

Diplomarbeit

Einfluss parodontaler Erkrankungen auf das vaskuläre System

Eine Literaturübersicht zur Etablierung von Behandlungsempfehlungen

eingereicht von

Olena Schiantarelli

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Zahnerhaltung, Parodontologie und

Zahnersatzkunde

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

unter der Anleitung von

Univ.-ZÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿmed.dent. Marlene Lindner, BSc

Priv.-Doz. Dr. Gernot Wimmer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.02.2024

Olena Schiantarelli eh.

Vorwort

Seit vielen Jahren wurde diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen den entzündlichen Prozessen der Mundhöhle und allgemeinen Erkrankungen besteht. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Parodontitis einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten darstellt. Ein besseres Verständnis für die Zusammenhänge beider Krankheiten könnte dazu beitragen, neue Empfehlungen für kardiovaskuläre Risikogruppen zu entwickeln. Zu diesem Zweck wurde eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Ärztegruppen angeregt.

Die vorliegende systematische Literaturrecherche dient zur Evaluierung bisheriger Forschungsergebnisse zum Thema Parodontitis und vaskulären Erkrankungen. Geklärt werden soll, ob ein Zusammenhang zwischen der Präsenz bzw. dem Erkrankungsausmaß einer Parodontitis und dem Bestehen bzw. der Aktivität vaskulärer Erkrankungen besteht. Ziel der Arbeit ist es, basierend auf aktuellen Forschungsergebnissen, neue Behandlungsempfehlungen für PatientInnen mit Parodontitis und zeitgleichem Auftreten von vaskulären Erkrankungen zu etablieren, ggf. bestehende Empfehlungen zu adaptieren.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Gernot Wimmer für das interessante Thema dieser Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Univ.-ZÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿmed.dent. Marlene Lindner, BSc für die umfassende wissenschaftliche Betreuung, die hilfreiche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge während der gesamten Dauer dieser Arbeit.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Familie für das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die fortwährende seelische und moralische Unterstützung.

Ein spezieller Dank geht auch an meine Freundin Doris und meinen Sohn Ivan für die unschätzbare Hilfe beim Redigieren des Textes.

Danke!

Zusammenfassung

In dieser Diplomarbeit wird einleitend ein Gesamtüberblick über parodontale Erkrankungen beziehungsweise Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen geboten.

Den Hauptteil der Arbeit bildet eine systematische Analyse und Bewertung aktueller wissenschaftlicher Arbeiten in der verfügbaren Literatur zum Thema „Einfluss parodontaler Erkrankungen auf das vaskuläre System“.

Mit Hilfe der Datenbanken PubMed, Web of Science, EMBASE und Cochrane Library wurde eine computerbasierte Literaturrecherche von 2012 bis 2023 durchgeführt.

22 Studien versuchen den Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen zu identifizieren und zu erläutern. Diese werden miteinander verglichen und die Zusammenhänge im Anschluss diskutiert.

Die vorliegenden Erkenntnisse sprechen stark für einen Zusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Beider Pathogenesen, sowohl Parodontitis als auch kardiovaskulärer Erkrankungen, liegen mehrere gemeinsame systematische Entzündungsmechanismen zu Grunde. Eine parodontale Infektion kann die Bildung und das Fortschreiten atheromatöser Plaque einerseits direkt, durch Bakteriämie und bakterielle Invasion entfernter Stellen, andererseits indirekt, durch erhöhte Spiegel systemischer Entzündungsmediatoren, Lipiden sowie hämostatischer und thrombotischer Faktoren, beeinflussen.

Mehrere Studien zeigen weiters den Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten. Die Therapie der Parodontitis senkt nachweislich den Spiegel von Entzündungsmediatoren im Blut, verbessert das Lipidprofil und beeinflusst viele weitere Surrogatmarker der kardiovaskulären Erkrankung positiv. Bisläng konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass eine angemessene Parodontaltherapie das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Parodontitis verringern kann. Weitere Studien mit ausreichender Stichprobengröße und langer Nachbeobachtungszeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Komplikationsfaktoren und Komorbiditäten sind erforderlich, um die genaue Rolle der Parodontitis in der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankung zu bestimmen.

Abstract

This thesis starts with an overview of periodontal diseases respectively periodontitis and cardiovascular diseases.

The aim of the main part of the thesis is to systematically analyze and evaluate current scientific studies in the available literature on the influence of periodontitis on the vascular system.

A computer-based literature research was performed using the PubMed, Web of Science, EMBASE and Cochrane Library databases from 2012 to 2023.

Twenty-two studies attempted to identify and explain the relationship between periodontal disease and cardiovascular disease. These are compared with each other, and the correlations will be discussed.

The available evidence strongly suggests a link between periodontal disease and cardiovascular disease. The pathogenesis of periodontal diseases and cardiovascular diseases has several systemic inflammatory mechanisms in common. Periodontal infection influences the formation and progression of atheromatous plaque directly, through bacteremia and bacterial invasion of distant sites, and indirectly, through increased levels of systemic inflammatory mediators, lipids, hemostatic and thrombotic factors. Several studies also confirm the link between the two diseases. Therapy of periodontitis lowers the level of inflammatory mediators in blood serum. Furthermore, it improves the lipid profile and causes positive changes in other surrogate indicators of cardiovascular disease.

However, it has not yet been demonstrated that appropriate periodontal therapy can reduce the risk of cardiovascular disease or the incidence of cardiovascular disease in patients with periodontitis. Further studies with larger sample size and longer follow-up, taking into account complicating factors and comorbidities, are needed to determine the exact role of periodontitis in the pathogenesis of cardiovascular disease.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis.....	ix
Glossar und Abkürzungen.....	x

1 EINLEITUNG 1

1.1 Parodontale Erkrankungen	1
1.1.1 Klassifikation parodontaler Erkrankungen	1
1.1.2 Staging und Grading	2
1.2 Parodontitis	2
1.2.1 Definition	2
1.2.2 Prävalenz	3
1.2.3 Ätiologie der Parodontitis-Interaktion zwischen Biofilm und Wirt	3
1.2.4 Risikofaktoren als Ursache für die Entwicklung einer parodontalen Erkrankung	5
1.2.5 Pathogenese: Entzündungsreaktion	7
1.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen	9
1.3.1 Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems	9
1.3.2 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen	9
1.3.3 Ätiologie der kardiovaskulären Erkrankungen	10
1.3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	10
1.3.5 Pathogenese der Atherosklerose und Folgeerkrankungen	12
1.4 Hypothetische Zusammenhänge	
zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen	15
1.4.1 Die Rolle von Bakterien im Zusammenspiel Parodontitis und CVD	15

2 MATERIAL UND METHODEN 17

2.1 Forschungsfrage, Auswahl der Datenbanken und Suchstrategie	17
2.2 Datenerhebung und Analyse	18
2.3 Auswahlkriterien für die Artikel	18
2.4 Extraktion der Daten	18
3 ERGEBNISSE	19
3.1 Suche und Auswahl der Literatur	19
3.2 Inkludierte Artikel	23
4 DISKUSSION	47
4.1 Parodontitis und koronare Herzkrankheit	47
4.2 Parodontitis und endotheliale Dysfunktion	48
4.3 Parodontitis und periphere arterielle Verschlusskrankheit	49
4.4 Parodontitis und Atherosklerose	50
4.5 Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen	51
4.6 Andere Assoziationen zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	51
5 CONCLUSIO	53
6 LITERATURVERZEICHNIS	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der Parodontitis – Interaktion zwischen Zahnplaque und Wirt (Farbatlanten der Zahnmedizin 1: Parodontologie. 3. Auflage, Thieme 2012)

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Gewicht und KHK (Keil & Spelsberg et al., Epidemiologie der Atheroskleroserisikofaktoren, In: Schwand et al., Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Stuttgart: Schattauer, 2001, S.624- 644)

Abbildung 3: Arteriosklerotischer Prozess in den Herzgefäßen (Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie, 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, S.117)

Abbildung 4: Die Entstehung der Arteriosklerose (Böcker W, Denk H, Heinz PU: Pathologie, 2., überarbeitete Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2001; 467)

Abbildung 5: Schema der Literatursuche

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der inkludierten Artikel

Tabelle 2: Auflistung der ausgewählten Artikel nach Studienziel, Untersuchung und Ergebnissen

Glossar und Abkürzungen

AAP	American Academy of Periodontology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ACVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
Alx	Augmentationsindex
API	Approximalraum-Plaque-Index
AUC	Area under the ROC curve
ADP	Adenosindiphosphat
Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
ABI	Knöchel-Brachial-Index
BOP	Bleeding on probing, Blutung auf Sondierung
BL	Baseline
BMI	Body mass index
CVI	Zerebrovaskulärer Insult
CVD	Cardiovascular Disease, Kardiovaskuläre Erkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CAC	Koronararterien-Kalzium
CT	Computertomographie
CP	Chronische Parodontitis
CI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CAM-1	Intracellular adhesion molecule-1
CAL	Clinical attachment loss, klinischer Attachmentverlust
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Endotheliale Dysfunktion
EFP	European Federation of Periodontology
FU	Flow up

18F-FDG	18F-Fluordesoxyglucose
FMD	Flow-mediated dilatation
GR	Gingivarezession
GI	Gingival-Index
HCHS	Hamburg City Health Study
HU	Hounsfield-Einheiten
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HDL	High-Density Lipoprotein
HsCRP	high sensitive C-reaktives Protein
IL-1	Interleukin 1
IL-8	Interleukin 8
IFN	Interferon
IMT	Intima-media-thickness, Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KG, CG	Control group, Kontrollgruppe
LDA	Lineare Diskriminanzanalyse
LEfSe	Linear effect size
Lp-PLA2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2
LLLT	Low-Level-Lasertherapie
LPS	Lipopolysaccharid
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDL	Low Density Lipoprotein
MMP	Matrixmetallproteinase
MFI	Mean fluorescent intensity
NCPT	Nicht-chirurgische Parotherapie
NO	Stickstoffmonoxid

RRsys	Peripherer systolischer Blutdruck
RNA	Ribonukleinsäure
RHI	Reaktiver Hyperämie-Index
ROC	Receiver operating characteristic curve
ROI	Region of interest
OPG	Orthopantomogramm
OTU	Operationale taxonomische Unit
OHI-S	Simplified Oral Hygiene Index, vereinfachter oraler Hygieneindex
PGE2	Prostaglandin E2
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAOD	Peripheral arterial occlusive disease
PDGF	Platelet derived growth factor
PAF	Platelet adhesion factor
PI	Plaque Index
PD	Periodontal disease
PDD	probing pocket depth
PISA	Periodontal Inflamed Surface Area
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
PPao	Zentraler Pulsdruck
PT	Parodontaltherapie
PET	Positronenemissionstomographie
PCR	Polymerase chain reaction
Pg	Porphyromonas gingivalis
QPCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion
SNP	single nucleotide polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus

ST	Sondierungstiefe
SD	Standard deviation, Standardabweichung
S-PLA2	Sekretorische Phospholipase A2
SRP	Scaling and root planing
Ss	Streptococcus sanguis
Sm	Streptococcus mutans
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
SE	Standard error, Standardfehler
TNF	Tumornekrosefaktor
TBR	Target to background ratio
TIMP	Tissue-Inhibitor von Metalloproteinasen
TG	Triglyceride
Tf	Tannerella forsythia
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TC	Total cholesterol, Gesamtcholesterin
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VP	Visible plaque
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol
WBC	White blood cell count
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zAVK	Zerebral-arterielle Verschlusskrankheit

1 Einleitung

1.1 Parodontale Erkrankungen

Unter dem Begriff „Parodontale Erkrankungen“ werden Gingivitis, die Entzündung des Zahnfleisches, und Parodontitis, die Entzündung des Zahnhalteapparates zusammengefasst.

Der Zahnhalteapparat, das Parodont („para“ = um herum; „odus“ = der Zahn) ist ein funktionelles System, welches die Zähne im Kiefer verankert. Es ist aus den vier Elementen Gingiva, Wurzelzement, Alveolarknochen und Desmodont aufgebaut (Wolf et al., 2012).

1.1.1 Klassifikation parodontaler Erkrankungen

Es bestand immer Bedarf, ein Klassifikationsschema zu entwickeln, welches ätiologische Faktoren, Risikofaktoren, das Ausmaß der Erkrankung bei Diagnosestellung sowie die Progression der Erkrankung berücksichtigt. In einer EFP/AAP Konsensuskonferenz (2017) vom “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions” wurde ein neues Klassifikationsschema für parodontale Erkrankungen und periimplantäre Zustände entwickelt, welches alle relevanten krankheitsspezifischen Faktoren mitberücksichtigt. Dieser Report zeigt deutliche Änderungen zu der Klassifikation von 1999 (Caton et al., 2018). Die Einteilung in Gingivitis, gingivale Zustände und eine parodontale Erkrankung sind deutlich erleichtert und die Nachteile der vorangegangenen Klassifikation gelöst (Lang et al., 2018; Muracami et al., 2018). Darüber hinaus wird in der neuen Klassifikation die Parodontitis mithilfe eines „Staging und Grading“-Systems eingeteilt. Der wesentliche Vorteil besteht darin, mithilfe des neuen Schemas dem Parodontitis-Patienten/der Parodontitis-Patientin bereits bei Diagnosestellung Auskunft über das Ausmaß der Erkrankung, die zu erwartende Progression, der Komplexität der Behandlung und letztlich die Höhe der Behandlungskosten einschätzend mitteilen zu können.

1.1.2 Staging und Grading

Das ehemalige Klassifikationsschema der Parodontitis aus dem Jahr 1999 (AAP) wurde 2017 in der EFP/AAP Konsensuskonferenz modifiziert. Die Erkrankung Parodontitis, ehemals in die Formen „aggressiv“ und „chronisch“ unterteilt, wird nun ausschließlich als solche bezeichnet. Die Erkrankung wird fortan unter dem Terminus „Parodontitis“ geführt, jedoch weiter auf Basis eines mehrdimensionalen Staging und Grading-Systems detailliert beschrieben.

Staging ist die Einteilung der Parodontitis in Krankheitsstadien. Diese ist vom Schweregrad der Erkrankung sowie von der Komplexität der weiteren Therapie abhängig und nimmt vom niedrigsten Stadium 1 bis zum höchsten Stadium 4 zu.

Grading ist die Einteilung der Erkrankung hinsichtlich der zu erwartenden Progression. Der bereits stattgefundenen parodontalen Knochenverlust (CAL) lässt unter Berücksichtigung des PatientInnen-Alters indirekt Rückschlüsse auf die Krankheitsprogression zu. Weiters werden patientenspezifische Risikofaktoren wie Nikotinkonsum und Diabetes berücksichtigt. Das Grading der Parodontitis erfolgt in drei Stufen: Grad A, Grad B und Grad C (Tonetti et al., 2018).

1.2 Parodontitis

1.2.1 Definition

Die Parodontitis ist eine mikrobiell bedingte, wirtsvermittelte Entzündung des Zahnhalteapparats, die zu einem Verlust von parodontalem Attachment führt. Dieser klinische Attachmentverlust (CAL) wird durch eine zirkumferentielle Beurteilung aller Zähne mithilfe einer standardisierten Parodontalsonde bezugnehmend auf die Schmelz-Zement-Grenze festgestellt (Tonetti 2018).

Die Erkrankung der Parodontitis ist von gesundheitspolitischem Interesse. Bedingt durch ihre hohe Prävalenz ist sie für einen erheblichen Anteil der Zahnlosigkeit und der Kieferfunktionsstörungen verantwortlich. Parodontitisbedingter, vorzeitiger Zahnverlust senkt infolge des Verlustes der Kaufunktion und der Ästhetik die Lebensqualität der PatientInnen drastisch. Steigende lebenslange zahnmedizinische Behandlungskosten stellen für viele eine permanente finanzielle Belastung dar. Somit ist Parodontitis eine Quelle sozialer Ungleichheit. Zuletzt hat sie als chronisch-inflammatorische Erkrankung mögliche negative Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit (Beuhni 2010).

1.2.2 Prävalenz

Untersuchungen im Auftrag der WHO zeigen, dass etwa 80% der Bevölkerung in Europa und Nordamerika von einer der parodontalen Erkrankungen betroffen sind. Zwei Drittel davon benötigen eine suffiziente parodontale Behandlung.

Laut DMS 5 leidet jeder zweite jüngere Erwachsene, 52% der 35-44 Jährigen, an einer Erkrankung der Gingiva oder des Parodontiums. In dieser Altersspate sind 43,4% an einer moderaten Parodontitis erkrankt, rund jeder Zehnte hat eine schwere Parodontitis.

