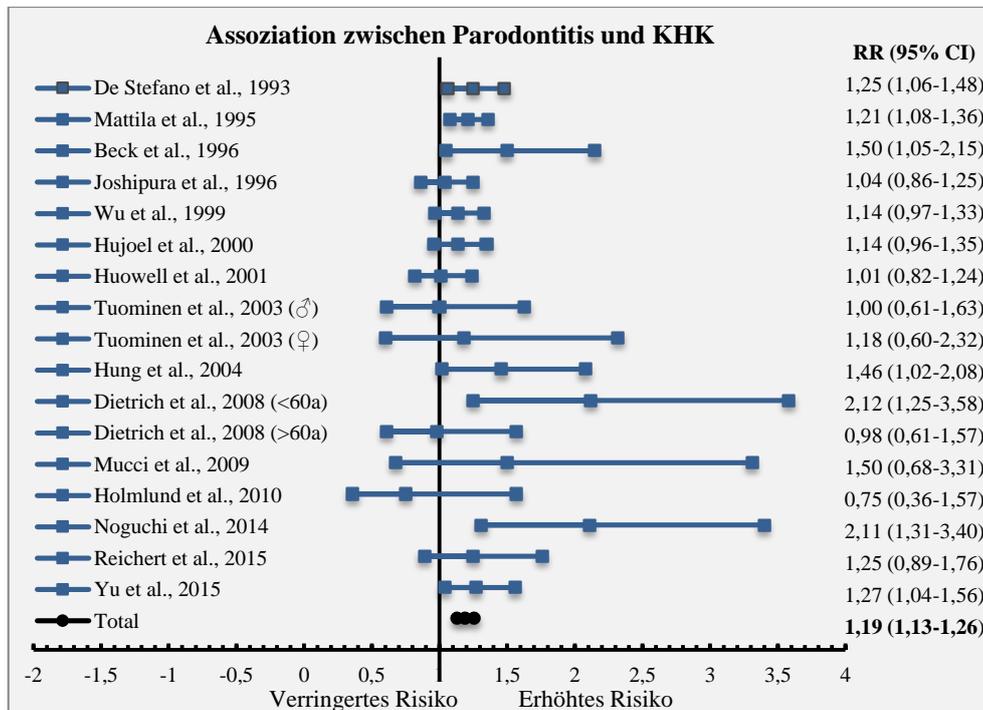


Abb. 34: Assoziation zwischen Parodontitis und KHK. Modifiziert nach Leng et al. (2015).

Im Zuge unserer anamnestischen Erhebung gaben 363 (38,5 %) der Probanden an, bereits einen Myokardinfarkt erlitten zu haben, wobei Patienten mit schwerer Parodontitis signifikant häufiger davon betroffen waren (52,3 %, Tab. 14). Dies zeigte sich klinisch anhand signifikant erhöhter Mittelwerte für die gemessenen Parameter der ST und des CAL (Abb. 14), wobei der CAL proportional mit der Anzahl der diagnostizierten MI anstieg. Auch Patienten mit anamnestisch bekannter KHK wiesen häufiger eine schwere Parodontitis bei signifikant erhöhten Mittelwerten für ST und CAL auf (Abb. 14). Einen vergleichbaren Zusammenhang identifizierten Ryden et al. (2016), die ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei Probanden mit Parodontitis feststellten.

Li et al. (2013) konnten zudem bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt signifikant häufiger schwere Formen der Parodontitis diagnostizieren, wobei als wesentlicher Risikoindikator ein CAL \geq 4 mm definiert wurde (OR= 4,89). Ursächlich für den Zusammenhang kommt hier die von Geerts et al. (2002) beschriebene Endotoxinausschwemmung in Betracht, welche mit zunehmender Schwere der parodontalen Entzündung anstieg. Keine signifikante Assoziation ließ sich zwischen TIA/Schlaganfall und dem Schweregrad der Parodontitis feststellen (Tab. 14).

Die Auswertung serologischer Parameter wies für IL-6 und CRP Werte nach, die sowohl im Median als auch im Mittelwert deutlich über den Normwerten lagen (Tab. 15). Dies spiegelt die von Verma et al. (2005) beschriebene Rolle von CRP als inflammatorischen Biomarker im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung wieder. Erhöhte CRP-Spiegel gehen dabei zum einen mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte einher (Ridker et al., 1997) und korrelieren zum anderen mit dem Schweregrad der KHK (Liang et al., 2015). Einen wesentlichen Regulator der hepatischen CRP-Synthese stellt dabei das Interleukin-6 dar (Bataille et al., 1992), welches in positiver Korrelation zu den CRP Werten steht. Eine vergleichbare positive Wechselbeziehung mit großer Effektstärke zwischen CRP und IL-6 konnte in unserer Studie identifiziert werden ($r = 0,551$). Dabei stellen sie geeignete Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der KHK dar und könnten Aufschluss über die Aktivität der atherosklerotischen Plaque geben (Lai et al., 2011).

Bei Betrachtung des parodontalen Schweregrads zeigten sich signifikant erhöhte Werte für den IL-6- (11,88 vs. 14,42 vs. 20,95 pg/ml) und CRP- (26,26 vs. 29,04 vs. 35,30 mg/dl) Serumspiegel mit zunehmender Schwere der Parodontitis (Abb. 15). Dies bestätigt den von Ebersole et al. (1997) und Buhlin et al. (2003) beschriebenen progressiven Einfluss der Taschentiefe auf die Makrophagenvermittelte Expression der Entzündungsmediatoren CRP und IL-6. Auch Noack et al. (2001) wiesen erhöhte CRP-Serumspiegel bei Parodontitispatienten im Verhältnis zu gesunden Probanden nach, die mit zunehmender Schwere der Erkrankung anstiegen. Die erhöhte Sekretion an Akut-Phase-Proteinen und Entzündungsmediatoren kann wiederum für die gestiegene inflammatorische Aktivität in atherosklerotischen Läsionen verantwortlich sein und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen (Loos et al., 2000). Unter Berücksichtigung verschiedener parodontaler und oralhygienischer Parameter konnte der PI als signifikanter Einfluss auf den IL-6-Serumspiegel identifiziert werden (Tab. 16). Eine schlechte Mundhygiene mit fortgeschrittener Progression der Parodontitis stellte somit einen der wesentlichen Faktoren für die Erhöhung des IL-6- und CRP-Serumspiegels innerhalb unserer Studie dar. Die weiteren klinisch relevanten Daten zeigten mit Ausnahme des geringfügig erhöhten Anteils von Monozyten eine Normwertverteilung (Tab. 15).

5.3.4 Diskussion genetischer Parameter

Bei der Untersuchung der Einflussnahme der IL-6 Polymorphismen an Position c.-174 G>C und c.-565 G>A zeigte sich zwischen diesen eine genetische Kopplung, die aufgrund der fehlenden Rekombination zwischen den Genloci c.-174 und c.-565 zu einem Kopplungsungleichgewicht

(„linkage disequilibrium“ oder LD) führt. Ausdruck findet dies in einer gemeinsamen Vererbung von spezifisch miteinander verknüpften Allelen. So zeigten sich innerhalb unserer Studienpopulation nahezu ausschließlich die Haplotypen CA (44,5 %) oder GG (54,4 %) (Tab. 17). Auch die *Haploview* Analyse zeigte sowohl für publizierte Allelfrequenzen, als auch innerhalb unserer Kohorte ein Kopplungsungleichgewicht (Abb. 16). Für die weitere Diskussion erfolgte somit ausschließlich die statistische Auswertung des IL-6 c.-174 G>C Polymorphismus. Zudem erlaubt dies im Rahmen einer möglichen Risikobestimmung, nur einen der beiden IL-6 Polymorphismen zu bestimmen.

Hinsichtlich der klinisch ermittelten parodontalen Parameter (CAL, PI, BOP) zeigte sich sowohl bei Betrachtung der Allele als auch der Genotypen kein signifikanter Einfluss des SNP rs1800795. Lediglich leicht erhöhte Werte für den CAL, PI und BOP wurden bei Vorliegen des C-Allels respektive des für C-homozygoten Genotyps gemessen (Tab. 18). Bei der Betrachtung des Schweregrads der Parodontitis waren Träger des C-Allels bzw. des CC-Genotyps nicht signifikant häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen. So zeigte sich eine tendenzielle Verschiebung ($p=0,098$) hin zum CC-Genotyp mit zunehmender Schwere der parodontalen Erkrankung (Abb. 17). Dies korrespondiert mit den Ergebnissen von Babel et al. (2006), die signifikant öfter bei Patienten mit Parodontitis den CC-Genotyp (OR: 1,90) nachwiesen, wenngleich eine Aufteilung hinsichtlich des Schweregrads der Parodontitis nicht erfolgte. Unter Berücksichtigung des Schweregrads lagen bei Tervonen et al. (2007, $n = 51$) jedoch signifikant häufiger schwere Parodontitisfälle bei Vorliegen eines GG-Genotyps vor. Zu vergleichbaren widersprüchlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um Scapoli (2015), die in ihrer Studie einen signifikant verringerten Anteil des CC-Genotyps bei Patienten mit Parodontitis feststellten. Im Rahmen einer Metaanalyse bezüglich des Zusammenhangs des IL-6-Polymorphismus und dem Auftreten einer Parodontitis (Shao et al., 2009) konnte indes kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Allel- und Genotypfrequenz zwischen Patienten mit CP und gesunden Patienten dargestellt werden, welches in einer aktuellen Metaanalyse (Beltrami et al., 2016) bestätigt wurde.