Jeder zweite jüngere Senior, 65% der 56-74 Jährigen, sind von einer der parodontalen Erkrankungen betroffen. Fast jeder Zweite in dieser Altersgruppe weist eine moderate, jeder Fünfte eine schwere Parodontitis auf (Reiner 2016).

1.2.3 Ätiologie der Parodontitis-Interaktion zwischen Biofilm und Wirt

Der primäre ätiologische Faktor bei der Entstehung der Parodontitis sind pathogene Mikroorganismen des subgingival vorhandenen Biofilms.

Die am häufigsten diagnostizierten parodontalen Erkrankungen sind mit Biofilm assoziierte, chronisch entzündliche Veränderungen der Gingiva und des Parodonts. Es gilt zu beachten, dass nicht jede Gingivitis per se zur Entwicklung einer Parodontitis führt.

Gingivitis ist oberflächliche Entzündung des Zahnfleisches. Nach professioneller Zahnreinigung und bei Etablierung guter Mundhygienefähigkeiten ist Gingivitis reversibel (Buchmann, 2011). Die Parodontitis kann sich aus einer Gingivitis entwickeln. Die Entzündung des Zahnhalteapparates ist nur beschränkt reversibel. So wie bei jeder mikrobiellen Infektion, sind die entscheidenden Kriterien einerseits die Zunahme pathogener Bakterien, ihre toxische Kapazität und die Fähigkeit zur Gewebsinvasion, sowie andererseits, die individuell unterschiedliche Wirtsantwort auf die Infektion (Page RC et.al., 2000). Parodontale und gingivale Gesundheit ist dann möglich, wenn wenig Biofilm einer möglichst diversen oralen mikrobiellen Flora vorhanden ist und die Abwehrmechanismen des Wirts nicht geschwächt sind. Eine physiologische mikrobielle Flora ist gekennzeichnet durch ein diverses Mikrobiom, in welchem grampositive, aerobe oder fakultativ anaerobe Keime überwiegend vorherrschen. Kommt es zum parodontitisbedingten Abbau des Zahnhalteapparats, entstehen parodontale Taschen (Papapanou PN et. al., 2018). Anaerobe, parodontopathogene Keime können diese anaeroben Nischen besiedeln. Infolgedessen kommt es zu einem Shift im oralen Mikrobiom in Richtung eines Mikrobioms mit geringerer Diversität. Gramnegative, anaerobe, in erster Linie proteolytische Keime dominieren die Zusammensetzung der Mundhöhlenflora.

Entzündungsbedingt kommt es zur Aktivierung der unspezifischen und spezifischen Immunantwort die – vor allem bei langfristigem Infekt – auch destruktive (zytotoxische) Eigenschaften hat. Bakterielle Antigene, Enzyme, Toxine und Signalstoffe stimulieren Makrophagen und T-Zellen. Mikrobielle Enzyme, Arachidonsäure-Metaboliten, Sauerstoffradikale und Toxine schädigen parodontale Gewebe jedoch auch auf direktem Wege, ohne die Inflammationsreaktion des Wirtes. Von einer echten Infektion wird nur dann gesprochen, wenn parodontopathogene Mikroorganismen unmittelbar in Gewebszellen und Gewebe eindringen.

Ursächlich für die Entwicklung einer Parodontitis aus einer vorangegangenen Gingivitis ist nicht ausschließlich das Vorhandensein von spezifischen parodontopathogenen Keimen. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, sind weiters patientInnenspezifische Wirtsfaktoren entscheidend (Meyle J et. al., 2015). Es kommt nur dann zur Entwicklung einer Parodontitis, wenn parodontopathogene Keime auf einen empfänglichen Wirt treffen (Slots J. 2017). Unter physiologischen Umständen lassen sich pathologische Keime durch wirtseigene Immunreaktionen in Schach halten. Kommt es jedoch zu einer Veränderung der immunologischen Wirtsausgangslage, kann sich ein parodontopathogenes Milieu etablieren. Dabei können Abwehrreaktionen unproportional, d.h. überschießend oder defekt sein. In den letzten Jahren werden neben der genetisch determinierten Immunreaktion mehrere andere individuelle Risikofaktoren genannt, die für die Entwicklung und sowohl Schweregrad als auch Progression einer Parodontitis verantwortlich sind. (Wolf et. al., 2012)

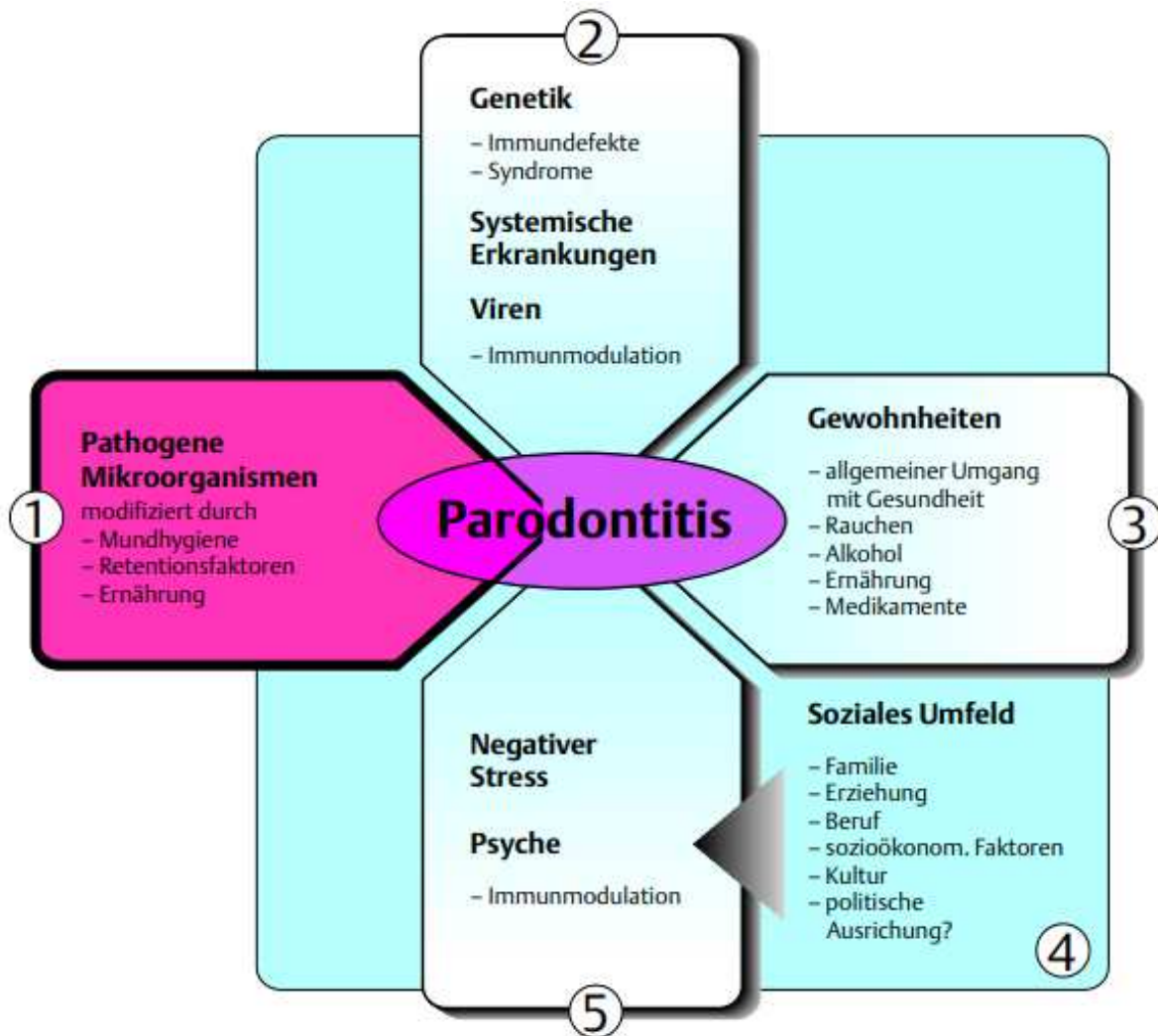


Abbildung 1: Ätiologie der Parodontitis – Interaktion zwischen Zahnplaque und Wirt

1.2.4 Risikofaktoren als Ursache für die Entwicklung einer parodontalen Erkrankung

Rauchen

Parodontale Erkrankungen kommen bei Rauchern wesentlich häufiger vor (Kubota et al., 2011), (Vouros et al., 2009). Pathologische Veränderungen des Parodonts werden durch Nikotinkonsum verstärkt (Zini et al., 2011). Nikotin beeinflusst höchstwahrscheinlich die inflammatorische Antwort des Patienten (Jensen et al., 1991). Studien zeigen bei ehemaligen Rauchern einen geringer ausgeprägten Attachmentverlust als bei aktiven Rauchern. Weiters besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten und dem klinischen Schweregrad der parodontalen Erkrankung (Van Duke et al., 2005).

Mundhygiene und Ernährung

Mangelernährung und Übergewicht führen zu einer ungünstigen Stoffwechselbilanz, wodurch Gefäße und Organe geschädigt werden. Dies wirkt sich ebenfalls ungünstig auf den Zahnhalteapparat aus. Eine insuffiziente Mundhygiene führt zu übermäßiger Biofilmsammlung und in weiterer Folge zur Entstehung von entzündlichen Prozessen (Buchmann R, 2011).

Diabetes mellitus

Diabetes manifestiert sich im parodontale Gewebe und zeigt sich als Gingivitis und/oder Parodontitis. Insbesondere eine ungünstig verlaufende Therapie dieser Erkrankung führt zu einem höheren Risiko für parodontale Erkrankungen. Im Verhältnis dazu führt eine adäquate Therapie des Diabetes zu einem besseren Ansprechen auf die parodontale Therapie und dauerhafter parodontaler Gesundheit (Stegemann CA., 2005), (Campus et al., 2005), (Meng HX., 2007).

Stress

Infolge der Einwirkung von Stress werden Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wird aktiviert. Durch Stimulierung des Hypothalamus mit Stressfaktoren wird das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) und Vasopressin freigesetzt. Folglich wird in der Hypophyse das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) produziert. ACTH gelangt über den Blutfluss zur Nebennierenrinde und stimuliert diese zur Freisetzung von Cortisol. Cortisol bewirkt eine Immunsuppression, welche zur Entstehung von Parodontitis beiträgt (Lautenbacher, 2010). In einer Studie von Wimmer et al. 2002 wurden 63 Patienten ohne parodontale Erkrankungen und 89 Patienten mit parodontalen Erkrankungen auf die Auswirkungen von Stress untersucht. Die Resultate zeigten, dass ungünstige Stressfaktoren ein höheres Risiko für eine Verschlechterung des parodontalen Zustandes darstellen und zu erhöhtem Attachmentverlust führen.

Medikamentöser Einfluss

Bestimmte pharmakologische Präparate haben einen signifikanten Einfluss auf die Speichelproduktion. Zu Speichelreduktion führen Anticholinergika, Antihypertensiva, Narkotika, Antihistaminika und Antimetabolite. Andere Medikamente, die Zucker erhalten und gekaut werden, können den oralen pH-Wert verändern und die Plaquebildung begünstigen (Cohen DW., 2000).

Bakterien als Ursache für die Entwicklung einer Parodontitis

In der Mundhöhle können zurzeit mehr als 500 verschiedene Mikroorganismen identifiziert werden. Im Falle parodontaler und gingivaler Gesundheit stehen sie mit dem Wirtsorganismus im Gleichgewicht. Circa 10-15 davon sind als Markerkeime für Parodontitis identifiziert und definiert. Zu den stark parodontopathogenen Mikroorganismen gehören *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Treponema denticola* (T.d.), *Tannerella forsythensis* (T.f.) und *Prevotella intermedia* (P.i.). Für die destruktive Kapazität der Mikroben sind sowohl die Menge der pathogenen Keime als auch ihre Virulenzfaktoren entscheidend. Dazu zählen vor allem Toxine, insbesondere das Leukotoxin von gewissen Klonen des *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und das spezielle Lipopolysaccharid von *Porphyromonas gingivalis*. *P. gingivalis* und *A. actinomycetemcomitans* können in Wirtszellen eindringen und somit die unspezifische Immunabwehr initiieren. *P. gingivalis* wird bei Kontakt mit Epithelzellen dazu stimuliert, extrazelluläre Proteasen und andere zell- und matrixauflösende Enzyme sowie die die Wirtsimmunität hemmenden „Gingipains“ freizusetzen. Zu beachten ist, dass alle anderen Mundhöhlenbakterien deutlich weniger Virulenzfaktoren produzieren (Rateitschak et al., 2012).

1.2.5 Pathogenese: Entzündungsreaktion

Metaboliten des gingivalen Biofilms aktivieren polymorphkernige Granulozyten (PMN). Bakterielle Proteine, mit Lipopolysaccharid-bindenes Protein (LBP) reagiertes LPS und chemotaktisch aktive Stoffe, wie z.B. Formylpeptide, stimulieren Gefäße und Gewebe sowohl direkt über die Mastzellen als auch indirekt über die Makrophagen. Die Makrophagen sekretieren infolgedessen die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor (TNF) sowie Matrixmetalloproteinasen (MMP) und Prostaglandin E2 (PGE2). Saumzellen des Sulcus produzieren das Chemokin Interleukin-8 (IL-8). Es bildet sich ein chemotaktisch wirksamer Konzentrationsgradient, an welchem sich Abwehrzellen, in erster Linie PMN, bei ihrer Migration aus den Gefäßen zur Plaque hin orientieren. Als Reaktion auf diese Signalstoffe, sowie Histamin und Prostacyclin, dilatieren postkapilläre Venolen und der Blutfluss wird langsamer. Abwehrzellen und Endothelzellen im Blutstrom, in erster Linie PMN, exprimieren Adhäsine, mithilfe derer sie an die Gefäßwand andocken können. Es folgt deren Diapedese ins umliegende Gewebe (Rateitschak et al., 2012) (Cekici A et. al.,2014) (Ford et. al.,200).

Eine Gingivitis führt nur dann zur Parodontitis, wenn parodontopathogene Keime des Biofilms einen kritischen Grenzwert übersteigen und auf eine lokal ungünstige Wirtsabwehr, einen empfänglichen Wirt, treffen. Je tiefer die parodontalen Taschen bzw. anaeroben Nischen, desto höher die Anzahl an gramnegativen, anaeroben Bakterien. Subgingival lokalisierte, parodontopathogene Keime können von der Wirtsabwehr nur mehr unzureichend bekämpft werden. Da sich zwischen vitalem Taschengewebe und Zahnwurzel eine pathogene Flora etabliert hat, ist eine natürliche Regeneration des gesunden Zustands des Parodonts unmöglich, solange dieser Biofilm nicht mechanisch entfernt wurde. Je länger dieser Zustand andauert, desto stärker wird die lokale Wirtsabwehr und die Homöostase des parodontalen Gewebes in Mitleidenschaft gezogen (Costerton, J. et al., 1999).

Wenn sowohl unveränderbare (z. B. genetische) als auch veränderbare (z. B. Rauchen) Risikofaktoren vorhanden sind, steigt der Spiegel an proinflammatorischen Mediatoren im Sinne einer immunologisch überschießenden Wirtsantwort. Die Destruktion des parodontalen Gewebes führt zur apikalen Migration von parodontopathogenen Bakterien. Tiefere Segmente des Parodonts, Alveolarknochen und Desmodont werden zerstört. Die progressiv wachsende Läsion einer floriden Parodontitis führt zum Verlust von zahntragendem Gewebe (Rateitschak et al., 2012).

1.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1.3.1 Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems

Das Herz-Kreislauf-System ist ein Organsystem und besteht aus dem Herzen, dem Arteriensystem, dem venösen System und dem zirkulierenden Blut. Der Blutkreislauf umfasst den Lungenkreislauf und den systemischen Kreislauf. Nach anatomischen und physiologischen Merkmalen lassen sich drei verschiedene Arten von Gefäßen unterscheiden: Arterien, Venen und Kapillaren (Spornitz 2010).

Die anatomische Struktur der arteriellen Gefäßwände besteht aus drei Schichten: Intima, Media und Adventitia. Die Intima ist die innerste Schicht der Blutgefäße. Sie ist aus dem Endothel, subendothelialen Kollagenfasern und einer Elastica Interna, einer elastischen Membran aufgebaut. Die Media ist eine Schicht, die aus spiral und zirkulär angeordneten glatten Muskelzellen besteht. Dazwischen befinden sich Bindegewebsfasern. Die Adventitia ist die äußerste Schicht der Gefäßwand und aus Bindegewebszellen und -fasern aufgebaut. Sie ist darüber hinaus häufig mit Fettzellen durchsetzt. In der Adventitia verlaufen versorgende Gefäße und Nervenfasern (Borysenko et al., 1984).

Neben den großen Arterien sind auch die Arteriolen (kleine Arterien) beschrieben. Sie sind am direkten Übergang zum Kapillargebiet lokalisiert. Die letzten Arteriolen werden als Metaarteriolen bezeichnet (Spornitz 2010) (Borysenko et. al., 1984).

Im Unterschied zu den Arterien weisen die Venen eine deutlich dünnere Wand auf. Ihre Media besteht aus weniger Muskelfasern. Kleinere Venen, die sich am direkten Übergang zum Kapillargebiet befinden, werden als Venolen bezeichnet.

Die kleinsten Blutgefäße sind die Kapillaren. Sie sind hauptsächlich aus dem Endothel und einer Basallamina aufgebaut. Das Endothel kann vollständig geschlossen sein bzw. Lücken aufweisen (Spornitz 2010) (Borysenko et. al., 1984).

1.3.2 Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen

Das Herz-Kreislauf-System kann von vielen Erkrankungen betroffen sein, weltweit zählen diese Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Zu den verbreitetsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören Arteriosklerose, Koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebral-arterielle Verschlusskrankheit (zAVK).

In der Europäischen Union sterben mehr als zwei Millionen Menschen jährlich aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen. Das sind 42% aller Todesursachen. Bei Frauen beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung ca. 45%, bei Männern ca. 38% (Allender et al., 2008).

Obwohl der Anteil der Patienten, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, noch immer ziemlich hoch ist, lässt sich in den letzten 25 Jahren eine leichte Abnahme, vor allem bei Männern, feststellen. Die Gründe dafür sind einerseits eine zunehmende Verbesserung der Primärintervention, z.B. Rauchverbote, und eine zunehmende Sensibilisierung der Bevölkerung (Steffel et al., 2014).

1.3.3 Ätiologie der kardiovaskulären Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben multifaktoriellen Hintergrund, indem die individuellen Risikofaktoren eine zentrale Rolle spielen.

Körperliche Inaktivität, ausgeprägtes Übergewicht, Adipositas, Alkoholkonsum und Rauchen haben einen schädlichen Einfluss auf die Gesundheit und können in weiterer Folge zur Entwicklung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung führen. Sie initiieren arteriosklerotische Prozesse in den Gefäßen, die eine Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels verursachen. Die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen sind in Form von Arterienverfettung und Arterienverkalkung zu sehen. Als klinische Folgen sind Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen zu diagnostizieren. (WHO, 2009)

1.3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Mangelnde körperliche Aktivität

Ein besonderes Phänomen in den modernen Industriestaaten ist die sogenannte Hypodinamie, eine Verringerung des Bewegungsverhaltens. Die Gründe dafür liegen in der veränderten Lebensweise: Im Beruf finden hauptsächlich sitzende Tätigkeiten statt, die Freizeit wird vorwiegend vor dem Fernseher oder Computer verbracht. Auch Jugendliche und junge Erwachsene gehören zu den Risikogruppen für Bewegungsmangel. In einer Studie von Dür et al. (2007) hat nur jedes fünfte Schulkind in Österreich in seiner täglichen Freizeit eine sportliche Aktivität (Dür et al., 2007). Die "Gesundheitsbefragung 2006/2007" der Statistik Austria weist aus, dass nur 54% der befragten Personen (ab 15 Jahren) zumindest an einem Tag in der Woche einer körperlichen Aktivität nachgehen (60% der Männer und 49% der Frauen) (Statistik Austria, 2007). In der Studie von Wen et al. (2011)

ist der Zusammenhang zwischen mangelnder körperlicher Aktivität und dem Herz-Kreislauf-Risiko zu sehen. Bei der Hypodinamie steigt das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben, um 17%. Gegenteilig reduziert sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit schon bei leichter körperlicher Aktivität, beispielsweise bei täglichem Sport im Ausmaß von 15 Minuten um 14% (Wen et al., 2011).

Übergewicht und Adipositas

Für die Bevölkerung sowohl in Industrieländern als auch in Entwicklungsländern stellt Übergewicht und Adipositas ein wachsendes gesundheitliches Problem dar. Infolge des steigenden Konsums von kalorienreichen Produkten und eines hypodynamischen Lebensstils ist mehr als die Hälfte der Menschen in Industrieländern übergewichtig oder adipös (International Association for the Study of Obesity, 2006).

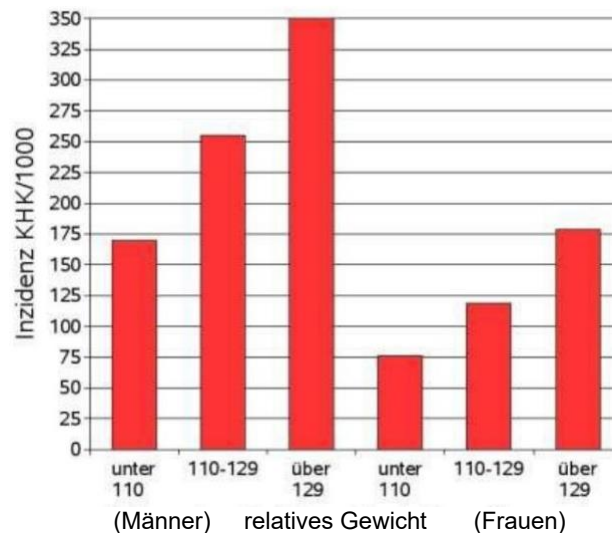


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Gewicht (in Kg) und KHK

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass Adipositas ein entscheidender Faktor für Diabetes Mellitus, Hypertonie und Dyslipoproteinämie ist und das individuelle Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen massiv erhöht. Abbildung 2 beschreibt dieses Verhältnis (McGee, 2005).

Geschlecht

Männer haben aus verschiedenen Gründen mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren als Frauen.

Einerseits gilt es zu beachten, dass bei Männern die Prävalenz von Rauchen höher ist als bei Frauen. Andererseits haben weibliche Östrogene prämenopausal einen deutlichen protektiven Effekt auf die Gefäße. Östrogene beeinflussen die Lipidverteilung maßgeblich. Dementsprechend treten Hirnschlag und Herzinfarkt bei Frauen vor der Menopause relativ selten auf. Letztlich tendieren Männer im Vergleich zu Frauen eher zu einer fett- und cholesterinreichen Ernährung (Steffel et al., 2014).

Rauchen

Der Einfluss des Rauchens auf die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren deutlich manifestiert. Das "Center for Disease Control" (2004) hat festgestellt, dass bei 46% der durch Tabakkonsum verursachten Todesfälle eine kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert war. Im unmittelbaren Vergleich stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen an erster Stelle der durch Rauchen bedingten Krankheiten (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004).

Rauchen verursacht Gefäßspasmen, schädigt direkt das Endothel, setzt Entzündungsmediatoren frei und führt zur Aktivierung des Gerinnungssystems. Das Rauchen von 10 Zigaretten pro Tag erhöht die kardiovaskuläre Sterbewahrscheinlichkeit um 18% bei Männern und um 31% bei Frauen (Steffel et al., 2014).

1.3.5 Pathogenese der Atherosklerose und Folgeerkrankungen

Die Atherosklerose ist eine chronische entzündliche Erkrankung der großen Arterien. Sie betrifft vor allem die Aorta, die Karotiden, die Koronararterien, die Nierenarterien sowie die Gefäße des Beckens und der Beine. Die atherosklerotischen Veränderungen können bei allen Arterien des systemischen Kreislaufs diagnostiziert werden bzw. gelten als generalisierte Erkrankung (Assmann et al., 1982), (Steffel et al., 2014).

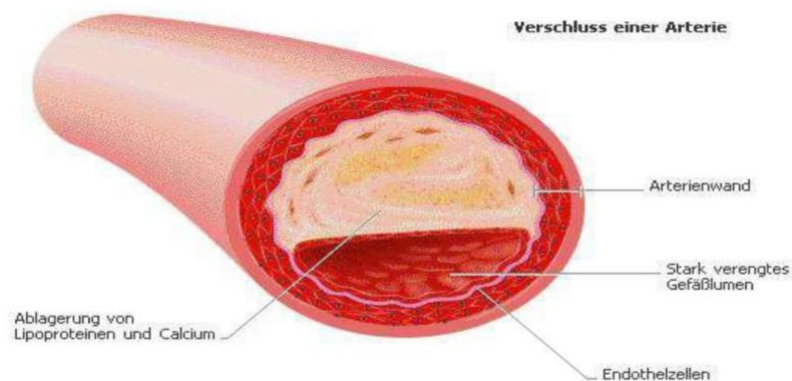


Abbildung 3: Arteriosklerotischer Prozess in den Herzgefäßen

Abbildung 3 zeigt die Verengung des Gefäßlumens infolge der Wandverdickung. Abhängig von der Lokalisation werden verschiedene klinische Bilder beschrieben. Atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien führen zur koronaren Herzkrankheit (KHK). Als dessen Folge können pektanginöse Symptome bzw. Herzinfarkt auftreten. In den Cerebralarterien verursacht Atherosklerose eine zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, welche zu einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem zerebrovaskulären Insult (CVI) führen kann. Atherosklerotische Veränderungen in den Arterien des Beckens oder der Beingefäße führt zur Entwicklung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) (Assmann et al.,1982).

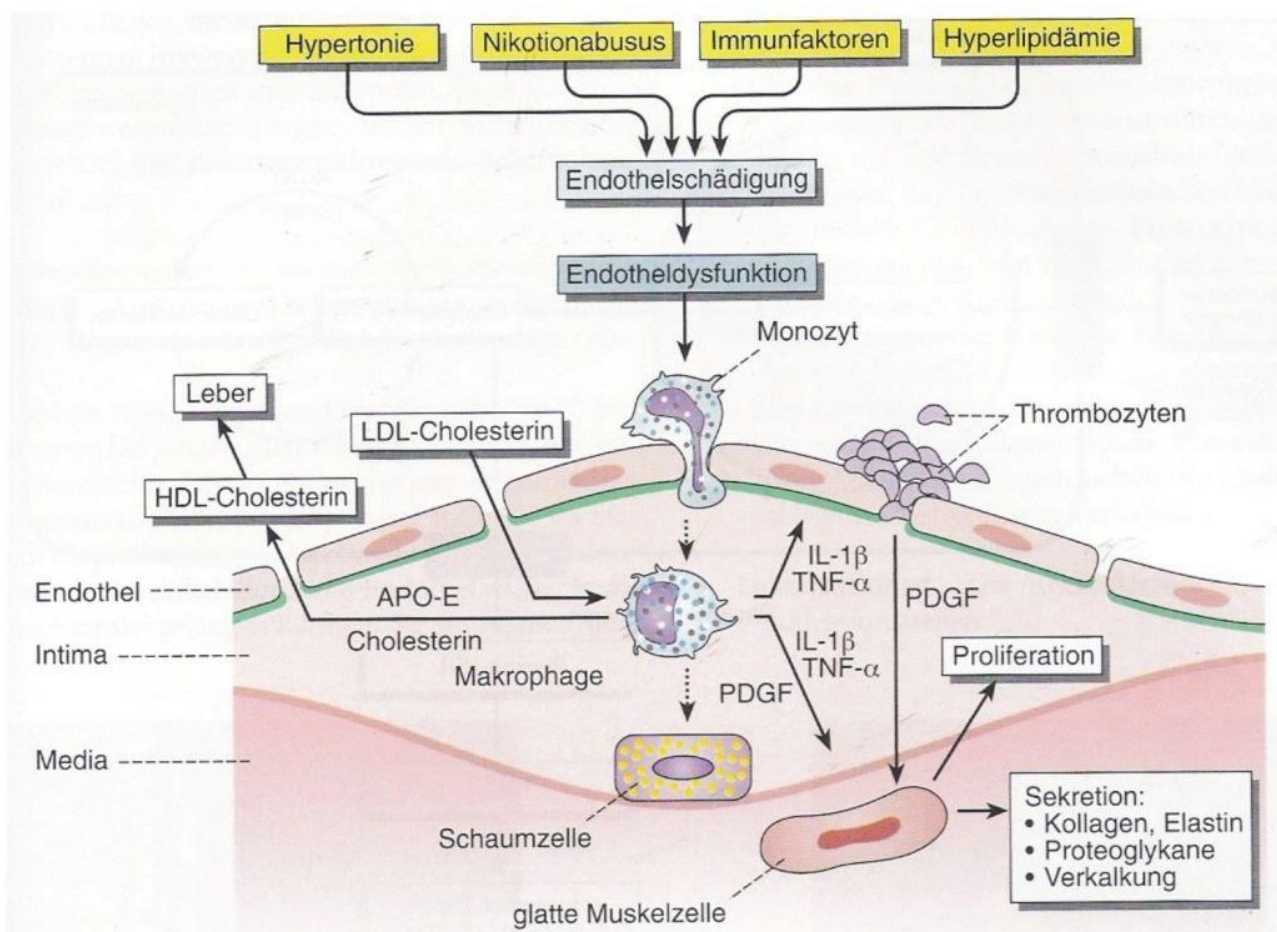


Abbildung 4: Die Entstehung der Arteriosklerose

In der Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen werden vier Phasen beschrieben.

In der ersten Phase ist die endotheliale Dysfunktion als Voraussetzung für die Entwicklung der Atherosklerose verantwortlich. Endothelzellen bedecken die Innenseite der Gefäße. Sie gewährleisten die Interaktion der Gefäßwand mit zirkulierenden Lymphozyten, Thrombozyten, Makrophagen und Granulozyten. Endothelzellen regulieren den Gefäßtonus und

die Gefäßstruktur durch Beeinflussung der subendothelial gelegenen Gefäßmuskelzellen. Die Reduktion der endothelialen Vasodilatation und Veränderungen des Gefäßtonus sind beides Folgen einer reduzierten Bildung und Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) sowie der Inaktivierung von NO durch das Superoxidanion. Die Dominanz von freien Radikalen verursacht darüber hinaus eine erhöhte Oxidation von Low Density Lipoprotein (LDL). Diese wird von den LDL-Rezeptoren der Leber nicht mehr erkannt, akkumuliert deswegen im Plasma und wird in die Gefäßwand aufgenommen. (Steinberg ,1987) (Steffel et al.,2014)

In der zweiten Phase bildet sich durch die Aufnahme von oxidiertem LDL eine größere Menge von freien Sauerstoffradikalen wie z.B. Superoxidanion (O_2^-). Die verminderte NO-Produktion, NO-Zerstörung sowie mehrere andere Faktoren aktivieren zahlreiche intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen, die wiederum Transkriptionsfaktoren, vor allem nuclear factor kappa-B (NF- κ B), vermehrt aktivieren. Infolgedessen verursacht die Hochregulierung der Produktion von Adhäsionsmolekülen (z.B. Selektinen) und der eigentlichen Andock-Proteine ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) die Einwanderung von Monozyten in die Intima, welche zur Phagozytose von Lipiden und Cholesterinen führt und in weiterer Folge zur Entstehung von Schaumzellen. (Steinberg ,1987) (Steffel et al.,2014)

In der dritten Phase setzen Schaumzellen unterschiedliche Wachstumsfaktoren frei, vor allem den platelet derived growth factor (PDGF) und den platelet adhesion factor (PAF). Beide wirken chemotaktisch auf glatte Gefäßmuskelzellen. Es kommt zur Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die (Neo-)Intima und zu weiterer Gefäßmuskelzellproliferation. Eine Verdickung der Gefäßwand und eine kompensatorische Verbreiterung der Gefäße (kompensatorisches Remodeling) ist während der Entwicklung einer stabilen Atherosklerose bereits makroskopisch zu erkennen. Weiters kommt es zur Einengung der Gefäße (restriktives Remodeling). Diese führt, in Abhängigkeit von der Region, zu Krankheitsbildern wie Angina pectoralis, Claudicatio intermittens etc. (Steinberg,1987) (Steffel et al.,2014)

In der vierten Phase kommt es zur Entwicklung stabiler oder destabilisierter atherosklerotischer Plaque. Die Stabilität einer Plaque wird durch deren absolute Größe, den Grad der Lumeneinengung und ihrer Morphologie und Zusammensetzung festgestellt. Eine stabile Plaque ist durch überwiegend fibröse Anteile und eine robuste fibröse Kappe charakterisiert. Eine destabilisierte Plaque weist einen hohen Gehalt an oxidierten Low Density Lipoproteinen sowie eine dünne fibrotische Ummantelung auf. Diese erhöht das

Risiko von Plaqueerosion und -ruptur, ein morphologisches Korrelat des akuten Koronarsyndroms (Steffel et al.,2014) (Schwandt et al.,1995).