Eine signifikante Assoziation zeigte sich jedoch hinsichtlich der parodontalen Keimbesiedlung, die aufgrund der hämatogenen Streuung von bakteriellen Endotoxinen und Lipopolysacchariden als auch durch eine direkte bakterielle Besiedlung der atheromatösen Plaques für die Initiierung und Progression der Arteriosklerose von wesentlicher Bedeutung ist (Haraszthy et al., 2000). So wiesen Probanden mit den Genotypen CC/GC respektive dem C-Allel signifikant erhöhte Werte hinsichtlich der gesamten Keimzahl als auch hinsichtlich des Vorkommens spezifischer Keime (6,74 vs. 6,42/6,19; 6,74 vs. 6,34; Abb. 18) auf.

Bei Patienten mit der für G-homozygoten Form konnten dagegen signifikant seltener die Keime *E.n.*, *P.g.* sowie *T.f.* nachgewiesen werden, welche wesentlich an der parodontalen Destruktion beteiligt sind. Dies bestätigte sich auch bei Patienten mit einem C-Allel an Position c.-174, die signifikant erhöhte Werte für *P.g.* und *T.f.* aufwiesen (Abb. 18). Die signifikante Assoziation zwischen dem GG-

Genotyp und A. a. einerseits (Nibali et al., 2010) sowie P.g. andererseits (Trindade et al., 2013) konnte im Rahmen unserer Studie nicht bestätigt werden. Vielmehr scheint das G-Allel bzw. der GG-Genotyp in unserer Studienpopulation hinsichtlich der Keimbesiedlung einen protektiven Effekt auszuüben. Neben der hämatogenen. Bezüglich der Einflussnahme des IL-6 Polymorphismus auf die Serumspiegel von CRP und IL-6 ergaben sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse. Während D’Aiuto et al. (2004) anhand von 49 parodontalen Patienten signifikant verringerte Konzentrationen von IL-6 und CRP für den GG-Genotyp feststellten, konnten Raunio et al. (2007, n = 52) signifikant höhere IL-6-Serumspiegel bei Patienten mit GG-Genotyp identifizieren. Innerhalb unserer Kohorte ließ sich indes kein signifikanter Einfluss des SNP auf die Serumspiegel feststellen (Abb. 19).

Für die teils sehr widersprüchlichen Ergebnisse kommen verschiedene Erklärungen in Betracht: Einerseits wurde ein Großteil der signifikanten Ergebnisse in Studien mit geringen Fallzahlen (D’Aiuto et al., 2004; Raunio et al., 2007; Tervonen et al., 2007; Scapoli et al., 2015) publiziert und bedingt somit eine geringere statistische Effektstärke. Des Weiteren liegt innerhalb unserer Studienpopulation eine ausgeprägte basale Inflammation der untersuchten Patienten vor, so dass möglicherweise die Steuerung der Expressionsstärke nicht mehr derart feinreguliert erfolgt, wie bei moderaten chronischen Entzündungen. Interessanterweise stellte dabei Gao et al. (2015) im Rahmen einer Metaanalyse bei Patienten mit dem homozygoten GG-Genotyp eine erhöhte Überlebensrate nach Sepsis fest, während Tischendorf et al. (2007) zudem eine erhöhte Frequenz des C-Allels bei Patienten mit septischen Schock identifizierte. Paradoxerweise wiesen jedoch Patienten mit dem G-Allel höhere systemische IL-6-Spiegel auf, während nach LPS Stimulation *ex vivo* höhere IL-6-Expressionsraten bei Patienten mit dem GC/CC-Genotyp gemessen wurden (Tischendorf et al., 2007). Auch Riese et al. (2000) konnten postoperativ eine gegenläufige Korrelationen der IL-6 Serum- und *ex vivo* Konzentration nach LPS-Stimulation beobachten. Patienten mit hohem systemischen IL-6-Spiegel wiesen dabei niedrig stimulierte IL-6 Konzentrationen auf und umgekehrt. Dies lässt darauf schließen, dass die systemische Entzündung in Abhängigkeit ihres Schweregrads in unterschiedlichen Phasen abläuft (Abb. 35).

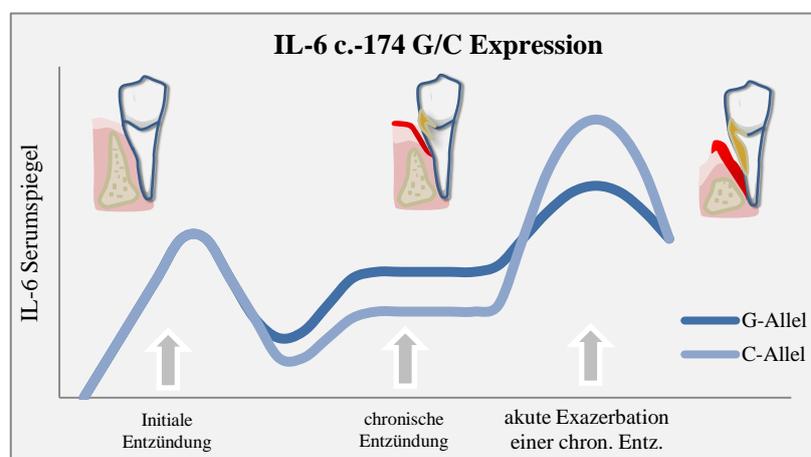


Abb. 35: Modell zur Veranschaulichung der Einflussnahme des IL-6 Polymorphismus c.-174 G/C auf die IL-6 Expression in Abhängigkeit vom vorliegenden Entzündungsgrad.

So ist denkbar, dass bei vorliegendem homozygotem G-Genotyp die basale Expressionsstärke von IL-6 am höchsten ist. Dagegen kommt es während akuter Phasen der Entzündung durch entsprechende gegenregulatorische Maßnahmen, die u.a. zu einem verminderten Ansprechverhalten der Leukozyten führen, zu einer verringerten proinflammatorischen IL-6 Sekretion. Eine inverse Regulation tritt indes bei Vorliegen des C-Alles auf, wodurch eine verstärkte ggf. überschießende Immunantwort im Rahmen einer akuten Inflammation denkbar ist, die letztlich zu einer geringeren Überlebensrate führt.

Denkbar ist zudem, dass die genetische Suszeptibilität hinsichtlich chronischer Erkrankungen und im Speziellen der KHK und Parodontitis nicht durch einen einzelnen Polymorphismus bedingt ist, sondern durch komplexe Interaktionen einer Reihe von Genen (Terry et al., 2000). So fanden Müller-Steinhardt et al. (2007) eine signifikant verminderte IL-6 Sekretion bei Vorliegen des GG-Genotyps für die IL-6 Polymorphismen c.-174, -572 und -592 nach LPS-Stimulation, so dass möglicherweise das Zusammenspiel von mehreren Allelpolymorphismen, die kombiniert weitervererbt werden, zu einem verstärkten signifikanten Einfluss führen.

5.3.5 Diskussion zusätzlicher Risikoparameter

In Kontrast zu anderen Studien ist der prozentuale Anteil der ehemaligen und aktiven Nikotinkonsumenten mit 15,0 % als gering zu betrachten, wobei noch 12,3 % zur Zeit der stationären Behandlung rauchten (Tab. 8). Vor dem Hintergrund, dass im Rahmen der DEGS1 mit etwa 30 % Rauchern in Deutschland gerechnet wird, kann davon ausgegangen werden, dass die Studienteilnehmer die Frage nach dem individuellen Nikotinkonsum nicht zwingend wahrheitsgemäß beantworteten (Wilcox et al., 1979, Täuschungsrate 16-26 %). Auch das in der Gesellschaft verankerte Wissen über den Nikotinkonsum als wesentlichen Risikofaktor für eine KHK bzw. Parodontitis und die daraus resultierende verbesserte Sekundärprävention kann zu vorliegender Diskrepanz führen. So konnten Roger et al. (2012) eine verminderte kardiale Mortalitätsrate u.a. bei verringertem Nikotinkonsum aufzeigen. In unserer Studie wurde die Annahme einer suffizienten Sekundärprävention dadurch unterstützt, dass Nichtraucher signifikant häufiger angaben, dass prästationär eine KHK diagnostiziert wurde (77,5 vs. 51,7 %). Bei weiterer Differenzierung zeigte sich, dass insbesondere ehemaligen Rauchern anamnestisch eine KHK (89,7 %) respektive TIA/Schlaganfall (31 vs. 9,6 %) bekannt war (Tab. 19).

Neben der kardialen Assoziation konnte bei aktuellen und ehemaligen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ein signifikant häufigeres Auftreten an schweren Ausprägungen der Parodontitis ($p = 0,021$) identifiziert werden. Lediglich 4,3 % der Raucher (3,4 % der ehemaligen Raucher), im Vergleich zu 12,0 % aller Nichtraucher, wiesen eine leichte Form der Parodontitis auf, was sich in den signifikant erhöhten Werten für ST und CAL widerspiegelt (ST: 3,98 vs. 3,49, CAL: 4,77 vs. 4,27). Ehemalige Raucher wiesen gleichermaßen die höchsten Werte speziell beim CAL auf (CAL:

5,38, ST: 3,99; Tab. 19), so dass von einem kumulierenden negativen Effekt des Nikotinkonsums auf den parodontalen Status ausgegangen werden kann.

Als weiterer Risikofaktor einer parodontalen und atherosklerotischen Erkrankung gilt Diabetes mellitus, wobei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein 2,8 – 3,4-fach erhöhtes Risiko für eine Parodontitis aufweisen (Mealey et al., 2006). Innerhalb unserer Population waren gleichermaßen signifikant häufiger Patienten mit einer schweren Parodontitis von einem Diabetes mellitus betroffen (Abb. 20), die darüber hinaus häufiger die Therapie mit Insulinspritzen durchführten. Ursächlich ist eine enge bidirektionale Beziehung beider Erkrankungen in deren pathophysiologischem Zentrum, die durch Endprodukte fortgeschrittener Glykierung (AGE), vermittelte Synthetisierung und Freisetzung von Zytokinen (u.a. IL-6) steht (Grossi et al., 1998). So konnten einerseits erhöhte IL-6-Spiegel bei Patienten mit DM dargestellt werden, andererseits führten hohe IL-6- und CRP-Spiegel zu einer signifikant höheren Rate an späteren DM Typ II Erkrankungen (Preshaw et al., 2012). Auch innerhalb unserer Kohorte wurden erhöhte mediane IL-6 und CRP-Serumspiegel bei Patienten mit Diabetes in Vergleich zu Nicht-Diabetikern gemessen ($p \leq 0,05$). Des Weiteren offenbarten sich bei Diabetikern Defekte der PMN (verminderte Chemotaxis und Phagozytose, Alba-Loureiro et al., 2007) sowie eine verstärkte zytokinvermittelte Wirtsreaktion auf die Besiedlung mit *P.g.*, welche letztlich zu einer gesteigerten parodontalen Destruktion führen kann. Möglicherweise stellt die in der Studie ermittelte erhöhte Konzentration von *Porphyromonas gingivalis* bei einer schweren Parodontitis (Tab. 13) einen wesentlichen Faktor für die Inzidenz und Progression eines Diabetes mellitus dar. Überdies wiesen Diabetiker auch nach multivariabler Adjustierung ein signifikant erhöhtes Risiko für eine schwere Parodontitis auf (OR: 1,71, $p < 0,05$; Tab. 20). Da Patienten mit Diabetes mellitus und einer moderaten bis schweren Parodontitis eine signifikant erhöhte Todesrate aufgrund ischämischer Herzerkrankungen aufzeigten (Saremi et al., 2005), stellt die Erkrankung mit DM insbesondere bei Koprävalenz einer Parodontitis einen wesentlichen Prädiktor für kardiale Ereignisse dar.

5.4 Diskussion der Follow-Up-Ergebnisse

Im Rahmen der einjährigen Follow-Up-Erhebung konnten lediglich von einem Patienten keine Daten erhoben werden, so dass die Loss-to-follow-up-Rate bei 0,001 % lag. 33,7 % (N = 317) der Probanden wiesen innerhalb des Follow-Up-Zeitraums ein neuerliches Ereignis auf, wobei der Großteil der Patienten aufgrund von unspezifischen Herzbeschwerden erneut stationär aufgenommen wurde (127; 40,1 %). Des Weiteren wurde bei 48 Patienten eine perkutane Angioplastie (15,1 %) sowie bei 42 Studienteilnehmern (13,2 %) eine Koronararterienbypass-Operation durchgeführt. 29 (3,1 %) der Probanden erlitten innerhalb der Nachbeobachtung einen Tod nicht kardialer Ursache (Abb. 21). Ein spezifisches kardiovaskuläres Ereignis wiesen insgesamt 69 der Probanden auf, was einen Anteil von 7,3 % an der gesamten Studienpopulation entspricht. 32 (3,3 %) Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursache, 20 (2,1 %) Patienten wiesen einen MI, sowie 17

Patienten (1,8 %) einen Schlaganfall/TIA auf. Dies entspricht in etwa den bekannten Daten mit einer jährlichen Mortalitäts- und Myokardinfarktrate von jeweils etwa 1,5 % bei adäquater Therapie der Erkrankung (Löwel, 2006). Der stärkere Anteil an fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankungen mit einer Stenose mehr als eines Koronargefäßes bedingt die erhöhte Mortalität (Pinger, 2010).

5.4.1 Diskussion demografischer Parameter

Probanden, die ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erlitten, waren tendenziell öfter Männer (Tab. 22). Hinsichtlich des Alters oder Konstitution ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Indes waren Patienten mit anamnestisch bekannter kardialer Vorerkrankung signifikant häufiger von einem erneuten kardialen Ereignis betroffen, als Probanden mit negativer Anamnese (KHK: 85,5 vs. 73,5 %, MI: 55,1 vs. 37,3 %, TIA/Schlaganfall 31,9 vs. 11,6 %; Tab. 21). Auch im Rahmen einer Cox-Regression zeigten sich signifikant erhöhte Hazard Ratios (HR) für Probanden mit bekanntem MI (1,71) und TIA/Schlaganfall (2,76). Ein nicht signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich zudem für das männliche Geschlecht, für Diabetiker, sowie für eine bekannte KHK (Tab. 22). Die Rate an neuen kardiovaskulären Ereignissen wird somit ganz wesentlich von vorrangegangenen koronaren Ereignissen bestimmt. Patienten die bereits Primäreignisse (MI, TIA/Schlaganfall) aufwiesen, erfuhren innerhalb unserer Follow-Up-Zeit signifikant häufiger ein erneutes kardiales Ereignis. Die erhöhte Rate an Reinfarkten und kardiovaskulären Ereignissen ließ sich auch in einer 5-jährigen Nachbeobachtung von 2020 Myokardinfarktpatienten zeigen, wobei innerhalb der ersten vier Monate signifikant häufiger kardiale Todesursachen auftraten (Kishpaugh et al., 1981). Auch bei der Nachbeobachtung von Patienten mit einer TIA (Clark et al., 2003) konnten signifikant erhöhte Raten an schweren kardialen Folgeereignissen im Vergleich zur Normalpopulation ermittelt werden.

5.4.2 Diskussion parodontaler und oralhygienischer Parameter

Im Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen oralen Parametern sowie dem Auftreten von erneuten kardiovaskulären Ereignissen statistisch ausgewertet. Bei Patienten ohne Ereignis war sowohl der gemessene Median des klinischen Attachmentverlustes als auch der Sondierungstiefen geringer als bei Patienten, die einen neuerlichen MI, TIA/Schlaganfall oder gar einem kardialen Tod erlitten (CAL 4 vs. 4,5 mm; ST 3,5 vs. 3,75 mm, Abb. 22), wenngleich die Unterschiede nicht signifikant waren. Analog dazu trat bei der Kohorte der schweren Parodontitisfälle häufiger der kombinierte Endpunkt auf, nach entsprechender Adjustierung bekannter Risikovariablen jedoch ohne signifikanten Einfluss (HR: 1,49, Tab. 24). Ganz wesentlich ist dabei die Prävalenz und Ausprägung einer Parodontitis von der individuellen oralen Hygiene abhängig (s. 5.3.2.). So zeigten Patienten, die im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums ein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen, einen deutlich erhöhten Plaque-Index im Unterschied zu Patienten ohne erneutes kardiales Ereignis (PI: 1,1 vs. 0,8; Abb. 22). Dieser Einfluss bestätigte sich auch bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve, welche eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,001$) von Patienten mit einem Plaqueindex unter 30 % auswies (Abb. 23). Auch die Verwendung von

Zahnseide und Interdentalraumbürstchen führte zu einer signifikant erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,003$) im Hinblick auf die Entstehung von erneuten kardiovaskulären Ereignissen (Abb. 24), wobei lediglich 3 Patienten mit einem Ereignis diese zusätzlichen Hilfsmittel verwendeten (4,3 % vs. 21,3 %).

Es stellte sich somit innerhalb der Studienpopulation eine enge Verflechtung zwischen oralem Hygiene- und kardialen Entzündungsstatus dar. Auch nach entsprechender Adjustierung bezüglich bekannter Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum und Diabetes bestätigte sich die signifikante Einflussnahme des Plaqueindex (HR: 1,83) sowie die Verwendung von zusätzlichen Hilfsmitteln zur Mundhygiene (HR: 0,27) hinsichtlich der Entstehung eines nochmaligen kardiovaskulären Ereignisses (Tab. 24). Im Rahmen der Scottish Health Survey Studie (de Oliveira et al., 2010) wurde zudem ermittelt, dass Patienten mit einer geringen Zahnputzfrequenz (< 2 mal tgl.) ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für die Ausprägung einer KHK und darüber hinaus eine erhöhte Konzentration an CRP und Fibrinogen aufwiesen. Analog dazu zeigte sich eine verringerte HR = 0,92 innerhalb unserer Population bei einer Zahnputzfrequenz ≥ 2 mal tgl. für den kombinierten Endpunkt, welche jedoch nicht signifikant war. Indes war ein über den Normwert erhöhter CRP-Spiegel mit dem verstärkten Auftreten an neuen kardiovaskulären Ereignissen signifikant assoziiert (s. 5.4.3; Tab. 24). Der Einfluss von interdentalen Hilfsmitteln wurde im Rahmen der schottischen Studie nicht gesondert untersucht.

Die Assoziation einer schlechten Mundhygiene und dem Auftreten an kardialen Folgeereignissen konnten Joshipura et al. (1996) im Rahmen der Health Professionals Follow-Up Studie (HPFS) belegen, wobei Zahnverlust mit einem gestiegenen Risiko für eine KHK einherging. Einen vergleichbaren Zusammenhang zwischen der Anzahl verlorengangener Zähne und kardiovaskulärer Ereignisse bzw. Todesfälle konnten auch Holmlund et al. (2010) darlegen. Im Zuge einer Cox-Regressionsanalyse stellte sich ein 7fach erhöhtes Risiko für einen kardialen Tod bei Probanden mit weniger als 10 Zähnen im Vergleich zu denen mit mehr als 25 Zähnen dar. In vorliegender Studie ließ sich in Analogie dazu eine signifikant höhere Rate an Zahnverlusten innerhalb der Kohorte der erneuten kardiovaskulären Ereignisse nachweisen (14 vs. 10, Abb. 22). Eine vergleichbare Regressionsanalyse mit den Kovariaten Alter, Geschlecht und Nikotinkonsum wies ein 2,5fach erhöhtes Risiko für einen kardialen Tod bei Patienten mit ≥ 10 fehlenden Zähnen auf. Unter Betrachtung aller kardiovaskulären Folgeereignissen war das Risiko um 82 % erhöht.