1.4 Hypothetische Zusammenhänge zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen

Zahlreiche Studien der letzten Jahre geben Hinweise auf verschiedene Mechanismen, die am Zusammenspiel zwischen parodontalen Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sein könnten. Dazu gehören chronische Entzündungen und immunologische Prozesse, jedoch sind einige dieser Mechanismen aufgrund komplexer Co-Faktoren umstritten. Es wird vermutet, dass eine maladaptive Entzündungsreaktivität, die teilweise durch Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in Pathway-Genen bestimmt wird, in Form von pleiotropen Genen einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen oralen Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen haben könnte. Beide Erkrankungsformen könnten die Folge ähnlicher Entzündungsprozesse sein (Bezamat et. al.,2020).

Zwei evidenzbasierte Mechanismen belegen den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: zum einen der direkte Mechanismus der Invasion subgingivaler, parodontopathogener Bakterien in vaskuläre Endothelzellen; zum anderen der indirekte Mechanismus über parodontitisbedingte, erhöhte Spiegel inflammatorischer Zytokine, welche zu einer chronischen Entzündungsreaktion führen (Bezamat et. al.,2020).

1.4.1 Die Rolle von Bakterien im Zusammenspiel Parodontitis und CVD

Parodontitis wird durch gramnegative anaerobe Bakterien wie *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Fusobacterium nucleatum* verursacht. Diese Mikroorganismen wurden bei ParodontitispatientInnen ororal in einem komplexen Biofilm nachgewiesen. Studien zeigen, dass die bakterielle Belastung durch diese Spezies in subgingivalen Plaque-Proben mit subklinischen Karotis-Wand-Verdickungen assoziiert sind (Desvarieux et al., 2015).

Einer von mehreren zur Migration von Bakterien beitragenden Faktoren ist, dass die Mundhöhle stark vaskularisiert und das Epithel relativ dünn und fragil ist (Gunaratnam et al., 1992). Durch mechanische, ev. traumatische Belastung des Epithels wie beispielsweise Zähneputzen oder Kauen kann dieses irritiert werden. Dies ermöglicht eine Penetration von Bakterien in die Blutbahn und könnte möglicherweise zu einem latenten oder

offensichtlichen systemisch-bakteriellen Zustand führen (Schenkein et al., 2013; Socransky et al., 1998).

Da die Parodontitis eine entzündliche Erkrankung ist, kann das dilatative Gefäßsystem des Zahnhalteapparats zu einer Bakteriämie beitragen. Es wird angenommen, dass diese transiente Bakteriämie zu einer bakteriellen Invasion von Endothelzellen führt. Weiters sind Bakterien, die in der Mundhöhle vorkommen, häufig an Stellen zu finden, an denen atherosklerotische Läsionen auftreten und können lokal in atherosklerotischen Plaques mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden (Leishmann et al., 2010). Mehrere, auf verschiedenen Hypothesen basierende Mechanismen erklären den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Bildung eines anaeroben Bakterienbiofilms führt zu einem Entzündungsprozess, welcher sich progredient auf tieferliegendes Gewebe ausbreitet. Dieser Entzündungsprozess wird durch Osteoklasten vermittelt, die in erster Linie durch das proinflammatorische Molekül PGE₂ aktiviert werden und in parodontalen Taschen nachweisbar sind. Es kommt zur Zerstörung des parodontalen Stützgewebes und zum Abbau von Alveolarknochen durch Osteoklasten. Die erhöhte Immunzellreaktion zeigt sich in Form von polymorphkernigen Leukozyten (PMN), Makrophagen und Lymphozyten, die in das an die parodontale Tasche angrenzende Bindegewebe infiltrieren. Infolgedessen ist dieses entzündete und infizierte Parodont ein Reservoir für gramnegative Bakterien und deren Endotoxine wie Lipopolysaccharide (LPS). LPS führt über die Aktivierung von B-Lymphozyten zu lokal hohen Spiegeln an proinflammatorischen Zytokinen (Schenkein et al., 2013).

Porphyromonas gingivalis ist der bei ParodontitispatientInnen am häufigsten nachgewiesene Erreger. Dieser gramnegative Keim produziert proteolytische Enzyme wie Gingipains, welche eine Proteolyse des CD14-Moleküls verursachen. Das CD14-Molekül wirkt normalerweise als Leukozytenrezeptor für LPS und unterdrückt damit die Immunantwort auf bakterielle Antigene. Gingipains sichern weiters das Überleben der Bakterien im bakteriellen Biofilm, indem sie Proteine in Peptide und Aminosäuren zerlegen. LPS bindet an Toll-like-Rezeptoren, hauptsächlich 2 und 4, wodurch die Epithelzellen des Wirts über NF- κ B-Aktivierung zur Synthese und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie TNF α , IL-1 β , IFN- γ und PGE₂ stimuliert werden. Erhöhte inflammatorische Biomarker, einschließlich CRP und IL-6, wurden bei Parodontitis-PatientInnen häufig nachgewiesen. Dies ist unabhängig mit einem erhöhten CVD-Risiko in Verbindung stehend (Moore et al., 1994; Hernández-Ríos et al., 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Forschungsfrage, Auswahl der Datenbanken und Suchstrategie

Diese Arbeit bietet eine Literaturübersicht zur Beantwortung folgender Kernfragen der Diplomarbeit:

- Welchen Einfluss haben parodontale Erkrankungen auf Gefäße?
- Welche Pathogenesemodelle liegen dem Zusammenspiel Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen zugrunde?

Um die geeignete Literatur für diese Arbeit zu finden, wurde zu Beginn eine Suchstrategie entwickelt. Mit Hilfe der Schlüsselwörter „periodontitis“ und „periodontal disease“ verbunden mit „atherosclerosis“, „coronary artery disease“ und „vascular disease“ wurde in den medizinischen Datenbanken PubMed, Web of Science, EMBASE und Cochrane Library eine Computer-basierte Literaturrecherche durchgeführt.

Die Studien wurden auf den medizinisch relevanten Zeitraum der vergangenen zehn Jahre eingeschränkt und erstrecken sich über einen Zeitraum von 01.01.2012 bis 01.01.2023.

Folgende Suchstrategie wurde erarbeitet:

(influence OR effect* OR impact*) AND (periodontitis OR periodontal disease*) AND (vascular disease* OR atherosclerosis OR coronary artery disease* OR carotid wall thickness OR peripheral arterial disease* OR peripheral arterial occlusive disease* OR vasculitis OR polyangiitis OR arteritis)

Am 14.08.2023 wurde die erste Suche durchgeführt.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die bestehende, aktuelle Literatur zu diesem Thema zu prüfen, bestehende Behandlungsempfehlungen zu evaluieren und bei Bedarf zu modifizieren.

2.2 Datenerhebung und Analyse

Alle mit der dargestellten Suchstrategie in den medizinischen Datenbanken gefundenen Ergebnisse wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und hinsichtlich deren Haupt- und Nebenzielgrößen sortiert dargestellt.

Alle Artikel der primären Suche wurden durch das Lesen der Abstracts auf ihre Relevanz hin überprüft. Thematisch passende Artikel wurden in den weiteren Auswahlprozess einbezogen. Alle passenden Artikel wurden auf das Vorhandensein von Duplikaten überprüft und ggf. exkludiert. Die Volltexte relevanter Artikel wurden recherchiert und analysiert um die Ergebnisse der Arbeiten nach spezifischen Auswahlkriterien überprüfen und vergleichen zu können. Ungeeignete oder thematisch nicht zum Thema passende Artikel wurden von der Suche ausgeschlossen.

2.3 Auswahlkriterien für die Artikel

Alle Studien, die in die vergleichende Recherche zum Thema „Einfluss parodontaler Erkrankungen auf das vaskuläre System“ aufgenommen wurden, erfüllten die nachfolgenden Einschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Literaturrecherche festgelegt.

Alle publizierten Artikel sollten zwischen 2012 und 2023 veröffentlicht worden sein. Studien, die in anderen Sprachen als Englisch veröffentlicht wurden, wurden ausgeschlossen. Artikel, die nicht zuverlässig erschienen, unzureichende Informationen / zu wenig Informationen hatten, deren Titel oder Abstract nicht zum Thema passend waren, wurden ausgeschlossen. Bestehende Meta-Analysen und systematische Reviews wurden herangezogen, um nach eventuell vorhandenen, zusätzlichen Studien zu suchen.

2.4 Extraktion der Daten

Weiterführende Daten sollten aus den ausgewählten Arbeiten extrahiert werden:

- Allgemeine Studiendetails (Titel, Name des Hauptautors oder der Hauptautorin, Datum der Publikation, Zeitschrift)
- Studienmerkmale (Studienart: randomized controlled trial, cohort study, cross-sectional, case control, preclinical study)
- Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Suche und Auswahl der Literatur

Am Anfang der Suche wurden 3471 Artikel aus den Datenbanken PubMed, Web of Science, EMBASE, und Cochrane Library ausgewählt, deren Titel die erforderlichen Kriterien erfüllt hatten. Im PubMed sind 1299 Ergebnisse erschienen, im Web of Science 1169, im EMBASE 934 und in der Cochrane Library 69. Nach Anwendung folgender Filter (Jahr, Sprache, Art des Artikels) in den oben genannten Datenbanken und der Kontrolle auf Duplikate wurden 3403 Artikel ausgeschlossen. Originalartikel mit freiem Zugang im Internet wurden inkludiert. Systematische Reviews und Meta-Analysen wurden exkludiert. Die Abstracts der restlichen 68 Artikel wurden gelesen. Nach Lektüre der Abstracts wurden weitere 24 Artikel ausgeschlossen. Das Schema der Literaturrecherche ist in Abbildung 5 ersichtlich.

Die Volltexte der übrig gebliebenen 46 Arbeiten wurden gelesen. Die Reviews und andere 24 Artikel wurden exkludiert. 22 Artikel wurden in die Arbeit eingeschlossen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die inkludierten Artikel.

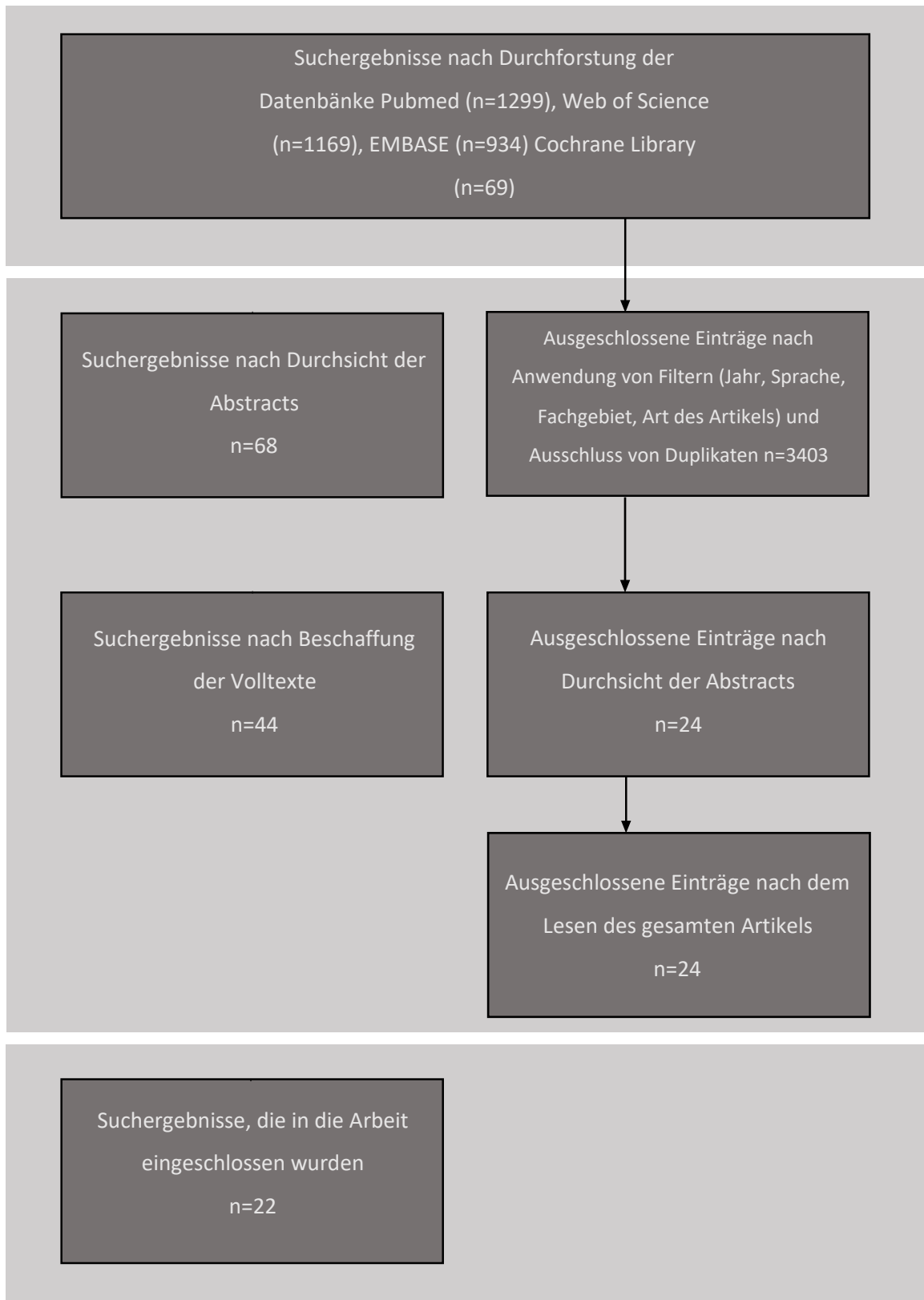


Abbildung 5: Schema der Literatursuche

Inkludierte Artikel				
Nr.	Titel	Autoren	Jahr	Journal
1	Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis – a cross-sectional study	Kumar KR et al.	2014	J Periodontal Res.
2	Chronic periodontitis and cardiovascular disease: a controlled clinical trial	Mariotti G et al.	2013	European Journal of Inflammation
3	Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: a randomized trial.	Hada DS et al.	2015	J Periodontol.
4	Elevated coronary artery calcium scores are associated with tooth loss	Donders HCM et al.	2020	PLos One
5	Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients.	Koppolu P et al.	2013	Pan Afr Med J
6	Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinic-biochemical study.	Chandy S et al.	2017	J Clin Diagn Res
7	Impact of anti-infective periodontal therapy on parameters of vascular health	Jockel-Schneider Y et al.	2018	J Clin Periodontol
8	Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial.	Bokhari SAH et al.	2012	J Clin Periodontol
9	Oral microbiota in patients with atherosclerosis	Frida Fåk et al.	2015	Atherosclerosis
10	Periodontal disease in relation to selected parameters of the cardiovascular system in a group of patients with stable angina pectoris	Włosowicz M et al.	2014	Cent Eur J Immunol.
11	Periodontal microbiota and phospholipases: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST)	Adrien Boillot et al.	2015	Atherosclerosis
12	Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic	Flores MF et al.	2014	J Periodontol.
13	Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: a randomized controlled trial	Seinost G et al.	2020	Atherosclerosis
14	Periodontal treatment elevates carotid wall shear stress in the medium term	Carallo C et al.	2015	Medicine (Baltimore)
15	Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex and nitric oxide	Moura MF et al.	2017	J Periodontol.
16	Prevalence of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm and atherosclerotic plaques of patients undergoing coronary revascularization surgery	Mahedra J et al.	2013	J Indian Soc Periodontol.
17	Reduced platelet hyper-reactivity and platelet-leukocyte aggregation after periodontal therapy	Arvanitidis E et al.	2017	Thromb J.