Die übereinstimmende Assoziation zwischen der Anzahl extrahierter Zähne und der Häufigkeit eines erneuten Ereignis zeigt sich auch anhand des Log-Rank Tests (Abb. 25). Im multivariaten Modell konnte der Zahnverlust seine Signifikanz hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts jedoch nicht bestätigen ($p = 0,30$; Tab. 24). Einen Erklärungsansatz für die enge Beziehung zwischen schwerem Zahnverlust und der Häufigkeit auftretender kardialer Ereignisse sehen Holmlund et al. (2010) in einer lebenslang akkumulierenden oralen Inflammation. Dies führt neben einem

fortschreitenden Zahnverlust zu atherosklerotischen Veränderungen, wobei die Schwere des Zahnverlustes mit dem atherosklerotischen Plaquebefall korreliert (Desvarieux et al., 2003). Innerhalb unserer Studienpopulation konnte dabei die höchste Zahnverlustrate bei Patienten nachgewiesen werden, die hauptsächlich Karies als Extraktionsursache angaben. Diese Gruppe zeigte zudem signifikant erhöhte Werte für ST (4,0 vs. 3,4 mm), CAL (5,2 vs. 3,8 mm) und PI (43,33 vs. 26,67 %) sowie ein schlechteres Mundhygieneverhalten, was den Schluss nahelegt, dass vielfach keine suffiziente parodontale Diagnostik, Therapie und Aufklärung erfolgte. Die persistierend hohe Keimbelastung führt letztlich zu einer verstärkten atherosklerotischen Plaquebesiedlung und zu einer erhöhten Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen (8,5 vs. 5,0 %). Die daraus resultierende Bedeutung einer regelmäßigen dentalen Prophylaxe zur Reduktion des Myokardinfarkttrisikos stellten dabei u.a. Lee et al. (2015) heraus.

Gleichwohl unsere Studie somit den direkten Zusammenhang zwischen oraler Hygiene, systemischer Inflammation und dem Auftreten eines kardiovaskulären Folgeereignisses aufzeigt, sollten weitere Einflussvariablen diskutiert werden. So konnte keine signifikante Assoziation zwischen der parodontalen Bakterienbelastung, im Speziellen der Infektion mit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung nach Spahr et al. (2006) identifiziert werden. Die generelle parodontopathogene Keimbelastung als auch die spezifische Belastung mit *T.d.*, *P.g.* oder *A.a.* stellten keinen signifikanten Parameter im Rahmen der Voraussage eines möglichen Folgeereignisses dar. Diese Abweichung lässt sich zum einen mit unterschiedlichen Studiendesigns (Querschnitts- vs. Longitudinalstudie) und Nachweismethoden der bakteriellen Taschenbesiedlung erklären, zum anderen liegt sie begründet in der Auswahl der Patienten hinsichtlich der Schwere ihrer diagnostizierten koronaren Herzerkrankung.

Bei der Betrachtung weiterer Faktoren sollte zudem berücksichtigt werden, dass Patienten, die öfter Zahnseide, Interdentalbürstchen u.a. Hilfsmittel zur Interdentalraumpflege nutzen, vielfach auch ein größeres Gesundheitsbewusstsein haben und dabei sekundäre Präventionsmaßnahmen gezielter und motivierter umsetzen. Der protektive Effekt einer suffizienten Lebensstiländerung im Rahmen der Sekundärprävention einer KHK konnten bereits Ornish et al. (1990) in ihrer „The Lifestyle Heart Trial“ Studie beweisen. In dieser randomisierten Interventionsstudie stellte sich heraus, dass verschiedene Änderungen der Lebensgewohnheiten (Nichtrauchen, streng fettarme Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und Stressbewältigung) schon nach einem Jahr zu einem Rückgang der Koronarstenosen führten. Des Weiteren ist es vorstellbar, dass Patienten in besserer allgemeiner Gesundheit eher in der Lage sind, eine suffiziente Oralhygiene zu betreiben. Unabhängig davon sollte berücksichtigt werden, dass sowohl die Zahnpflegehäufigkeit als auch die Nutzung der interdentalen Hilfsmittel subjektive Patientendaten darstellen, deren Aussagen nicht zwingend den Tatsachen entsprechen und so zu verzerrten Ergebnissen führen können. Nichtsdestotrotz zeigt unsere Studie, dass Patienten mit mangelhafter Mundhygiene signifikant häufiger von einer

schweren Parodontitis betroffen waren. Eine derartige signifikante Korrelation zwischen der Selbstauskunft des Patienten hinsichtlich Mundhygienemaßnahmen und der Parodontitisprävalenz konnten auch Miller et al. (2007) dokumentieren. Des Weiteren wäre eine Änderung der Mundhygienegewohnheiten innerhalb der Follow-Up-Zeit denkbar, da keine erneute Abfrage hinsichtlich der oralen Hygiene zum Zeitpunkt der Follow-Up-Datenerhebung erfolgte. Dabei zeigen jedoch evidente Daten (Astrøm, 2004) eine relative Stabilität im Mundgesundheitsverhalten der Patienten, so dass selbst kleine Veränderungen die gefundenen Korrelationen nicht beeinflussen.

5.4.3 Diskussion kardialer und serologischer Parameter

Probanden mit erneutem kardiovaskulären Ereignis wiesen bei der Analyse serologischer Parameter signifikant erhöhte Medianwerte für IL-6 (10,3 vs. 7,2 pg/ml) und CRP (17,9 vs. 8 mg/l) auf (Abb. 26). Analog dazu zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse die Bedeutung eines über den Normwert gestiegenen IL-6 - und CRP-Serumspiegels für das Auftreten eines sekundären Ereignisses ($p=0,014$, $<0,001$, Abb. 27, 28). Beide Entzündungsmediatoren stellen somit mögliche Prädiktoren für kardiale Ereignisse dar (vgl. 6.3.3.). So beschrieben Ridker et al. (1997) die signifikante Assoziation erhöhter CRP- und IL-6-Spiegel und zukünftiger Myokardinfarkte bei offensichtlich gesunden Männern. Auch im Rahmen der MONICA/KORA Fall-Kontroll-Studie stellten sich erhöhte Spiegel von IL-6 und CRP nach multivariabler Adjustierung als unabhängige Prädiktoren für zukünftige kardiale Ereignisse heraus (Koenig et al., 2006). Innerhalb unserer Studie konnte nach multivariabler Adjustierung gleichermaßen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des kombinierten Endpunkts beobachtet werden, wengleich dies nur für den CRP Serumspiegel signifikant war (Tab. 24).

Während Fisman et al. (2006) und Su et al. (2013) zeigten, dass erhöhte IL-6-Serumspiegel auch bei Patienten mit bereits diagnostizierter KHK signifikant häufiger mit kardialen Ereignissen sowie einer erhöhten Mortalität einhergingen, ließ sich der signifikante Einfluss erhöhter IL-6-Serumspiegel nach Adjustierung innerhalb unserer Studienkohorte nicht aufrechterhalten. Als mögliche kausale Begründung ist dabei die kurze Follow-Up-Zeit von einem Jahr im Gegensatz zu einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3 Jahren bei Fisman et al. (2006) zu beachten. So ist es denkbar, dass sich ein signifikanter Einfluss erst bei späterer Betrachtung und einer größeren Anzahl an kardialen Ereignissen statistisch manifestiert. Unter Berücksichtigung der antiinflammatorischen Effekte von IL-6 kommt es zudem möglicherweise zu einer Selbstlimitation des prolongiert erhöhtem IL-6-Serumspiegels, die erst bei schweren chronischen Inflammationen wirksam wird. So definierten Su et al. (2013) die KHK bereits bei Vorliegen einer Stenose $> 20\%$, während innerhalb unserer Studie nur Patienten mit einer Stenose $\geq 50\%$ eingeschlossen wurden. Des Weiteren konnten stark steigende IL-6-Spiegel auch im Zuge einer Reperfusion nach myokardialer Ischämie beobachtet werden (Liuzzo et al., 1998), so dass eine Persistenz erhöhter IL-6-Spiegel auch Ausdruck einer Revaskularisation sein kann. Erhöhte IL-6-Spiegel konnten auch bei anderen schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie Neoplasmen und im Rahmen der Traumatologie ermittelt werden

(Papanicolaou et al., 1998), so dass nicht ausschließlich kardiale respektive parodontale Erkrankungen kausal für erhöhte IL-6-Serumlevel verantwortlich sein könnten.

5.4.4 Diskussion genetischer Parameter

Im Zuge des stationären Aufenthalts wiesen 15 Patienten ein kardiales Ereignis auf (1,7 %). Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft dieser kleinen Kohorte betraf dies signifikant häufiger Patienten die Träger des C-Allels waren (14 vs. 1). Darüber hinaus zeigte sich der positive, signifikante Einfluss einer poststationär durchgeführten parodontalen Therapie auf die Rate an möglichen Ereignissen innerhalb des Follow-Up-Zeitraums. Bei weiterer Differenzierung wiesen Patienten, die heterozygot oder homozygot ein C-Allel tragen, eine signifikant verringerte Rate an aufgetretenen Ereignissen (14,3 vs. 36,0 %) als auch an kardiovaskulären Folgeereignissen (1,6 vs. 8,8 %; Tab. 23) auf. Kein signifikanter Einfluss zeigte sich indes bei Trägern des G-Allels für alle aufgetretenen Ereignisse sowie für kardiovaskuläre Ereignisse. Der positive Effekt einer parodontalen Therapie auf die systemische Inflammation und Progression einer bestehenden Atherosklerose war innerhalb unserer Studienpopulation insbesondere bei homo- oder heterozygoten Trägern des C-Allels von Bedeutung. Diese Kohorte war im überwiegenden Maße auch von stationären kardialen Ereignissen betroffen. Dies bestätigt die mögliche Theorie einer überschießenden immunologischen Antwort innerhalb dieser Subkohorte, insbesondere im Rahmen einer durch Bakterien und deren Lipopolysacchariden getriggerten Inflammation (s. 6.3.4.).

So konnte bei Probanden, die ein kardiovaskuläres Ereignis im Follow-Up erlitten, ein tendenziell erhöhtes Vorkommen des CC-Genotyps (27,5 % vs. 20,9 %) identifiziert werden, während der GG-Genotyp im Vergleich zur gesamten Studienpopulation verringert war (24,6 % vs. 29,8 %). Hier scheint der GG-Genotyp eine protektive Wirkung zu besitzen, wenn gleich die Unterschiede nicht signifikant waren (Abb. 29). Bei weiterer Spezifizierung des Ereignisses wurde bei Patienten mit CC-Genotyp ein überwiegender Anteil an schweren (MI; N= 8) bis fatalen Ereignissen (kardialer Tod; N=10) beobachtet, während der GG-Genotyp sowie der GC-Genotyp einen größeren Anteil an klinisch leichteren kardiovaskulären Ereignissen aufwiesen (Schlaganfall/TIA; GG, N=3 und GC, N=13, $p= 0,021$). Während in der gesamten Studienpopulation 20,9 % dem CC-Genotypen angehörten, waren unter den Patienten, welche im Rahmen des Follow-Ups einen MI oder einen kardialen Tod erlitten, signifikant mehr Träger des CC-Genotyps (34,6 %, $p = 0,021$).

Darüber hinaus offenbarten sich bei Probanden, die Träger des C-Allels sind und den kombinierten Endpunkt aufwiesen, signifikant erhöhte Serumspiegel für IL-6 (GC: 12,2 vs. 7,8 pg/ml; CC: 11,2 vs. 6,4 pg/ml), während der GG-Genotyp im Median nur geringfügig erhöhte IL-6-Serumspiegel zeigte (GG: 8,3 vs. 6,9 pg/ml; Abb. 30). Somit wird eine Analogie zur Rate an neuen kardiovaskulären Ereignissen offenkundig. Während die stationär gemessenen IL-6-Serumspiegel bei Patienten ohne nachfolgendes kardiales Ereignis sich unabhängig vom Genotyp zeigten, führte das C-Allel bei Patienten mit neuen kardiovaskulären Ereignis zu einer signifikant gesteigerten

Expression des IL-6 als Ausdruck einer akuten schwerwiegenden Inflammation. Entsprechende Daten (Jones et al., 2001) konnten bei Patienten mit Aortenaneurysmen gefunden werden, wobei Träger des GG-Genotyps geringere Serumkonzentrationen an IL-6 sowie eine verringerte kardiale Todesrate aufzeigten.

Bei Trägern des C-Allels an Position c.-174, welche im Rahmen des Follow-Ups ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, zeigte sich eine signifikant höhere parodontopathogene Keimbelastung mit *Porphyromonas gingivalis* ($p=0,04$). Der zu den schwarzpigmentierten Bacteroides-Art gehörende Keim *P.g.* zeichnet sich durch eine ausgesprochene Pathogenität aus, die vor allen auf der Expression verschiedener proteolytischer Enzyme (u.a. Kollagenosen, Gingipaine) beruht, welche zur Aktivierung von MMPs und zum Abbau von Kollagen führen. Über direkte Aktivierung der Osteoklasten mittels ihrer LPS und Stimulation der Freisetzung verschiedener Zytokine (IL-1 β , TNF- α , IL-6) sowie deren selektive Deaktivierung fördern diese gramnegativen Stäbchen die Knochendestruktion und rasche Progression einer Parodontitis (Lamont et al., 1998). Darüber hinaus können die Gingipaine, die einen Großteil der proteolytischen Aktivität bedingen, verschiedene Interleukine spalten. Dabei beschrieben Banbula et al. (1999) die Spaltung von IL-6 und Oleksy et al. (2002) konnten die selektive Inaktivierung von IL-6-Rezeptoren durch Gingipaine zeigen. Dies kann einerseits den in unserer Kohorte bestehenden signifikant verringerten Serumspiegel von IL-6 bei stark erhöhten Keimkonzentrationen von *P.g.* (Mittelwert: 13,9 vs. 16,2 mmol/l, Median: 6,6 vs. 8,2 mmol/l) bedingen, andererseits auch den fehlenden signifikanten Einfluss erhöhter IL-6-Serumspiegel auf die Rate an kardiovaskulären Ereignissen (s. 6.4.3.) erklären.

Unter multivariabler Adjustierung ließ sich für Patienten mit C-Allel ein erhöhtes Risiko für das Eintreten des kombinierten Endpunktes feststellen, welcher innerhalb des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums jedoch nicht signifikant war.

6 Zusammenfassung

Sowohl koronare Herzerkrankungen als auch parodontale Erkrankungen weisen in den letzten Jahrzehnten eine hohe Prävalenz auf. Durch das bessere Verständnis ihrer Pathophysiologie als chronisch-entzündliche Erkrankungen sind mögliche Zusammenhänge hinsichtlich gemeinsamer Risikofaktoren von wesentlichem Interesse. Eine zentrale Bedeutung innerhalb inflammatorischer Prozesse übernimmt das IL-6, dessen Transkriptionsrate womöglich durch den c.-174 G/C (rs1800795) bzw. c.-565 G/A (rs1800797) Polymorphismus modifiziert wird. Studienziel war es, unter Beachtung dieser Polymorphismen, die potentiell prospektive Bedeutung der Parodontitis und ihrer Risikofaktoren auf die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit KHK nachzuweisen.

Bei nahezu allen in die Studie eingeschlossenen Probanden wurde eine Parodontitis (97,9 %) diagnostiziert, wovon lediglich 13,8 % anamnestische Kenntnis darüber besaßen (Abb. 13). Neben einer allgemein erhöhten Parodontitis-Prävalenz konnte insbesondere ein Überwiegen der schweren Parodontitis (47,9 %) innerhalb unserer Population im Vergleich zur IV. DMS (21,9 %) festgestellt werden. Dabei bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Parodontitis und der individuellen Mundhygiene. Sowohl Patienten mit moderateren Parodontitiden als auch Frauen wiesen eine signifikant bessere orale Hygiene auf (Tab. 11, 12), was ggf. den geringen Frauenanteil bei schweren parodontalen Fällen (Abb. 12) als auch in der gesamten Kohorte mitbegründet (26% ♀, 74% ♂). Bei der mikrobiologischen Analyse überwogen mit zunehmendem Schweregrad der Parodontitis die für den parodontalen Breakdown verantwortlichen Keime *P.g.* und *T.d.* (Tab. 13). Hinsichtlich atherosklerotischen Vorerkrankungen (TIA/Schlaganfall, MI, KHK) konnte keine signifikante Assoziation zur Anzahl der nachgewiesenen Bakterien oder zur Bakterienart identifiziert werden, wenngleich die Anzahl der Patienten mit anamnestisch bekannter KHK bzw. MI mit dem Schweregrad der Parodontitis signifikant anstieg (Tab. 14). Mit zunehmender Generalisierung und Schwere der Parodontitis wurden zudem signifikant erhöhte Werte von CRP und IL-6 gemessen (Abb. 15) Möglicherweise stellen profunde parodontale Entzündungen einen wesentlichen Trigger der Sekretion von systemischen Entzündungsmediatoren dar, die somit auch eine Progression der Inflammation in atherosklerotischen Plaques bedingen können.

Bezüglich der untersuchten SNPs (rs1800795, rs1800797) ließ sich ein Kopplungsungleichgewicht feststellen, was die ausschließliche Auswertung des IL-6 c.-174 G>C Polymorphismus ermöglichte. Dabei waren Träger des C-Allels respektive CC-Genotyps häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen, wenngleich sich kein signifikanter Unterschied darstellen ließ ($p=0,098$, Abb. 17). Darüber hinaus wurden bei Probanden mit einem C-Allel signifikant mehr Markerkeime, vor allem *P.g.* und *T.f.*, nachgewiesen (Abb. 18). Ein signifikanter Einfluss des Polymorphismus auf die gemessenen IL-6- und CRP-Serumspiegel ließ sich jedoch nicht verifizieren (Abb. 19). Bei der multivariablen Analyse hinsichtlich der Schwere der Parodontitis waren eine mangelhafte orale Hygiene (IDB OR: 3,6) das männliche Geschlecht (OR: 1,71) und Diabetes mellitus (OR: 1,71) die wesentlichen

Risikofaktoren. Kein signifikanter Einfluss ließ sich indes nach Adjustierung für den IL-6-SNP feststellen (Tab. 20). Womöglich kommt es im chronischen Verlauf einer schweren Inflammation aufgrund gegenregulatorischer Maßnahmen und der verminderten Ansprechrate der Leukozyten zu einer Limitation der Transkription von IL-6 mit Nivellierung des Serumspiegels. Erst im Zuge eines akuten inflammatorischen Prozesses (LPS) führt die inverse Regulation bei Vorliegen des C-Allels zu einer erhöhten Expression, während das G-Allel einen protektiven Effekt ausübt.