18	Salivary microbiota associated with peripheral microvascular endothelial dysfunction	Kato-Kogoe N et al.	2023	J Atheroscler Thromb
19	The association between periodontal status, serum lipid levels, lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in chronic periodontitis subjects and health controls	Koshy BS et al.	2017	J Clin Diagn Res.
20	The association of periodontitis and peripheral arterial occlusive disease in a prospective population-based cross-sectional cohort study	Jacobi N et al.	2021	J Clin Med.
21	The Evaluation of the C Reactive Protein Levels in the Context of the Periodontal Pathogens Presence in Cardiovascular Risk Patients	Martu S et al.	2017	Rev. Chim.
22	Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: a randomized clinical trial	Lobo MG et al.	2020	Eur J Intern Med.

Tabelle 1: Übersicht der inkludierten Artikel

3.2 Inkludierte Artikel

Die 22 inkludierten Artikel werden der Reihe nach in der nachfolgenden Tabelle 2 nach dem Studiendesign, dem Studienziel, der untersuchten Erkrankungsform, der Untersuchungsmethoden und deren Ergebnisse angezeigt.

Tabelle 2: Auflistung der ausgewählten Artikel nach Studienziel, Untersuchung und Ergebnissen

Studie 1	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Kumar et al., 2014	Cross-sectional Bestimmung Hochsensibles C- reaktives Protein (HsCRP) und Lipidspiegel bei gesunden Erwachsenen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), mit und ohne Parodontitis	Koronare Herzkrankheit (KHK), Parodontitis Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • 25 KHK-Patienten mit Parodontitis (I) • 25 KHK-Patienten ohne Parodontitis (II) • 25 Parodontitis- Patienten ohne KHK (III) • 25 Kontrollgruppen- Patienten ohne Parodontitis und KHK (IV) 	Parodontitis OPG: alveolärer Knochenverlust an ≥ 30% der Stellen, mindestens 50% des Gebisses, klinischer Attachmentverlust von ≥4 mm und ST-Messung an mindestens 6 Stellen KHK Serumproben: HsCRP, LDL, HDL- TGs	signifikanter Unterschied in der mittleren Sondierungstaschentiefe zwischen Gruppen I und II (p < 0,001), Gruppen I und IV (p < 0,001), Gruppen II und III (p < 0,001), den Gruppen II und IV (p < 0,001) und den Gruppen III und I (p < 0,001). HsCRP war bei Probanden mit Parodontalerkrankung (Gruppe III) (p < 0,001) im Vergleich zu den Kontrollen (Gruppe IV) signifikant erhöht. Die mittleren HsCRP-Werte bei Probanden mit chronischer Parodontitis (Gruppe III) (1,76 1,18 mg/L) oder nur KHK (Gruppe II) (2,09 1,95 mg/L) waren im Vergleich zu den Werten bei gesunden Kontrollen (Gruppe IV) (0,92 0,85 mg/L) erhöht. Verglichen mit den anderen Gruppen wurde bei Probanden mit KHK und chronischer Parodontitis (Gruppe I) ein statistisch signifikanter Anstieg des HsCRP-Spiegels (3,86 0,85 mg/L, p < 0,001) festgestellt.

Studie 2	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Mariotti et al., 2013	Controlled clinical trial Effekte der Parotherapie auf den Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6)	kardiovaskuläre Erkrankung Parodontitis Gruppen: 1. 26 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und parodontalen Erkrankungen (MCV-Perio-Testgruppe) 1.1 Behandelte MCV-Perio- Testgruppe (Patienten, die initiale Parotherapie bekommen haben, n=17) 1.2 Nicht-behandelte Perio- Testgruppe (Patienten, die keine Parotherapie bekommen haben, n=9) 2. 38 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ohne parodontale Erkrankungen (MCV -Kontrollgruppe)	Parodontitis Plaque-Index (PI); Gingival- Index (GI); Blutung bei Sondierung (BOP); Sondierungstiefe (PD); Attachmentsniveau (CAL) BOP und PD wurden an 6 Stellen registriert (mesial, medial und disto-bukkal, mesial, medial und disto- lingual) kardiovaskuläre Erkrankung Hs-CRP (nephelometrisch) IL-6-Spiegel (ELISA)	IL-6 (ng/L): <ul style="list-style-type: none">- MCV-Kontrollgruppe: 1.3±2.3- Nicht behandelte MCV-Perio-Testgruppe: Baseline - 2.5±4.2; Reevaluation - 2.6±4.3;- Behandelte MCV-Perio-Testgruppe Baseline - 2.8±4.4; Reevaluation - 1.7±2.5 Hs-CRP (mg/L): <ul style="list-style-type: none">- MCV Kontrollgruppe: 1.1±1.2;- Nicht behandelte MCV-Perio-Testgruppe: Baseline - 2.2±2.3; Reevaluation - 2.1±2.0- Behandelte MCV-Perio-Testgruppe: Baseline - 2.4±2.2; Reevaluation - 1.4±1.2 Die Serumkonzentrationen von IL-6 und Hs-CRP waren in der Gruppe mit kardiovaskulärer Erkrankung und Parodontalerkrankungen (MCV- Perio-Testgruppe) höher als in der Gruppe mit kardiovaskulären Erkrankungen allein. Nicht- chirurgische Parodontaltherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der Werte der systemischen Entzündungsmarker.

Studie 3	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Hada et al., 2015	Randomized controlled clinical trial Evaluierung der Auswirkungen einer nicht-chirurgischen Parodontaltherapie (NCPT) auf den kardiovaskulären klinischen und biochemischen Status von PatientInnen mit KHK	Koronale Herzkrankheit, Parodontitis Gruppen: E- Experimentalgruppe: 30 Parodontitis-PatientInnen mit KHK, die eine NCPT bekommen haben C - Kontrollgruppe: 25 Parodontitis-PatientInnen mit KHK, die keine NCPT bekommen haben	Parodontitis Die Bewertung des Gingivastatus erfolgte durch GI, Plaque durch PI, gingivale Entzündung durch BOP, die parodontale Entzündung und der Schweregrad der Parodontitis durch PD und CAL. Die Messungen wurden an vier Stellen aller Zähne vorgenommen: 1) mittelbukkal, 2) mesiobukkal, 3) distobukkal und 4) mittellingual. Koronale Herzkrankheit Biochemische kardiovaskuläre Parameter wurden erfasst: hochsensibles CRP (hsCRP) Lipidprofil, bestehend aus Gesamt-Cholesterin (TC), Triglyzeride (TGL), High-Density-Lipoprotein (HDL), LDL und Very Low Density Lipoprotein (VLDL) Leukozytenzahlen, sowie Lymphozyten- und Neutrophilenzahl.	HsCRP (mg/L) Gruppe E: Baseline - 5.10 – 2.00 Nach 1 Monat - 6.21 – 1.92 Nach 3 Monaten - 6.22 – 3.64 Nach 6 Monaten - 6.30 – 7.53 Gruppe C: Baseline -3.62 – 2.31 Nach 1 Monat - 4.31 – 2.43 Nach 3 Monaten - 4.09 – 1.82 Nach 6 Monaten -4.94 – 2.04 VLDL (mg/dL) Gruppe E: Baseline -37.55 – 23.20 Nach 1 Monat - 35.67 – 21.67 Nach 3 Monaten - 33.70 – 19.53 Nach 6 Monaten - 32.39 – 18.43 NCPT senkt signifikant die systemischen Spiegel des Entzündungsmarkers VLDL. Geringe Erhöhungen des HsCRP und der Anzahl der weißen Blutkörperchen wurden in der Gruppe E innerhalb von 6 Monaten des Studienzeitraums beobachtet.

Studie 4	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Donders et al., 2020	Cross-sectional Die Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Koronararterien- Kalzium (CAC)-Scores und Zahnverlust (Anzahl fehlender Zähne) sowie Alveolarknochenverlust (CAL).	Atherosklerotische Koronare Herzkrankheit, Parodontitis eine Gruppe: 212 Patienten	<p>Parodontitis Auswertung am OPG: Anzahl fehlender Zähne und Zahnimplantate, Alveolarknochenverlust, Karies, endodontische Behandlungen, periapikale Radioluzenzen, Knochenverlust um Zahnimplantate (als Zeichen für Periimplantitis), impaktierte Zähne und Zahnzysten</p> <p>Atherosklerotische Koronare Herzkrankheit CAC-Score nach Agatston-Methode (Fläche der verkalkten Atherosklerose, definiert als eine Fläche von mindestens 1 mm² mit einer CT-Dichte >130 Hounsfield- Einheiten [HU], wird mit einem Dichte-Gewichtungsfaktor multipliziert und für den gesamten Koronararterienbaum summiert. (CT-Datensatz mit 2,5 bis 3,0 mm Schichtdicke)</p>	<p>Je nach dem Wert der CAC-Scores wurden alle Patienten in 3 Gruppen (Tertilen) eingeteilt:</p> <p>Gruppe 1 enthielt die Null-CAC-Scores, Gruppe 2 (n = 70, 33%) hatte CAC-Scores im Bereich von 1-125, und Gruppe 3 (n = 72, 34%) hatte CAC-Scores von 126 bis 6141, enthielt aber auch einen Ausreißer mit einem bemerkenswerten CAC-Score von 20000</p> <p>169 (79,1 %) der Patienten in der Studienpopulation waren zahnlos. 152 (89,9 %) dieser zahnlosen Patienten hatten nur natürliche Zähne und 17 (10,1 %) dieser Patienten hatten eine Kombination aus natürlichen Zähnen und Zahnimplantaten. Die Anzahl der fehlenden Zähne pro CAC-Tertil war signifikant (p = 0,03); die durchschnittliche Anzahl der fehlenden Zähne betrug 7,6 (SD 6,6) im niedrigsten CAC-Tertil und 11,0 (SD 7,6) im höchsten CAC-Tertil. Außerdem zeigten die Ergebnisse einen Trend zu mehr Zähnen mit periapikalen Läsionen und einen höheren Prozentsatz an Alveolarknochenverlustes in der Tertilgruppe mit den höchsten CAC-Scores (p=0,06).</p>

Studie 5	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Koppolu et al., 2013	Controlled Clinical trial Untersuchung der Veränderungen von serologischen Entzündungsmarkern (CRP und TNF- α) bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor und nach einer Parodontaltherapie	Kardiovaskuläre Erkrankung – Myokardinfarkt; Parodontitis Gruppen: Gruppe A (Kontrollgruppe) 20 Probanden (15 Männer und 5 Frauen) in der Altersgruppe 45-70 Jahre (Durchschnittsalter 55,80 \pm 6,62), ST \geq 5 mm, bei denen keine parodontale Behandlung durchgeführt wurde Gruppe B (Testgruppe) 20 Probanden (15 Männer und 5 Frauen) in der Altersgruppe 45-70 Jahren (Durchschnittsalter 56,13 \pm 6,86), ST \geq 5mm, bei denen eine parodontale Behandlung (SRP) durchgeführt wurde.	Parodontitis Klinische parodontale Parameter wie Sondierungstaschentiefe (PPD), Mundhygieneindex simplified (OHI-S) wurden erfasst. Für jeden Probanden wurde der Parostatus an vier Stellen pro Zahn (bukkal, distobukkal, mesiobukkal und lingual) gemessen. Kardiovaskuläre Erkrankung Für die Bestimmung von CRP und TNF- α wurden den Probanden zu Beginn der Untersuchung und nach acht Wochen Blutproben entnommen. Serum C - reaktives Protein Level wurde mittels High Sensitivity C - reactive protein (hs-CRP) Enzyme Immunoassay (nephelometrische Methode) bestimmt. TNF- α im Serum wurde mit einem ELISA-Kit von der ISO 9001 / 13485 zertifizierten IMMUNOTECH A Beckham Coulter Company® bestimmt. Diese Tests haben eine untere Nachweisgrenze für TNF- α von etwa 20 pg/dl, für CRP 0,3 μ g/dl.	CRP (μg/dl) Gruppe A: vor der Parotherapie - 0.47 \pm 0.11; nach der Parotherapie - 0.45 \pm 0.14 Gruppe B, vor der Parotherapie - 0.45 \pm 0.12 ; nach der Parotherapie - 0.29 \pm 0.12 . TNF-α (pg/ml) Gruppe A, vor der Parotherapie - 22.85 \pm 1.29 ; nach der Parotherapie - 22.68 \pm 1.23 ; Gruppe B, vor der Parotherapie - 22.14 \pm 1.46 ; nach der Parotherapie - 20.20 \pm 1.61 .

Studie 6	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Chandy et al., 2017	Cross-sectional Bewertung des C-reaktiven Protein-Spiegels (CRP) im Blutserum, des Fibrinogens im Plasma bei gesunden Personen, Patienten mit chronischer und aggressiver Parodontitis	Parodontitis Gruppen: Gruppe A: Systemisch gesunde Kontrollen - Altersgruppe: 25-45 Jahre. Personen mit PPD ≤3 mm, CAL <2 mm und ohne klinische Anzeichen einer Entzündung Gruppe B: Altersgruppe: 30-45 Jahre mit chronischer Parodontitis; Anzahl der eigenen Zähne >30%, Zähne mit PPD ≥4 mm, CAL ≥2 mm Gruppe C: Altersgruppe: 20-35 Jahre mit aggressiver Parodontitis; Personen mit mindestens 20 verbleibenden Zähnen und generalisiertem interproximalen Attachmentverlust	Parodontitis Mundhygiene-Index - Simplified (OHI-S), Blutungsindex (BI), Sondierungstaschentiefe (PPD) und klinischer Attachmentverlust (CAL) Blutuntersuchung Der CRP-Serumspiegel wurde mit einem high-sensitivity Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen und die Plasmafibrinogenwerte wurden mit einem quantitativen Immunturbidimetrischen Assay gemessen.	Höhere CRP-Werte bei Patienten mit chronischer Parodontitis (3397,00±2511,77 ng/ml) im Vergleich zu Patienten mit aggressiver Parodontitis (2692,27±2585,64 ng/ml) und parodontal gesunden Probanden (1112,35±390,38 ng/ml; p<0.004). Höhere mittlere Fibrinogenspiegel bei Patienten mit chronischer Parodontitis (763,90±247,39 µg/ml) im Vergleich zu Patienten mit aggressiver Parodontitis (616,53±189,49 µg/ml) und parodontal gesunden Probanden (337,50±158,33 µg/ml; p<0,001)

Studie 7	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Jockel-Schneider et al., 2017	<p>Longitudinal clinical trial</p> <p>In dieser Studie wurde die Wirkung einer antiinfektiösen Parodontaltherapie auf die vaskuläre Gesundheit erforscht.</p>	<p>Parodontitis, Vaskuläre Dysfunktion</p> <p>Gruppen: 55 Patienten mit schwerer unbehandelter chronischer Parodontitis vor und 12 Monate nach einer antiinfektiösen Parodontaltherapie wurden in drei Ergebnisgruppen (Tertile) eingeteilt:</p>	<p>Parodontitis Blutung auf Sondierung (BoP), Taschensondierungstiefe (PPD), Periodontal inflamed Surface Area Index (PISA)</p> <p>Vaskuläre Dysfunktion Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentationsindex (Alx), zentraler Pulsdruck (PPao), peripherer systolischer Blutdruck (RRsys).</p>	<p>Tertil 1 (n = 18) - Reduktion der BoP ≥ 88 % im Vergleich zum Ausgangswert; Tertil 2 (n = 20) - Reduktion der BoP < 88 % bis ≥ 64 % im Vergleich zum Ausgangswert; Tertil 3 (n = 17) - Reduktion der BoP < 64 % im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>PISA (Baseline-12 Monate) korrelierte mit PWV (τ 0,21; $p < .03$), Alx (τ 0,29; $p < .002$) und PPao (τ 0,23; $p < .02$).</p> <p>BoP [%] (Baseline-12 Monate) korrelierte mit PWV (τ 0,18; $p < .05$) und Alx (τ 0,25; $p < .01$)</p> <p>Mittlere PPD (Baseline 12 Monate) korrelierten mit PWV (τ 0,24; $p < .01$) und Alx (τ 0,21; $p < .03$).</p> <p>Nach 12 Monaten ergab sich eine signifikante Abnahme des beobachteten PWV-Medianwerts um -0,6 m/s ($p < .04$) im Tertil 1 (n=18) mit dem besten Ansprechen (BoP ≥ 88 %). Im Tertil 3 mit dem schlechtesten Ansprechen (BoP ≤ 66 %) kam es zu einem signifikanten Anstieg von PPao (+10,5 mmHg; $p < .02$) und Alx (+5,5; $p < .02$).</p>