Innerhalb des einjährigen Follow-Ups waren 69 Patienten von einem neuen kardiovaskulären Ereignis betroffen (Abb. 21). Signifikant häufiger trat dies bei Patienten mit bekannter kardialer Vorerkrankung auf (MI HR: 1,87; TIA/Stroke HR: 2,86; Tab. 22). Des Weiteren waren Probanden, die ein neues kardiovaskuläres Ereignis erlitten tendenziell häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen (Abb. 22), wobei Patienten mit mehr als 10 fehlenden Zähnen eine signifikant erhöhte Rate an derartigen Ereignissen (82 %) aufwiesen. Analog zu den Baseline Daten, stellte die individuelle Mundhygiene auch einen zentralen Faktor für das Auftreten des kombinierten Endpunkts dar. So konnte bei Probanden die interdentale Hilfsmittel verwendeten sowie einen Plaquebefall < 30% aufwiesen, eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden, welcher sich im multivariablen Vergleich für einen PI > 1 (HR: 1,83) und bei der Verwendung von Zahnseide/IDB (HR: 0,27, Tab. 24) bestätigen ließ (Abb. 23-25). Zudem konnten bei Probanden mit kardiovaskulären Folgeereignis signifikant erhöhte Serumspiegel für IL-6 und CRP festgestellt werden, wobei nach multivariabler Adjustierung ein signifikant erhöhtes Risiko ausschließlich für ein über dem Normwert gemessenen CRP-Spiegel festgestellt werden konnte (HR: 2,46). Tendenzuell erhöhte IL-6-Serumspiegel wiesen insbesondere die Träger des C-Allels auf, die zudem nicht signifikant häufiger vom kombinierten Endpunkt betroffen waren. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikant erhöhte Keimbelastung mit *P.g.* ($p=0,004$), der sich durch eine ausgesprochene Pathogenität und die Fähigkeit, IL-6 selektiv zu spalten und damit zu inaktivieren, auszeichnet.

So kann aus vorliegender Arbeit geschlussfolgert werden, dass die wesentlichen Risikofaktoren für das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses vor allem eine positive kardiale Anamnese (MI, Schlaganfall/TIA) sowie eine mangelhafte individuelle Mundhygiene waren, welche sich im zunehmendem Schweregrad der vorliegenden Parodontitis widerspiegelte. Diese parodontale und kardiovaskuläre Entzündung fand zudem Ausdruck in signifikant erhöhten CRP- sowie tendenziell erhöhten IL-6-Serumspiegeln, die als weitere Prädiktoren eines erneuten Ereignisses betrachtet werden sollten. Dabei führt der IL-6-Polymorphismus c.-174 G>C bei homo- oder heterozygoten Vorliegen eines C-Allels zu einer tendenziell verstärkten proinflammatorischen Reaktion, die sowohl Ausdruck in der erhöhten Rate an schweren Parodontitiden als auch an kardiovaskulären Ereignissen findet, während das G-Allel einen protektiven, selbstregulierenden Mechanismus aufzeigte. Ziel ist es im weiteren Verlauf den möglicherweise signifikanten Einfluss des Polymorphismus bei Betrachtung der 3- und 5-Jahresüberlebensraten zu bestätigen.

7 Literaturverzeichnis

- 1000 Genomes (2015) A Deep Catalog of Human Genetic Variation. <http://browser.1000genomes.org/index.html>.
- Abdellatif HM, Burt BA (1987) An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *J Dent Res* 66:13-8.
- Adriankaja OM, Barros SP, Moss K, Panagakos FS, DeVizio W, Beck J, Offenbacher S (2009) Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 80:307-316.
- Ainamo J, Bay I (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25:229-235.
- Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO et al. (2007) Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 40: 1037-44.
- Albandar JM, Buischi YA, Oliveira LB, Axelsson P (1995) Lack of effect of oral hygiene training on periodontal disease progression over 3 years in adolescents. *J Periodontol* 66: 255-260.
- Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A (1999) Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 70:13-29.
- Amano A (2010): Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontology* 2000 54:9-14.
- Anitschkow N (1914) Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. *Beitr. path. Anat.* 59:306.
- Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6.
- Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U (2007): Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 37:925-32.
- Astrøm AN (2004): Stability of oral health-related behaviour in a Norwegian cohort between the ages of 15 and 23 years. *Community Dent Oral Epidemiol* 32:354-62.
- Axelsson P, Nyström B, Lindhe J (2004): The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 31:749-57.
- Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M, Volk HD, Reinke P (2006): Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, IL-6, and interferon-gamma gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 77:1978-83.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R (2007) The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J.* 154:830-7.
- Banbula A, Bugno M, Kuster A, Heinrich PC, Travis J, Potempa J (1999) Rapid and efficient inactivation of IL-6 by lysine and arginine specific proteinases (gingipains) from *Porphyromonas gingivalis*. *Biochem Biophys Res Commun* 261:598-602.
- Bataille R, Klein B (1992) C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 35:982-4.
- Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 67:1123-1137.
- Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R (1998) Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease. *Ann Periodontol* 3:127-141.

- Beltrami R, Confalonieri L (2016) Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Interleukin-6 Gene and Periodontal Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Oral Maxillofac Pathol.* 7:667-672.
- Bertea PC, Staehelin K, Dratva J, Zemp Stutz E (2007) Female Gender is associated with dental care and dental hygiene, but not with complete dentition in the Swiss adult population. *J Public Health* 15:361-367.
- Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M (2009) Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 59:197-209.
- Bonzel T, Hamm CW: *Leitfaden Herzkatheter*. Steinkopff Verlag, Heidelberg, 2009, S.38.
- Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, Tomasz M, Parkar M, D'Aito F, Tonetti M (2005) Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* 84:1149-53.
- Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B (2003) Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24:2099-107.
- Van Buuren F, Horstkorte D (2006) 21. Herzbericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Clin Res Cardiol* 95:383-7.
- Cebr - Centre for Economics and Business Research (2014) The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies. AstraZeneca.
- Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE (2014) Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 64:57-80.
- Chamberlain JC, Galton DJ (1990) Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Br Med Bull* 46:917-40.
- Chen LL, Wu YM, Yan J, Sun WL, Sun YZ, Ojcius D (2005) Association between coinfection of *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Treponema denticola* and periodontal tissue destruction in chronic periodontitis. *Chin Med J* 118:915-921.
- Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM (2003) Long-term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 74:577-80.
- Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, Huse K, Frenzel H, Stoll M, Lu T, Nikolaus S, Yang SK, Krawczak M, Kim WH, Schreiber S (2003) Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet* 11:6-16.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA (1997) A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* 10: 742-780.
- D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004) Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokine are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine* 28:29-34.
- Deinzer R, Micheelis W, Granrath N, Hoffmann T (2008) Knowledge of the German population on periodontal disease – Results of a representative survey. *IDZ-Information* 1.
- De Oliveira C, Watt R, Hamer M (2010) Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ.* 27: 349:c2451.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr., Papapanou PN, Sacco RL (2003) Relationship between periodontal disease, tooth loss and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (Invest). *Stroke* 34:2120-5.
- Dhadse P, Gattani D, Mishra R (2010) The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol* 14:148-154.
- Dombrowa S: Teil 1: Parodontitis und Periimplantitis – rechtzeitig erkennen und erfolgreich therapieren. ZMK Ausgabe 1-2. Spitta Verlag, Balingen, 2012.

- Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 107:347-52.
- Eick S, Straube A, Guentsch A, Pfister W, Jentsch H (2011) Comparison of real-time polymerase chain reaction and DNA-strip technology in microbiological evaluation of periodontitis treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 69:12-20.
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 102:1369-1376.
- Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Bokyo V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A (2006) Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Ann J Cardiol* 98:14-8.
- Fukai K, Takaesu Y, Maki Y (1999) Gender differences in oral health behavior and general health habits in an adult population. *Bull Tokyo Dent Coll* 40:187-93.
- Gao JW, Zhang AQ, Pan W, Yue CL, Zeng L, Gu W, Jiang J (2015) Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 10:e0118843.
- Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH (2002) Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 73:73-8.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ (1997) Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 14:112-43.
- Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D, Ruidavets JB, Cambien F, Tiret L (2001) Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde: J Mol Med* 79:300-305.
- Girndt J: Herz- und Kreislaufkrankheiten durch Arteriosklerose. Ursachen, Erscheinungsformen und Behandlungsmöglichkeiten. *Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart*, 1994, S. 13-20,104-109.
- Göbwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40-79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 56:650-655.
- Goldstein JL, Brown MS (1977) the Low-Density Lipoprotein Pathway and Its Relation to Atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 46:897-930.
- Grossi SG, Genco RJ (1998) periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 3:51-61.
- Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS (2006) Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol.* 21:269-82.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ (2000) Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71:1554-1560.
- Haynes WG, Stanford C (2003) Periodontal Disease and atherosclerosis: From Dental to Arterial Plaque. *Artioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23:1309-11
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265:621-36.
- Holla LI, Fassmann A, Stejskalová A, Znojil V, Vaněk J, Vacha J (2004) Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 75:30-6
- Holmlund A, Holm G, Lind L (2010) Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7674 subjects followed for 12 years. *J Periodontol* 81:870-6.

- Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, Ree van JW, Knottnerus JA (1998) Risk factors and cardiovascular disease associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Scan J Prim Health Care* 16:177-182.
- Hughes RA (1994) Focus infection revisited. *Br J Rheumatol* 33:370-377.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA (2000) Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 20:1406-1410.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA (2002) Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study: *J Dent Res* 81:186-191.
- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ (2001) the interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 22:2243-52.
- Hunter W (1900) Oral Sepsis as a Cause of Disease. *Br Med J* 2:215-6.
- Jones KG, Brull DJ, Brown LC (2001) Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 8: 2260-5.
- Joshiyura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willet WC (1996) Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 75:1631-6.
- Kebschull M, Demmer RT, Grün B, Guarnieri P, Pavlidis P, Papapanou PN (2014) Gingival tissue transcriptomes identify distinct periodontitis phenotypes. *J Dent Res* 93:459-68.
- Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA (2004) Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol* 75:1046-53.
- Kiger RD, Nylund K, Feller RP (1991) A comparison of proximal plaque removal using floss and interdental brushes. *J Clin Periodontol* 18:681-4.
- Kishimoto T (1989) The biology of interleukin-6. *Blood* 74:1-10.
- Kishpaugh KK, Ford MH, Castle CG, Reading JC (1981) Myocardial infarction: a five-year follow-up of patients. *West J Med* 134:1-6.
- Klein H, Palmer CE, Knutson JW (1938) Studies on dental caries. I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Rep* 53:751-65
- Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H, Herder C (2006) Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 26:2745-51.
- König J, Holtfreter B, Kocher T (2010) Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services – position paper 1. *Euro J Dent Educ.* 14, 4-24.
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung: KZBV Jahrbuch 2015. Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung. KZBV, Köln, 2015, S.102.
- Lai CL, Ji YR, Liu XH, Xing JP, Zhao J (2011) Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J* 124:2452-6.
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM (1998) A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodontal Res* 33:387-99.
- Lamont RJ, Jenkinson HF (1998) Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 62:1244-1263.
- Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D (2015) Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging* 10:175-82.
- Leng WD, Zeng XT, Kwong JS, Hua XP (2015) Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated metaanalysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 201:469-72.

- Li P, He L, Sha YQ, Luan QX (2013) periodontal status of patients with post-acute myocardial infarction. *Beijing Da Xue Xue Bao* 45:22-6.
- Liang Y, Hou Y, Niu H, Lu M, Xue L (2015) Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and carotid plaques with coronary artery disease in elderly patients. *Exp Ther Med* 10:275-278.
- Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420:868-74.
- Libra M, Signorelli SS, Bevelacqua Y, Navolanic OM, Bevelacqua V, Polesel K, Talamini R, Stivala F, Mazzarion MC, Malaponte G (2006) Analysis of G(-174)C IL-6 polymorphism and plasma concentrations of inflammatory markers in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *J Clin Pathol* 59:211-215.
- Lindhe J, Hamp SE, Löe H (1975): Plaque induced periodontal disease in Beagle dogs: A 4-year clinical, roentgenographical and histological study. *J Periodont Res* 10:243-255.
- Listgarten MA (1987) Nature of periodontal diseases: Pathogenic mechanisms. *J Periodont Res* 22:172-178.
- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli Am Altamura S, Ciliberto G, Rebuzzi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A (1998) Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 98:2370-6.
- Lobstein J (1833) *Traité d'Anatomie Pathologique II*. Paris: Levrault.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB (1965) Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol* 36:177-187.
- 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.
- Löwel H, Mesinger C, Heier M, Hormann A, von Scheidt W (2006) Myocardial infarction and coronary mortality in Southern Germany. *Dtsch Ärztebl* 103:A-616.
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U (2000) Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 71:1528-34.
- Loos BG, John RP, Laine ML (2005) Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodont* 32:159-79.
- Marshall-Day CD, Stephens RG, Quigley LR Jr. (1955) Periodontal disease: prevalence and incidence. *J Periodont* 26:185-203.
- Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M (2000) Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 79:756-60.
- Mealey BL, Oates TW (2006) Diabetes mellitus and periodontal disease. *J Periodontol* 77:1289-303.
- Micheelis W, Hoffmann T, Holtfreter B, Kocher T, Schroeder E (2008) Epidemiological estimation of the burden of periodontal disease in Germany – attempt of a conclusion. *DZZ* 7:464-472.
- Miller K, Eke PI, Schoua-Glusberg A (2007) Cognitive evaluation of self-report questions for surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78:1455-62.
- Müller-Steinhardt M, Ebel B, Härtel C (2007) The impact of interleukin-6 promoter -597/-572/-174 genotype on interleukin-6 production after lipopolysaccharide stimulation. *Clin Exp Immunol* 147:339-45.
- Nauck M, Winkelmann B, Hoffmann M, Böhm B, Wieland H, März W (2002) The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction. *J Mol Med* 80:507-513.
- Ndouma MM, Hinze L, Robra BP (1999) Mundgesundheits von Frauen. Ein klinischer und epidemiologischer Problemaufriss. *IDZ-Information* 5:2-15.

- Nibali L, D'Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, Humphries SE, Brett PM (2009) Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* 45:50-4.
- Nibali L, Donos N, Farrell S, Ready D, Pratten J, Tu JK, D'Aiuto F (2010) Association between interleukin-6 -174 polymorphism and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in chronic periodontitis. *J Periodontol* 81:1814-9.
- Niu W, Liu Y, Qi Y, Wu Z, Zhu D, Jin W (2012) Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int J Cardiol* 157:243-52.
- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Jambon JJ, De Nardin E (2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 72:1221-7.
- Offenbacher S (1996) Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1:821-878.
- Okada H, Murakami S (1998) Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 9:248-266.
- Oleksy A, Banbula A, Bugno M, Travis J, Potempa J (2002) Proteolysis of interleukin-6 receptor (IL-6R) by *Porphyromonas gingivalis* cysteine proteinases (gingipains) inhibits interleukin-6-mediated cell activation. *Microb Pathog* 32:173-181.
- Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL (1990) Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 21:129-33.
- Pässler HW (1909) Über die Beziehung einiger septischer Krankheitszustände zu chronischen Infektionen der Mundhöhle. *Verh Kongr Inn Med* 26:321.
- Page RC (1991) The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* 3:230-42.
- Page RC, Kornman K (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 14:9-11.
- Page RC, Eke PI (2007) Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78:387-99.
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP (1998) The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 15:127-37.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS (2009) Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 119:3078-84.
- Pinger S: *Repetitorium Kardiologie. Für Klinik und Praxis und für Facharztprüfung*. 3. Aufl. Dt. Ärzte-Verl. Köln, 2010, S.40.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55:21-31.
- Ramfjord SP, Emslie RD, Greene JC (1968) Epidemiological studies of periodontal diseases. *Am J Public Health* 58:1713-1722.
- Raunio T, Nixdorf M, Knuutila M, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T (2007) The extent of periodontal disease and the IL-6-174 genotype as determinants of serum IL-6 level. *J Clin Periodontol* 34:1025-30.
- Regitz-Zagrosek V (2006) Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 5:425-438.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy Rp, Hennekens CH (1997) Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-9.

- Riese J, Denzel C, Mehler C, Zowe M, Hohenberger W, Haupt W (2000) The diminished postoperative capacity of blood leukocytes to produce IL-6 is associated with high concentrations of IL-6 in the circulation. *Cytokine* 12:531-4.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD (2012) Disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2-e220.
- Rosenow EC (1919) Studies on elective localization. Focal infection with special reference to oral sepsis. *J Dent Res* 1:205-249.
- Rosenson RS, Koenig W (2002) High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 17:325-31.
- Ross R (1999) Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 138:419-20.
- Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellström B, Lindahl B, Norhammar A, Mygren A, Näsman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B (2016) Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation* 133:576-83.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD (1997) Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis; *Periodontol* 14:173-201.
- Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC (2005) Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:27-32.
- Scapoli L, Girardi A, Palmieri A, Martinelli M, Cura F, Lauritano D, Pezzetti F, Carinci F (2015) Interleukin-6 gene polymorphism modulates the risk of periodontal diseases. *J Biol Regul Homeost Agents* 29:111-6.
- Scheller J, Rose-John S (2006) Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 195:173-183.
- Schettler G, Greten H: *Innere Medizin: Verstehen – Lernen – Anwenden*. Thieme, Stuttgart, 2005.
- Shao MY, Huang P, Cheng R, Hu T (2009) Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B Dec*; 10:920-7.
- Silness J, Løe H (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 22:121-135.
- Slot DE, Dörfer CE, Van der Weijden GA (2008) The efficacy of interdental brushes on plaque and parameters of periodontal inflammation: a systemic review. *Int J Dent Hyg* 6:253-264.
- Slots J (1977) Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scand J Dent Res* 85:247-254.
- 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 Jr. (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25:134-144.
- Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, Rothebacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W (2006) Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (Corodont) study. *Arch Intern Med* 13:554-9.
- Syrjänen J (1990) Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 17:497-500.
- Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, Deng X, Xia M, Qiu J, Ling W (2013) Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm* 2013:726178.