Studie 8	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Bokhari et al., 2012	<p>Randomized controlled clinical trial</p> <p>Effekt einer nicht-chirurgischen Parodontaltherapie auf systemisches C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen und weiße Blutkörperchen bei KHK-Patienten</p>	<p>Koronare Herzkrankheit, Parodontitis</p> <p>Gruppen: 246 Patienten mit KHK und Parodontitis</p> <p>1.Interventionsgruppe 161 Patienten, die eine nicht-chirurgische parodontale Therapie erhalten haben</p> <p>2.Kontrollgruppe: 85 Patienten, die keine parodontale Therapie erhalten haben</p>	<p>Parodontitis BOP, PPD und CAL wurden für alle verfügbaren Zähne, mit Ausnahme der dritten Molaren, erfasst. BOP wurde innerhalb von 30 Sekunden nach der Sondierung an sechs Stellen (mesiobukkal, mittelbukkal, distal-bukkal, mesio-lingual, mittellingual und distal-lingual) an jedem Zahn erfasst. PPD und CAL wurden ebenso an den oben genannten sechs Stellen gemessen.</p> <p>Koronale Herzkrankheit CRP-Werte (mg/L) wurden mit CardioPhase®CCRP Flex® Reagenzienkit, Fibrinogen (mg/L) mit dem Analysegerät KC4 Delta, Leukozytenzahl ($\times 10^9/L$) innerhalb von vier Stunden nach der Blutentnahme mit dem Hämatologie-Analysegerät KX-2 ermittelt.</p>	<p>Die CRP-Serumwerte in der Interventionsgruppe veränderten sich von $4,4 \pm 0,2$ mg/L (Studienbeginn) auf $3,4 \pm 0,2$ mg/L (1-monatiges Folluw-up) und $3,1 \pm 0,2$ mg/L (2-monatiges Follow-up); beide Nachuntersuchungswerte unterschieden sich signifikant vom Baseline-Wert ($p < 0,001$).</p> <p>Die CRP-Serumwerte der Kontrollgruppe (Baseline: $4,2 \pm 0,3$ mg/L; 1 Monat: $4,1 \pm 0,3$ mg/L; und 2 Monat: $4,1 \pm 0,3$ mg/L) blieben über die Zeit unverändert ($p > 0,8$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei der 1-monatigen ($p = 0,043$) und 2-monatigen Follow-up-Phase ($p = 0,007$).</p> <p>Die Fibrinogenwerte in der Interventions- und der Kontrollgruppe waren $367,1 \pm 10,4$ mg/L bzw. $339,6 \pm 10,5$ mg/L bei Studienbeginn, $305,3 \pm 8,7$ mg/L bzw. $325,5 \pm 9,6$ mg/L bei der 1-monatigen Follow-up-Phase und $299,3 \pm 8,0$ mg/L bzw. $335,9 \pm 11,8$ mg/L bei der 2-monatigen Follow-up-Phase.</p> <p>WBC in der Interventions- und der Kontrollgruppe war zu Beginn der Studie $7,8 \pm 0,1 \times 10^9/L$ bzw. $7,9 \pm 0,2 \times 10^9/L$, $7,1 \pm 0,1 \times 10^9/L$ und $7,6 \pm 0,2 \times 10^9/L$ bei der 1-monatigen Follow up-Phase und $6,7 \pm 0,1 \times 10^9/L$ und $7,6 \pm 0,1 \times 10^9/L$ bei der 2-monatigen Follow-up-Phase.</p>

Studie 9	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Fåk et al., 2015	Cross-sectional Ziel der Studie ist es, festzustellen, ob sich die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms bei Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Atherosklerose unterscheidet	Atherosklerose Gruppen: 27 Patienten mit symptomatischer Atherosklerose 35 Patienten mit asymptomatischer Atherosklerose 30 Patienten ohne Atherosklerose - Kontrollgruppe	Atherosklerose Ultraschalluntersuchung der Arteria carotis communis in allen Gruppen, eine Blutentnahme, ein ausführlicher Fragebogen und Mundabstriche. Es wurde eine 454-Pyrosequenzierung der V1eV2-Region des 16S-Ribosomal-RNA-Gens aus Mundabstrichen durchgeführt.	23% der Kontrollgruppe und 26% der asymptomatischen Gruppe waren positiv für Anaeroglobus, 48% der symptomatischen Gruppe war positiv auf diese Bakterien). Signifikante Unterschiede in der Prävalenz von Anaeroglobus zeigten sich beim Vergleich von Patienten mit symptomatischer Atherosklerose mit der kombinierten Prävalenz in der Kontroll- und asymptomatischen Gruppe (Fisher's exact test: P ¼ 0,047). Kontrollgruppe und asymptomatische Gruppe wiesen im Vergleich zur symptomatischen Gruppe eine erhöhte relative Häufigkeit von Fusobacterium und Haemophilus auf. Im Gegensatz dazu wiesen die symptomatischen Probanden erhöhte Werte für Odoribacter, Porphyromonas, Prevotella, Bacteroides, Coprobacillus, Veillonella, Lactococcus und Firmicutes auf. Die Prävalenz dieser Bakterienarten wurde mit Hilfe des exakten Tests von Fisher zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich, dass Faecalibacterium (P ¼ 0,0073), Lactococcus (P ¼ 0,0095) und Porphyromonas (P ¼ 0,023) signifikant häufiger in der symptomatischen Gruppe waren. Fusobacterium, (P ¼ 0,031) andererseits zeigte eine höhere Prävalenz bei den Kontroll- und asymptomatischen Probanden. Das gemeinsame Auftreten von Anaeroglobus und entweder Faecalibacterium oder Lactococcus (oder alle drei) war signifikant mit der symptomatischen Gruppe assoziiert (Fisher's exact test P ¼ 0.0023).

Studie 10	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Włosowicz et al., 2014	Cohort study Korrelation zwischen ausgewählten Parametern der Parodontitis und Parametern des kardiovaskulären Systems	Kardiovaskuläre Krankheit – stabile Angina pectoris, Parodontitis Gruppen: 67 Patienten mit stabiler Angina pectoris ≤ 60 Jahre alt	Parodontitis API (approximaler Plaqueindex), CAL (klinischer Attachmentlevel), PD (Taschentiefe) und BI (Blutungsindex) Kardiovaskuläre Untersuchung: Das Vorhandensein bekannter Risikofaktoren für Herz-Kreislauf- Erkrankungen (CVD) wurde anhand von Befragungen, klinischen Untersuchungen und Labortests ermittelt. IMT (Intima-Media-Dicke) und die Größe der atherosklerotischen Plaques in den Karotisarterien wurden mittels Ultraschalluntersuchung beurteilt. Segmentale Kontraktilitätsanomalien wurden anhand echokardiografischen Untersuchungen ermittelt.	In der Studienkohorte zeigten sich zahlreiche Risikofaktoren und erhöhte Werte von API, CAL, PD und BI. Bei der angiographischen Untersuchung wurden mehr Mehrgefäßerkrankungen (75%) als Eingefäßerkrankungen (25%) festgestellt. Patienten mit Kontraktilitätsanomalien wiesen auch eine schlechte Mundhygiene auf. Weiters zeigten sich erhöhte Werte von CRP (3,2 mg/dl), Fibrinogen (3,3 g/l) und eine rasche Progression der Atherosklerose im Sinne einer erhöhten IMT (2,1 mm) und der Neubildung atherosklerotischer Plaque. Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression zeigten, dass API und PD einen signifikanten Einfluss auf die IMT hatten. Bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m ² war das Risiko einer verdickten IMT(OR = 4,67) vierfach erhöht.

Studie 11	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Boillot et al., 2015	Cross-sectional Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem parodontopathogenem Mikrobiom und den Aktivitäten der sekretorischen Phospholipase A2 (s- PLA2) und Lipoprotein- assoziiertes PLA2 (Lp- PLA2) existiert.	Parodontitis Gruppen: 593 bezahnte Männer und Frauen (Alter 68,7 ± 8,6 Jahre)	Parodontitis Plaueproben wurden von den zwei posteriorsten Zähnen in jedem Quadranten entnommen. Zur Analyse der bakteriellen Plaue wurde die Methode der gestaffelten DNA-DNA- Hybridisierung der Proben verwendet. Mit Digoxigenin markierte Genomsonden wurden hergestellt, um spezifische parodontopathogene Keime, wie Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythensis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans und Treponema denticola, nachzuweisen. Serologische Untersuchung Die Lp-PLA2-Aktivität wurde in nmol/min pro ml im Plasma gemessen. Die Variabilität innerhalb des Tests betrug <10%. Die sPLA2-Aktivität wurde aus heparinisierten Plasmaproben gemessen. Die Konzentration von sPLA2-Protein im Plasma wurden mit einem immunometrischen Assay gemessen.	Die Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen der s-PLA2-Aktivität und dem Auftreten von parodontopathogenen Keimen. Die mittleren ± SE s-PLA2- Konzentrationen betragen 3,94 ± 0,79 ng ml-1, 3,77 ± 0,70 ng ml-1, 3,52 ± 0,78 ng ml-1 (p = 0,92) Die mittleren ± SE s-PLA2-Aktivitätswerte waren: 0,70 ± 0,05 nmol ml-1 min-1, 0,73 ± 0,04 nmol ml-1 min-1 und 0,84 ± 0,05 Die s-PLA2-Aktivität erhöhte sich signifikant in einer dosisabhängigen Weise wie folgt: 0,66 ± 0,04 nmol ml-1 min-1, 0,73 ± 0,04 nmol ml-1 min-1, und 0,89 ± 0,04 nmol ml-1 min-1 (p < 0,001). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von parodontopathogenen Keimen und der mittleren Lp-PLA2-Aktivität.

Studie 12	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Flores et al., 2014	<p>Cross-sectional</p> <p>Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob parodontale Entzündungen und Gewebeabbau mit dem C-reaktiven Protein (CRP) und Lipiden bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung assoziiert sind.</p>	<p>Stabile koronare Herzkrankheit, Parodontitis</p> <p>Gruppe: 93 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit Durchschnittsalter: 63,5 - 90,8 Jahre</p>	<p>Parodontitis</p> <p>Visible Plaque (VP), Gingivarezession (GR), parodontale Sondierungstiefe (PD), Blutung auf Sondierung (BOP) und klinischer Attachmentverlust (CAL) wurden an sechs Stellen pro Zahn für alle Zähne erfasst, mit Ausnahme der dritten Molaren.</p> <p>Koronare Herzerkrankung</p> <p>High-sensitive CRP, Glukose, TGs, Gesamtcholesterin und High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) wurden mittels automatisierter enzymatischer kolorimetrischer Methoden gemessen.</p>	<p>Patienten mit positiver Anamnese eines Herzinfarkts und Parodontitis: CRP - 5.5 – 6.4 (mg/L) ; TGs - 184.6 – 141.5 (mg/dL); VLDL-C - 36.9 – 28.3 (mg/dL)</p> <p>Patienten mit positiver Anamnese eines Herzinfarkts ohne Parodontitis: CRP - 1.4 – 1.1 (mg/L) ; TGs - 122.2 – 84.9 (mg/dL); VLDL-C - 24.4 – 17.0 (mg/dL)</p> <p>Bei Patienten mit positiver Anamnese eines Myokardinfarkts und Parodontitis waren die Konzentrationen von CRP, TG und VLDL-C signifikant höher im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt ohne Parodontitis.</p> <p>Das zeitgleiche Vorliegen einer Parodontitis sowie eine größere Anzahl an Zähnen mit CAL >6mm waren mit höheren CRP-Konzentrationen assoziiert. BOP korrelierte TGs, Gesamtcholesterin und Nicht-HDL-C.</p>

Studie 13	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Seinost et al., 2020	Randomized controlled trial Ziel der Studie war die Beurteilung von vaskulärer Entzündung nach parodontaler Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Parodontitis Gruppen: PT1 Parodontaltherapie- Gruppe I - 30 Patienten mit nicht-chirurgischer Parodontaltherapie und systemischer Antibiotikatherapie PT2 Parodontaltherapie- Gruppe II - 30 Patienten mit nicht-chirurgischer Parodontaltherapie, ohne systemische Antibiotikagabe KG Kontrollgruppe - 30 Patienten ohne Parodontaltherapie, ausschl. mit oraler Hygieneinstruktion	Parodontitis Plaque (PI), Blutung auf Sondieren (BOP), parodontale Taschentiefe (PPD), und klinisches Attachmentlevel (CAL). Alle Parameter wurden an sechs Stellen untersucht (außer PI, das an vier Stellen untersucht wurde) PAVK 18FFDG-PET/CT -Scans wurden mit einem 16-Slice- PET/CT-Scanner durchgeführt. ROIs (regions of interest) wurden auf axialen Schnitten um die Aorta gezogen (3,27- mm-Schritte auf jeder Schicht). Die 18F-FDG-PET/CT- Aufnahmen wurden in allen Gruppen vor und drei Monate nach der Behandlung durchgeführt.	BOP verbesserte sich in allen Studiengruppen. Das niedrigste BOP-FU/BL-Verhältnis wurde in PT1 gefunden (Median 0,28; 95% CI 0,27-0,42). Der Median des BOP FU/BL in PT2 betrug 0,56 (95% CI 0,48-0,74). Das höchste BOP-FU/BL-Verhältnis wurde in der Kontrollgruppe festgestellt (Median 0,80; 95% CI 0,72-0,88). Die größte Verringerung des PPD FU/BL-Verhältnisses wurde in PT1 gefunden (Median 0,92; 95% CI 0,86- 0,97). Der Median des PPD FU/BL-Verhältnisses in PT2 betrug 0,93 (95% CI 0,88-0,99). Das mediane PPD FU/BL-Verhältnis in der Kontrollgruppe lag bei 1,05 (95% CI 1,01-1,09). Das mediane CAL FU/BL-Verhältnis in PT1 betrug 0,93 (95% CI 0,89-0,99). Das mediane CAL FU/BL- Verhältnis in PT2 lag bei 0,97 (95% CI 0,91-1,01). Das mediane CAL-FU/BL-Verhältnis in der Kontrollgruppe lag bei 1,05 (95% CI 0,97-1,07). Die Verringerung der vaskulären Entzündung in der Aorta - bestimmt durch die relativen Veränderungen der TBR - wurde in den drei Studiengruppen nach der Parodontalbehandlung nicht erreicht (medianes TBR FU/BL-Verhältnis, PT1 1,00; 95% CI 0,97-1,10, PT2

				<p>1,00; 95% CI 0,98-1,1, CG 1,1; 95% CI 0,99-1,1, p=0,75).</p> <p>Bei der Untersuchung einzelner Aortensegmente konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den TBR-Veränderungen in den Studiengruppen festgestellt werden.</p>
--	--	--	--	---

Studie 14	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Carallo et al., 2015	Randomized controlled clinical trial Nachweis der Effizienz von zwei verschiedenen Parodontalbehandlungen im Hinblick auf die Hämodynamik der Arteria carotis communis: Scaling und Root Planing (SRP) allein oder zusammen mit LLLT (Low-Level- Lasertherapie)	Endotheliale Dysfunktion, Parodontitis Gruppen: SRP-Gruppe: 20 Patienten mit nicht- chirurgischer Parodontaltherapie (Scaling und Root Planning) SRP+LLLT-Gruppe: 20 Patienten mit nicht- chirurgischer Parodontaltherapie (Scaling und Root Planing) und adjuvanter Low-Level- Lasertherapie	Parodontitis Parodontale Indizes wurden vor und fünf Monate nach der Behandlung gemessen. Die Tiefe der Zahntaschen (PD) wurde an sechs Stellen an jedem Zahn (distofazial, fazial, mesiofazial, distolingual, lingual und mesiolingual) gemessen. Sondierungstiefen wurde wie folgt bewertet: 0 bis 2 mm =0; 2,1 bis 4 mm =1; 4,1 bis 6 mm =2; und >6 mm =3. Endotheliale Dysfunktion Die Blutviskosität (h) wurde bei einer Scherrate von 225 s ⁻¹ in vitro mit einem Kegel-Platten- Viskosimeter gemessen. Echo- Doppler-Untersuchung zur Messung des arteriellen Durchmessers und der Blutflussgeschwindigkeit.	In der SRP+LLLT-Gruppe sank die mittlere Shear- Stress kurz nach der Therapie um 5 % und stieg nach 20 Wochen um 11% im Vergleich zum Ausgangswert; es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zum jeweiligen Ausgangswert. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Spitzenschubspannung erzielt. In der SRP-Gruppe waren die Ergebnisse widersprüchlich: Der mittlere Shear-Stress nahm nach der Therapie zu den zwei Zeitpunkten ab, während die Peak-Shear-Stress einen Trend ähnlich wie in der SRP+ LLLT-Gruppe zeigte, obwohl der Anstieg nach der nach der Therapie (5%) weniger deutlich war. In beiden Gruppen gab es keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der maximalen und mittleren Umfangswandspannung und das Peterson Elastizitätsmodul (Daten nicht gezeigt). Diese Ergebnisse zeigen, dass eine erfolgreiche Parodontaltherapie den Scher-Stress mittelfristig verbessern kann, trotz einer vorübergehenden Verschlechterung des hämodynamischen Profils der Arteria Carotis communis.

Studie 15	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Moura et al., 2017	Cross-sectional Bewertung des Zusammenhangs zwischen Parodontitis und endothelialer Dysfunktion (ED) anhand von parodontalen klinischen Parametern und Speichelmarkern wie Interleukin (IL)-1b, Tumornekrosefaktor (TNF)-a, Stickstoffmonoxid (NO), Matrixmetalloproteinase (MMP)-2 und Tissue-Inhibitor von Metalloproteinasen (TIMP)-2 Komplex.	Parodontitis, Endotheliale Dysfunktion Gruppen: 1. 24 Personen mit Parodontitis 2. 23 Personen ohne Parodontitis	Parodontitis Die folgenden klinischen Parameter wurden erfasst: BOP, PPD und CAL. Definition von Parodontitis war das Vorhandensein von vier oder mehr Zähnen mit mindestens einer Stelle mit PPD >4 mm und CAL >3 mm in Verbindung mit BOP an der gleichen Stelle. Endotheliale Dysfunktion Vaskuläre Messungen mittels Doppler- Ultraschall vom Scanning-Durchmesser der Arteria brachialis. Speichelproben für die Bestimmung von IL 1-b, TNF-a, MMP-2/TIMP-2-Komplex und NO Die Konzentrationen von IL-1b, TNF-a und des MMP-2/TIMP-2-Komplexes wurden mittels Sandwich-Enzymimmunoassay (ELISA) bestimmt. Der NO-Wert wurde mit einem kolorimetrischen Assay gemessen, der auf der Reaktion von Griess basiert.	Bei der Analyse der Endothelfunktion in Verbindung mit der Diagnose einer Parodontitis zeigten Personen mit CP eine signifikant schlechtere ED als Personen ohne CP: % der FMD (flow-mediated dilatation) 8,8 versus 6,3; P = 0,03 nach reaktiver Hyperämie und % der FMD 11,8 versus 9,5; P =0,049 nach sublingualem Nitrat. Unter Berücksichtigung des Schweregrades und Ausmaßes der Parodontitis gab es keine signifikanten Unterschiede im Prozentsatz der FMD bei Personen, die eine moderate/fortgeschrittene und lokalisierte/generalisierte Parodontitis aufwiesen. Das Vorhandensein von Parodontitis war mit höheren Speichelwerten des MMP-2/TIMP-2-Komplexes assoziiert (p=0.01). Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen Vorhandensein, Schweregrad und Ausmaß der Parodontitis und der Speichelkonzentration von IL-1b, TNF-a und NO gefunden.

Studie 16	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Mahedra et al., 2013	Cohort study Nachweis des Vorhandenseins parodontal pathogener Bakterien in der vaskulären Plaque von Patienten mit koronarer Herzkrankheit.	Parodontitis, Koronare Herzkrankheit Gruppen: 51 PatientInnen mit Parodontitis und Koronararterien-Bypass-Transplantation	Parodontitis Plaque-Index, Gingiva-Index, klinischer Attachment Level, Taschentiefen-Index, Mundhygiene-Index KHK Untersuchung der subgingivalen und atherosklerotischen Plaque: Die zwei tiefsten parodontalen Stellen mit einer parodontalen Tiefe von ≥ 5 mm wurden für die Plaqueentnahme ausgewählt. Während des CABG-Verfahrens wurde eine Biopsie aus der erkrankten Koronararterie entnommen. Ein oder zwei kleine Stücke atherosklerotischer Plaque (0,5-1 mm) vom Rand der Koronararteriotomie wurden entfernt. Zum Nachweis der Bakterien wurde eine 16S rRNA PCR-Amplifikation durchgeführt. Die PCR-amplifizierten Produkte wurden sequenziert und die Daten in GenBank auf mögliche Homologien überprüft.	Die Studie zeigte das Vorhandensein von parodontopathogenen Bakterien in allen subgingivalen und atherosklerotischen Plaqueproben. Alle Proben waren positiv für bakterielle DNA (100 %). Bei der PCR-Analyse wurde die Aa-Sequenz des 16SrRNA-Gens nur in einer Probe der subgingivalen Plaque nachgewiesen und konnte in keiner der Proben der atherosklerotischen Plaque nachgewiesen werden. Pg (fimA), Td, Tf und Pg wurden in 62,7%, 66,7%, 43,1% und 64,71% der subgingivalen Plaqueproben und in 39,2%, 51%, 31,4 % bzw. 45,10 % der atherosklerotischen Plaque-Proben nachgewiesen. Sowohl in den Proben der subgingivalen Plaque als auch der atherosklerotischen Plaque wurde Pg (fimA) in 33,3%, Td in 35,3%, Tf in 19,6% und Pg in 39,22% nachgewiesen. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation von Pg (P=0,003) und Pg (fimA) (p=0,008) in subgingivalen Plaque- und koronaren Plaque-Proben.

Studie 17	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Arvanitidis et al., 2017	Clinical trial Evaluierung der Wirkung einer Parotherapie auf die Thrombozyten-Reaktivität. Analyse der Expression membrangebundener Thrombozyten- aktivierungsmarker und die Bildung von Thrombozyten- Leukozyten-Komplexen als Reaktion auf ADP und orale Bakterien wie Aggregatibacter actinomycetemcomitans Aa , Porphyromonas gingivalis Pg , Tannerella forsythia Tf , Streptococcus sanguis Ss ,Streptococcus mutans Sm	Parodontitis Gruppen: 25 Patienten mit Parodontitis	Parodontitis Blutproben wurden vor und nach der Parodontalthherapie entnommen. Die Reaktivität gegenüber parodontopathogenen Bakterien wurde durch eine durchflusszytometrische Analyse der Membranmarker PAC-1, P- Selektin und CD63 und der Plättchen-Leukozyten Komplexbildung ermittelt. Die Reaktivitätswerte wurden als Verhältnis zwischen der stimulierten und der unstimulierten Probe ausgedrückt. Die Plasmaspiegel von löslichem (s) P-Selektin wurden mit einem enzymatischen Immunoassay (ELISA) bestimmt.	Ko-Inkubation von Blut mit parodontopathogenen Bakterien induzierte ein geringeres, aber signifikant unterschiedliches Ausmaß an Thrombozytenaktivierung zwischen den verschiedenen Analyse-Zeitpunkten bei allen gemessenen Markern (p<0,001). Die PAC-1-Bindung war bei Recall niedriger als bei Baseline in Reaktion auf die Stimulation mit ADP (p=0,042), Pg (p=0,026) und Sm (p=0.017). Eine nicht-signifikante Verringerung der PAC-1- Bindung wurde beim Recall in Reaktion auf Aa und Ss bestimmt. Die P-Selektin-Expression war als Reaktion auf Pg niedriger als bei der Baseline (p=0,045). In ähnlicher Weise war die CD63-Expression nach Pg -Stimulation bei Recall im Vergleich zu Baseline niedriger (p=0,042).

Studie 18	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Kato-Kogoe et al., 2022	Cohort study Zusammensetzung und Diversität des Speichel-Mikrobioms bei Personen mit normalen und abnormalen reaktiven Hyperämie-Index-(RHI) Werten, einem Index der peripheren mikrovaskulären Endothelfunktion, bei älteren Menschen ohne ACVD.	Endotheliale Dysfunktion Gruppen: 172 Personen (Durchschnittsalter 65-87 Jahre) Einteilung der StudienteilnehmerInnen in drei Gruppen nach RHI (Wert der peripheren vaskulären Dysfunktion): normal (RHI $\geq 2,10$)- 59 Personen borderline ($1,67 \leq$ RHI $< 2,10$)- 47 Personen abnormal (RHI $< 1,67$)- 66 Personen	Endotheliale Dysfunktion Die periphere mikrovaskuläre endotheliale Funktion wurde mit dem Endo-PAT2000®-Gerät gemessen und als RHI-Wert gemäß den Anweisungen des Herstellers ausgedrückt. Speichelproben von Teilnehmern wurden mit dem Speichelsammelsystem SalivaBio® gesammelt und die bakterielle genomische DNA aus homogenisierten Proben mit GENE PREP STAR PI-480 extrahiert. Die V1-V2-Region des 16S rRNA-Gens wurde amplifiziert.	Die Anzahl der operationalen taxonomischen Units (OTUs) war in der abnormalen Gruppe höher als in der normalen Gruppe ($p=0,037$) und es wurden Unterschiede in der Gesamtstruktur des Speichel-Mikrobioms gefunden (ungewichtete UniFrac-Distanzen, $p=0,038$). Der Algorithmus der linearen Diskriminanzanalyse (LDA) für die Effektgröße (LEfSe) ergab mehrere signifikant unterschiedlich häufig vorkommende Bakteriengattungen zwischen den Gruppen. Ein Extra Trees Klassifikator Modell wurde erstellt, um zwischen Gruppen mit normaler und abnormaler vaskulärer Endothelfunktion zu unterscheiden, basierend auf der Grundlage der mikrobiellen Zusammensetzung auf Gattungsebene (AUC=0,810). Die Ergebnisse zeigten, dass die relative Häufigkeit von Veillonella in der normalen Gruppe signifikant höher war als in der abnormen Gruppe ($p < 0,05$). Campylobacter, Mycoplasma, Peptococcus, Treponema, Desulfovibrio und Hylemonella waren in der abnormalen Gruppe häufiger als in der normalen Gruppe ($p < 0,05$ für alle). Die relative Häufigkeit von Veillonella korrelierte tendenziell mit den RHI-Werten ($rS=0,211$, $p < 0,05$).

Studie 19	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Koshy et al., 2017	Cross-sectional Vergleich der demografischen Variablen des Gingival Index (GI), Bleeding on Probing (BOP), Probing Pocket Depth (PPD) und Clinical Attachment Level (CAL) mit dem Serumlipidprofil und dem LpPLA2-Spiegel bei Patienten mit chronischer Parodontitis (CP)	Parodontitis Gruppen: Gruppe I - 25 Personen mit schwerer generalisierter CP mit CAL \geq 5 mm an mehr als 30% der Stellen Gruppe II - 25 Probanden mit mäßig generalisierter CP mit einer klinischen CAL von 3-4 mm an mehr als 30% der Stellen. Gruppe III - 25 systemisch und parodontal Gesunde, die als Kontrolle dienten	Parodontitis Sondierung von sechs Stellen pro Zahn (distofazial, fazial, mesiofazial, distolingual, lingual und mesiolingual) mit einer Williams-Parodontalsonde. Die folgenden parodontalen Parameter wurden erfasst: PI, BOP, PPD, CAL Serumuntersuchung TC, TG und High-Density-Lipoprotein Cholesterin (HDL-c) [mmol/l] wurden mit einem enzymatischen Assay mit dem SL-150 UV-Spektrometer vermessen. Das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-c) wurde nach der Friedewald-Formel berechnet: $LDL-c = TC - [HDL-c + (TG/5)]$. Die Serumkonzentration von Lp-PLA2 wurde mit einem handelsüblichen ELISA-Kit bestimmt.	Lp-PLA2 (μg/l): Gruppe I - 59.75 ± 10.68 ; Gruppe II - 28.74 ± 5.020 ; Gruppe III - 12.66 ± 3.54 TC (mmol/l): Gruppe I - 185.56 ± 24.39 ; Gruppe II - 178.56 ± 27.82 ; Gruppe III - 175.48 ± 31.91 TG (mmol/l): Gruppe I - 129.88 ± 17.37 ; Gruppe II - 113.28 ± 18.08 ; Gruppe III - 120.48 ± 27.90 HDL (mmol/l): Gruppe I - $51.16 \pm 14.$; Gruppe II - 51.48 ± 13.94 ; Gruppe III - 64.68 ± 32.88 LDL (mmol/l): Gruppe I - 107.32 ± 30.73 ; Gruppe II - 104.36 ± 24.63 ; Gruppe III - 86.68 ± 48.46 VLDL (mmol/l): Gruppe I - 27.08 ± 3.2 ; Gruppe II - 22.72 ± 3.66 ; Gruppe III - 24.12 ± 5.61 Es wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PI und LDL in Gruppe II festgestellt. PI korrelierte signifikant mit LDL und HDL. BOP korrelierte in Gruppe III mit TG und VLDL (statistisch signifikant). Die Studie ergab, dass Lp-PLA2, TG und VLDL bereits die Biomarker für die Vorhersage von atherosklerotischen Erkrankungen sind und auch die Entzündungsmarker für Parodontitis sein könnten.

Studie 20	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Jacobi et al., 2021	Cohort study Bestimmung des Zusammenhangs zwischen peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)/Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) und Parodontitis anhand hochwertiger Forschungsdaten und mehreren Phänotypen, die aus einer epidemiologischen Kohortenstudie stammen.	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Parodontitis 3271 Teilnehmer geteilt in nachfolgende Gruppen 1 - keine/leichte Parodontitis, ohne pAVK, n=431 2 - moderate Parodontitis, ohne pAVK, n=1118 3 - fortgeschrittene Parodontitis, ohne pAVK, n=356 4 - keine/leichte Parodontitis und pAVK, n=265 5 - moderate Parodontitis und pAVK, n=786 6 - fortgeschrittene Parodontitis und pAVK, n=309	Parodontitis Sondierungstiefen, Bleeding on Probing (BOP), der orale Plaqueindex (PI), Gingivarezession, klinische Attachmentverlust (CAL) pAVK Die dichotomisierte Variable pAVK wurde aus strukturierten Anamnesedaten, einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung und einer Basisuntersuchung abgeleitet. Messung des Knöchel-Brachial-Index (ABI) in beiden Beinen. Zur Messung der Flussgeschwindigkeiten und des Auftretens von Plaque wurde ein peripherer farbkodierter Ultraschall der Aorta sowie der Oberschenkel- und Kniekehlenarterien durchgeführt.	Beim Vergleich der Schicht mit sowohl PAOD als auch schwerer Parodontitis (n = 309) mit der gesamten HCHS-Kohorte waren die betroffenen Teilnehmer häufiger männlich (56,0% vs. 48,9%; p<0,001), älter (67 vs. 63; p<0,001), wiesen einen höheren BMI (27,5 vs. 26,1; p<0,001) und eine niedrigere Bildung auf (5,2 % vs. 3,4 %; p<0,001) und waren häufiger entweder aktuelle oder ehemalige Raucher (76,3 % vs. 64,2 %; p<0,001). Außerdem war die Prävalenz von Diabetes (17,0 % vs. 8,6 %; p<0,001), koronarer Herzkrankheit (7% vs. 5%; p=0,001), Bluthochdruck (79% vs. 66%; p<0,001) und das Auftreten von Karotis-Plaques (47% vs. 31%; p<0,001) bei PAOD-Patienten mit schwerer Parodontitis im Vergleich zur Gesamtkohorte höher. Der Zusammenhang zwischen mittelschwerer und schwerer Parodontitis und zusätzlichen Variablen der PAOD wurde mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelt. Nach Anpassung für höheres Alter, männliches Geschlecht,

				<p>Diabetes, niedrige Bildung, aktuelles Rauchen, Bluthochdruck und hs-CRP war eine schwere Parodontitis mit PAOD assoziiert (OR: 1,265; 95% CI: 1,006-1,591; p=0,045). Außerdem waren höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes, niedrige Bildung, Bluthochdruck, aktuelles Rauchen und hs-CRP mit PAOD assoziiert.</p>
--	--	--	--	---