- Takigawa M, Takashiba S, Takahashi K, Arai H, Kurihara H, Murayama Y (1994) Prostaglandin E2 inhibits interleukin-6 release but not its transcription in human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. *J Periodontol* 65: 1122-7.
- Terry CF, Loukaci V, Green FR (2000) Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 16:18138-44.
- Tervonen T, Raunio T, Knuutila M, Karttunen R (2007) Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 34:377-83.
- Thornton-Evans G, Eke P, Wei L, Palmer A, Moeti R, Hutchins S, Borrell LN (2013): Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Periodontitis among adults aged ≥ 30 years – United States, 2009-2010. *MMWR Surveill Summ* 3:129-35.
- Tischendorf JJ, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Gressner AM, Trautwein C, Wasmuth HE, Lammert F (2007) The interleukin-6 (IL6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL6. *Int J Immunogen* 34:413-8.
- Tonetti MS, Gerber L, Lang NP (1994) Vascular adhesion molecules and initial development of inflammation in clinical healthy human keratinized mucosa around teeth and osseointegrated implants. *J Periodont Res* 29:386-392.
- 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 Perio.* 32: 210-3.
- Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, De Brito Jr. RB, De Souza AP, Line SR (2003) Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol* 30:438-42.
- Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, de Moura-Costa LF, Vale VC, Galdino-Neto M, Alves Dos Santos H, de Carvalho Filho PC, Stocker A, Bendicho MT, Xavier MT, de Moraes Marcílio Cerqueira E, Meyer R.(2013) Porphyromonas gingivalis HmuY-induced production of interleukin-6 and IL-6 polymorphism in chronic periodontitis. *J Periodontol* 84:650-5.
- Ulich TR, Yin S, Guo K, Remick D, Del Castillo J (1991) Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol* 138:1097-1101.
- Verma S, Szmitko PE, Ridker PM (2005) C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:29-36.
- Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, Ricart W, Vendrell J, Richart C, Tataranni PA, Wolford JK (2003) The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet* 112:409-13.
- Wilcox RG, Hughes J, Roland J (1979) Verification of smoking history in patients after infarction using urinary nicotine and cotinine measurements. *BR Med J* 2:1026-8.
- Williams NB, Burkett LW (1951) Focal infection – a review. *Philadelphia Med* 46:1509.
- WHO (2004) The Global Burden of Disease: 2004 Update: www.who.int S. 11.
- Wohlfahrt JC, Wu T, Hodges JS, Hinrichs JE, Michalowicz BS (2006) No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 77:426-36.
- Yang Y, Zhang F, Skrip L, Lei H, Wang Y, Hu D, Ding R (2013) IL-6 gene polymorphisms and CAD risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 40:2589-98.

8 Thesen

1. Kardiovaskuläre und parodontale Erkrankungen stellen chronisch-inflammatorische Krankheitsbilder multifaktorieller Genese dar, dessen kausaler Zusammenhang trotz hoher Koinzidenz, vergleichbarer entzündlicher Pathomechanismen und einer Vielzahl an gemeinsamen Risikofaktoren nicht als gesichert gelten kann.
2. Wesentliche Bestandteile der im Rahmen einer KHK oder Parodontitis stattfindenden Wirtsabwehr stellen die proinflammatorischen Entzündungsmediatoren IL-6 und CRP dar. Genetische Polymorphismen in der Promotorregion von IL-6 an Position c.-174 G/C (rs1800795) sowie c. -565G/A (rs1800797) können dabei über die Modulation der Transkriptionsrate, Einfluss auf die den Krankheitsverlauf prägende individuelle immunologische Reaktion nehmen.
3. Ziel dieser Studie war es erstmalig bei Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung die Assoziation zu parodontalen Erkrankungen, gemeinsamen Risikofaktoren unter Berücksichtigung des IL-6 Polymorphismus, und deren Auswirkung auf die Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen zu untersuchen.
4. 942 Patienten mit einer mindestens 50 %igen Stenose einer dominanten Herzkranzarterie bei einer einjährigen Loss-to-follow-up-Rate von 0,1 % wurden untersucht. Die Koprävalenz der Parodontitis war mit 97,9 % (n = 922) signifikant höher als in vergleichbaren Studien, wobei der überwiegende Anteil der Probanden eine moderate oder schwere Parodontitis aufwies.
5. Von einer schweren Parodontitis waren im Zuge der multivariaten Analyse signifikant häufiger Männer, Probanden mit mangelhafter oraler Hygiene sowie Diabetes mellitus und im univariaten Vergleich Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (KHK, MI) betroffen. Mit zunehmenden Parodontitis Schweregrad wurden zudem, unabhängig vom IL-6 Polymorphismus, signifikant höhere IL-6 und CRP Serumspiegel gemessen.
6. Ein bestehendes Kopplungsungleichgewicht der SNPs (rs1800795, 1800797) ermöglichte die weitere Auswertung ausschließlich anhand des IL-c.174 G/C Polymorphismus. Dabei waren Probanden mit einem C-Allel respektive dem GC/CC Genotyp im univariaten Vergleich tendenziell häufiger von einer schweren Parodontitis betroffen ($p > 0,05$) bei signifikant erhöhter parodontopathogener Keimbelastung ($p = 0,041$), vor allem des roten Komplexes (*P.g.*, *T.f.*).
7. Innerhalb des einjährigen Follow-Ups trat bei 69 (7,3 %) Probanden ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis (TIA/Schlaganfall, MI, kardialer Tod) auf. Signifikant häufiger betraf dies im multivariaten Vergleich Patienten, welche anamnestisch bereits eine kardiale Vorerkrankung angaben. Darüber hinaus wies diese Patientenkohorte eine signifikant erhöhte Anzahl an Zahnverlusten (14 vs. 10), sowie tendenziell erhöhte Werte der parodontalen Parameter ST und CAL auf (univariat).

8. Eine verringerte Inzidenz neuer kardiovaskulärer Ereignisse war mit der Verwendung von interdentalen Hilfsmitteln, einem Plaqueindex < 1 als Ausdruck einer effizienten Mundhygiene, sowie einem CRP Serumspiegel im Normbereich signifikant assoziiert ($p < 0,05$, multivariat).
9. Keine signifikante Assoziation zur Rate an kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich für den IL-6 Polymorphismus, jedoch waren Träger des C-Allels respektive GC/CC Genotyps tendenziell häufiger von einem erneuten Ereignis betroffen, bei erhöhten IL-6 Serumspiegeln ($p > 0,05$, univariat). Möglicherweise führt das C-Allel an Position c.-174 insbesondere in akuten Entzündungsprozessen aufgrund einer verstärkten Ansprechbarkeit gegenüber LPS sowie ineffektiverer Gegenregulationsmechanismen zu einer gesteigerten proinflammatorischen Reaktion, während das G-Allel einen protektiven Effekt ausübt.
10. Bei wesentlicher Koprävalenz von Parodontitis und KHK, stellt somit die individuelle Mundhygiene, neben anamnestisch bekannten koronaren Erkrankungen, den wesentlichsten Einflussfaktor für das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses dar.
11. Unter Berücksichtigung der Prophylaxe und Rehabilitation einer KHK ist die regelmäßige Mundhygienekontrolle und -instruktion sowie parodontale Therapie von grundsätzlicher Bedeutung und sollte nach individueller Risikobestimmung erfolgen. Insbesondere bei Vorliegen einer schweren Parodontitis, kann über die Identifizierung des IL-6 Polymorphismus ein engmaschigeres Recall für Patienten mit dem proinflammatorischen IL-6 c.-174 C-Allel sinnvoll sein, wobei die 3-Jahres Überlebensraten den signifikanten Einfluss des IL-6 c.-174 CC Genotyps auf die Rate an neuen kardiovaskulären Ereignissen bestätigten.

Anhang

Wissenschaftliche Preise

3. Platz Young Scientists in Dentistry 2012: Beschow V, Reichert S, Schulz S: Polymorphismen im IL-6 Gen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. 08. Oktober 2012, Leipzig
1. Bestpreis Posterdemonstration DG PARO-Jahrestagung 2017: Beschow V, Reichert S, Schulz S, Schlitt A: IL-6 c.-174 G/C-Polymorphismus und Oralhygiene als kardiale Risikofaktoren. 22.-23.09.2017, Dresden

Publikationen dieser Arbeit

Reichert S, Schlitt A, Beschow V, Lutz A, Lischewski S, Seifert T, Dudakliewa T, Gawe R, Werdan K, Hofmann B, Schaller HG: Use of floss/interdental brushes is associated with lower risk for new cardiovascular events among patients with coronary heart disease. J Periodontol Res 2015 50:180-8.

Posterpräsentation

Beschow V, Reichert S, Schulz S, Schlitt A, Seifert T, Lutze A, Werdan K, Schaller HG: Polymorphismen im IL-6 Gen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Dentsply Förderpreis, 09. und 10. November 2012, Frankfurt

Tabellarischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Volker Beschow
Geburtsdatum:	19.05.1986
Geburtsort:	Halle (Saale)
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Burghard Beschow Dr. Heidrun Beschow, geb. Hesse
E-mail:	volker.beschow@uk-halle.de

Schulbildung:

08/1992-06/1996	Grundschule Oppin, Landsberg
08/1996-06/2005	Georg-Cantor-Gymnasium Halle (Saale)
06/2005	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

07/2005-03/2006	Caritas Sozialstation, Halle (Saale)
-----------------	--------------------------------------

Hochschulbildung:

10/2006-11/2011	Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2011	Staatsexamen Zahnmedizin
12/2011	Approbation als Zahnarzt
seit 04/2012	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Universitätspoliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt entnommenen Daten sind unter Angabe der Quelle aufgelistet.

Halle (Saale), den 25.10.2016

Volker Beschow

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form bisher an keiner in- und/oder ausländischen medizinischen Fakultät eingereicht wurde.

Halle (Saale), den 25.10.2016

Volker Beschow

Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn apl. Prof. Dr. med. dent. Stefan Reichert für die Überlassung des Themas, sowie die fortwährende konstruktive Unterstützung und wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich meinen Dank Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Schulz für die intensive Betreuung bei der Durchführung aller molekulargenetischen Arbeiten und deren fachliche Aufarbeitung aussprechen.

Frau Dr. Karolin Brandt danke ich für die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und besonders meiner Freundin Karolin für die andauernde positive Motivation und Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen der Promotion beitrugen.