Studie 21	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Martu et al., 2017	Cohort study Zusammenhang zwischen dem Auftreten von parodontopathogenen Mikroorganismen (Aa, Pg, Td, Td) und systemischer Entzündung (CRP) in einer Gruppe von Patienten im Alter von 55-75.	Parodontitis, systemische Entzündung Gruppe: 65 Patienten, Durchschnittsalter: 55-75 Jahre	<p>Parodontitis</p> <p>Sondierungstiefen, parodontales Attachmentlevel, Anzahl vorhandener Zähne. Entnahme subgingivaler Plaqueproben von den Stellen der größten Sondierungstiefe.</p> <p>Die Proben wurden nach Entnahme in Phosphatlösung eingelegt und sofort bei -800 C bis zur Analyse gelagert. P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, T. forsythia und T. denticola wurden mittels quantitativer realtime-PCR (qPCR) nachgewiesen.</p> <p>Systemische Entzündung</p> <p>Für die Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde eine venöse Blutprobe genommen. Kleine Mengen wurden eingefroren und bis zur Analyse bei -800 °C gelagert. CRP-Messung mit Quantex Biokit-Reagenzien.</p>	<p>Einteilung der StudienteilnehmerInnen in Risikokategorien nach dem serologischen CRP-Spiegel: Nach dieser Analyse hatten 11 Personen (19,6 %) ein geringes Risiko (<1,0 mg/L); 15 (23,4%) ein mittleres Risiko (1,0-3,0 mg/L) und 38 Probanden (57,0%) ein hohes Risiko (>3,0 mg/L).</p> <p>Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der CRP-Werte von ProbandInnen mit nachgewiesenem Pg verglichen zu ProbandInnen ohne Nachweis von Pg (p=0,003). Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den anderen Erregern.</p> <p>Es bestand ein signifikanter Zusammenhang (p <0,001) zwischen jedem der vier untersuchten Erreger mit mittelschwerer Parodontitis. Die Unterschiede waren auch für schwere Parodontitis signifikant: Pg (p=0,01), Tf (p<0,01) und Td (p<0,01), nicht für Aa (p=0,12).</p> <p>Das Vorhandensein von Pg war mit einem 1,20-fachen Anstieg des CRP (95% CI 1,04-1,37) in dem vollständig angepassten Modell assoziiert. Es gab keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Vorhandensein anderer parodontaler Pathogene und CRP.</p>

Studie 22	Studiendesign und Studienziel	Erkrankung	Untersuchung	Resultate
Lobo et al., 2019	Randomized controlled clinical trial Einfluss einer Parodontalbehandlung auf die Endothelfunktion von Patienten mit kürzlich erlittenem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt STEMI, Parodontitis Gruppen: Interventionsgruppe (n=24) - erhielt eine Parodontalbehandlung Kontrollgruppe (n=24) - erhielt keine Parodontalbehandlung	Parodontitis Sondierungstiefe, Blutung bei der Sondierung und Attachmentsverlust an vier Stellen pro Zahn (vestibulär, distal, lingual und mesial) STEMI Messung der flussvermittelten Vasodilatation zur Bewertung der arteriellen endothelabhängigen Vasodilatation mit einem hochauflösenden vaskulären Ultraschallgerät und einem 3-12 MHz Linear-Array Schallkopf Bestimmung der Serumspiegel von IL-1 β , IL-6 und IL-10 [pg/mL] mittels ELISA. Entnahme der Proben vor der parodontalen Behandlung und bei dem 6-monatigen Follow-up.	Die flussvermittelte Dilatation verbesserte sich signifikant bei Patienten, die eine Parodontalbehandlung erhielten - von $9,0 \pm 4,4\%$ bei Baseline auf $12,1 \pm 5,6\%$ bei Follow-up ($p=.01$). Bei den Patienten der Kontrollgruppe kam es zu keiner Verbesserung - von $12,2 \pm 7,2\%$ zu Beginn der Behandlung auf $11,9 \pm 4,0\%$ bei der Nachuntersuchung ($p=.79$). Der Unterschied in der flussvermittelten Dilatation zwischen den beiden Gruppen betrug $3,4\%$ (CI $0,6-5,8$) und blieb auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrekturmethode statistisch signifikant ($p=.03$). In einer Sensitivitätsanalyse mit einem Alpha-Niveau von $0,025$, um der geringeren statistischen Aussagekraft Rechnung zu tragen, betrug der p-Wert $p=0,07$, was statistisch nicht signifikant war, aber einen starken Trend in Richtung der primären Studienhypothese zeigte. Es gab keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und den 6-Monats-Werten von Interleukin-1B, Interleukin-6 und Interleukin-10 in beiden Gruppen.

4 Diskussion

Parodontalerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen sind beide weltweit verbreitet und stellen eine große Belastung für das Gesundheitswesen dar (Berlin-Broner et al., 2017). Mehrere epidemiologische Studien und Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Parodontitis in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unabhängig mit subklinischen und klinischen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (Berlin-Broner et al., 2017).

Beide Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt und haben viele gemeinsame Risikofaktoren wie etwa Diabetes mellitus, Alter, den sozioökonomischen Status, chronische Entzündungen, Immunsuppression, Familienanamnese, schlechte Ernährung, Fettleibigkeit und Stress. Allerdings spielen die Entzündungen eine wichtige Rolle in ihrer Pathogenese.

Aktuelle Erkenntnisse aus großen Kohortenstudien zeigen, dass Parodontitis mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) und einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert ist; darüber hinaus erstreckt sich dieser Zusammenhang auch auf subklinische KHK und stabile KHK (Stewart et al., 2016). Trotz Schwierigkeiten durch verschiedene Untersuchungen mit unterschiedlichen Parametern und Krankheitsdefinitionen bei den ausgewählten Arbeiten wird versucht, die Studien miteinander zu vergleichen.

4.1 Parodontitis und koronare Herzkrankheit

Verschiedene Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit: Kumar et al., 2014; Bokhari et al., 2012; Flores et al., 2014; Chandy et al., 2017; Hada et al., 2015.

Der Großteil der Studien erhebt den **CRP-Spiegel** bei Patienten mit KHK und Parodontitis. Die Studie von Kumar et al., 2014 zeigt einen signifikanten Anstieg bei den HsCRP-Werten bei ProbandInnen mit KHK und Parodontitis im Vergleich zu anderen Gruppen. Die Studie von Bokhari et al., 2012 zeigt eine deutliche Verringerung sowohl im CRP-Spiegel als auch bei Fibrinogen und der Anzahl der weißen Blutkörperchen bei KHK-Patienten nach einer nicht-chirurgischen parodontalen Therapie. Die Studie von Flores et al., 2014 zeigt eine signifikante

Assoziation zwischen der Anzahl der Zähne mit CAL>6 mm und höheren CRP-Werten bei PatientInnen mit stabiler Herzerkrankung. Darüber hinaus wird in dieser Studie eine deutliche Erhöhung des TGs-, VLDL- und Glukosespiegels bei Patienten mit Parodontitis und stabiler Herzerkrankung nachgewiesen. Die Studie von Hada et al., 2015 zeigt eine signifikante Senkung des VLDL-Spiegels nach nicht-chirurgischer parodontaler Therapie bei PatientInnen mit KHK, obwohl HsCRP-Spiegel und Anzahl der weißen Blutkörperchen gering erhöht waren. Weiters zeigt die Studie von Chandy et al., 2017 eine wesentliche Erhöhung des CRP-Spiegels bei PatientInnen mit chronischer Parodontitis in Vergleich zu PatientInnen mit aggressiver Parodontitis und parodontal gesunden ProbandInnen.

4.2 Parodontitis und endotheliale Dysfunktion

Weitere Studien untersuchen die Assoziation der Parodontitis mit endothelialer Dysfunktion: Lobo et al., 2019; Kato-Kogoe et al., 2022; Moura et al., 2017; Carallo et al., 2015; Jockel-Schneider et al., 2017.

Viele Studien untersuchen den Einfluss der parodontalen Behandlung auf die endotheliale Dysfunktion. In der Studie von Lobo et al., 2019 werden die endotheliale Dysfunktion durch flussvermittelte Vasodilatation und der Serumspiegel von IL-1 β , IL-6 und IL-10 bei PatientInnen mit kürzlich erlittenem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) vor und nach der parodontaler Therapie untersucht. Die flussvermittelte Dilatation verbesserte sich signifikant bei Patienten, die eine Parodontalbehandlung erhielten, beim Entzündungsmarker-Spiegel wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Verglichen damit wird in einer Studie von Carallo et al., 2015 der Einfluss der parodontalen Therapie auf die endotheliale Dysfunktion der Arteria carotis communis durch Messung des arteriellen Durchmessers, Blutflussgeschwindigkeit und Blutviskosität bestimmt. Deren Ergebnisse zeigen, dass eine erfolgreiche parodontale Therapie den Scher-Stress mittelfristig verbessern kann trotz einer vorübergehenden Verschlechterung des hämodynamischen Profils der Arteria carotis communis. Diese Verschlechterung lässt sich durch die während einer parodontalen Therapie auftretende Ausschwemmung von parodontopathogenen Bakterien und deren Toxine bzw. Stoffwechselprodukte erklären. In der Studie von Jockel-Schneider et al., 2017 wurde der Einfluss parodontaler Therapien auf die vaskuläre Gesundheit

durch Parameter wie Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentationsindex (Aix), zentraler Pulsdruck (Ppao) untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme des beobachteten PWV-Medianwerts bei jenen PatientInnen, die am besten auf die parodontale Therapie ansprachen. Bei den Patienten, die am schlechtesten auf die Therapie ansprachen, kam es hingegen zu einem signifikanten Anstieg von PPao und Aix. Die Studie von Moura et al., 2017 untersuchte den Zusammenhang zwischen Parodontitis und endothelialer Dysfunktion mittels FMD-Messung (flow-mediated dilatation) und die Analyse der Speichelmarker MMP-2/TIMP-2-Komplex, IL-1b, TNF-a und NO. Bei der Analyse der Endothelfunktion zeigten Parodontitis-PatientInnen eine signifikant schlechtere endotheliale Dysfunktion (FMD: 8,8% nach reaktiver Hyperämie; 11,8% nach sublingualem Nitrat) als StudienteilnehmerInnen ohne Parodontitis (FMD: 6,3% nach reaktiver Hyperämie; 9,5% nach sublingualem Nitrat). Darüber hinaus war Parodontitis mit höheren Speichelwerten des MMP-2/TIMP-2-Komplexes assoziiert. Allerdings wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Parodontitis und Speichelkonzentration von IL-1b, TNF-a und NO gefunden. Im Vergleich dazu bestimmt die Studie von Kato-Kogoe et al., 2022 die Assoziation zwischen endothelialer Dysfunktion und Parodontitis durch die Diversität des Speichel-Mikrobioms bei Personen mit normalem und abnormalem RHI-Werten (Reaktiver Hyperämie-Index). Die Ergebnisse zeigten, dass das Auftreten der Keime Campylobacter, Mycoplasma, Peptococcus, Treponema, Desulfovibrio und Hylemonella in der abnormalen Gruppe ($RHI < 1,67$) signifikant höher war als in der normalen Gruppe ($RHI \geq 2,10$). Im Gegensatz dazu war die relative Häufigkeit von Veillonella in der normalen Gruppe höher als in der abnormalen Gruppe.

4.3 Parodontitis und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Einige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Parodontitis und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). In der Studie von Seinost et al., 2020 erfolgte die Untersuchung von vaskulärer Entzündung vor und nach parodontaler Therapie bei PatientInnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Obwohl eine signifikante Verbesserung der parodontalen Gesundheit in den Behandlungsgruppen beobachtet wurde, zeigten die Ergebnisse der vaskulären Untersuchung (PET-CT) bei PatientInnen mit peripherer arterieller

Verschlusskrankheit keine wesentliche Verringerung der vaskulären Entzündung in verschiedensten Gefäßen nach erfolgter parodontaler Behandlung. Verglichen mit der prospektiven Studie von Seinost et al., untersuchte Jacobi et al., 2021 den Zusammenhang zwischen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und Parodontitis retrospektiv anhand vorhandener Forschungsdaten. Die retrospektive Auswertung hochwertiger Forschungsdaten zeigte eine höhere Prävalenz von Diabetes, koronarer Herzkrankheit, Bluthochdruck und das Auftreten von Carotis-Plaques bei PAOD-Patienten (peripheral arterial occlusive disease) mit schwerer Parodontitis im Vergleich zur Gesamtkohorte. Der statistische Zusammenhang zwischen mittelschwerer und schwerer Parodontitis und zusätzlichen Variablen der PAOD-Erkrankung wurde mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelt.

4.4 Parodontitis und Atherosklerose

Die Studien von Fåk et al., 2015; Włosowicz et al., 2014 und Donders et al., 2020 untersuchten die Assoziation zwischen Parodontitis und Atherosklerose.

Die Kohortenstudie von Włosowicz et al., 2014 bestimmt den Einfluss der parodontalen Parameter wie API und PPD auf ausgewählte Parameter des Herz-Kreislauf-Systems wie IMT (Intima-Media-Dicke). Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression zeigen, dass API und PPD einen signifikanten Einfluss auf die Erhöhung der IMT hatten, die als Indikator für subklinische Atherosklerose anerkannt ist. Im Gegensatz zu der genannten Studie, untersuchte die Querschnittsstudie von Fåk et al., 2015 den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose durch Bestimmung des oralen Mikrobioms bei PatientInnen mit symptomatischer und asymptomatischer Atherosklerose. Bei PatientInnen mit symptomatischer Atherosklerose war *Anaeroglobus* sp. in erhöhtem Maße nachweisbar. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Co-Besiedlung der Mundhöhle durch mehr als ein Atherosklerose-assoziiertes Taxon mit symptomatischer Atherosklerose verbunden sein könnte. Die Querschnittsstudie von Donders et al., 2020 untersuchte den Zusammenhang zwischen atherosklerotischer koronarer Herzkrankheit und Parodontitis durch die Erhebung des Koronararterien-Kalziumscores (CAC), der Anzahl fehlender Zähne und Grad des Alveolarknochenverlustes (CAL). In dieser Studie waren Zahnlosigkeit oder ein erhöhtes Maß an fehlenden

Zähnen mit höheren CAC-Werten korreliert. Die Anzahl der fehlenden Zähne ist ein leicht zugänglicher Marker und könnte als Marker für das Risiko atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen verwendet werden.

4.5 Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die klinischen Studien von Koppolu et al., 2013; und Mariotti et al., 2013 untersuchten den Effekten der nicht-chirurgischen Parodontaltherapie bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen durch Erhebung von Entzündungsmarkern.

In der Studie von Mariotti et al., 2013 wurden die Effekte der parodontalen Therapie bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontitis anhand der Erhebung der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) bestimmt. Verglichen mit der Gruppe der StudienteilnehmerInnen, welche ausschließlich eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, waren die Serumkonzentrationen von IL-6 und Hs-CRP in der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankung und parodontalen Erkrankung signifikant höher. Weiters führte die nicht-chirurgische Parodontaltherapie zu einer deutlichen Verbesserung der Werte der systemischen Entzündungsmarker innerhalb der an Parodontitis erkrankten Gruppe. Koppolu et al., 2013 untersuchte die Veränderungen der Serumspiegel der Entzündungsmarker CRP und TNF- α bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen vor und nach Parodontaltherapie. Eine klinisch erfolgreiche nicht-chirurgische Parodontaltherapie verringert tendenziell die Konzentration der zirkulierenden pro-inflammatorischen Marker und Zytokine CRP und TNF α . Dieser positive Effekt der parodontalen Therapie zeigte sich unabhängig vom Ausprägungsgrad der Erkrankung bei der Behandlungsbeginn.

4.6 Andere Assoziationen zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Querschnittsstudien von Koshy et al., 2017 und Boillot et al., 2015 beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Serumlipidprofil.

Ziel der Studie von Koshy et al., 2017 war der Nachweis der Assoziation zwischen parodontalen Parametern wie PI, BOP, PPD und CAL und dem Serumlipidprofil und

LpPLA2-Spiegel bei PatientInnen mit chronischer Parodontitis. Die Studie ergab, dass Lp-PLA2, TG und VLDL, welche bereits die Biomarker für die Vorhersage von atherosklerotischen Erkrankungen sind, mit den Markern der Parodontitis korrelieren und somit auch als Entzündungsmarker für Parodontitis genutzt werden könnten. Die Querschnittsstudie von Boillot et al., 2015 hingegen, untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten parodontopathogener Keime und der Aktivität der sekretorischen- (s-PLA2) und Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A2 (Lp-PLA2). Die Studie lieferte den Nachweis für einen Zusammenhang zwischen der s-PLA2-Aktivität und dem Auftreten parodontaler Mikroorganismen. Ebenso waren der mittlere klinische Attachmentverlust (CAL) und die mittlere Sondierungstiefe (PPD) signifikant mit der s-PLA2-Aktivität assoziiert. Allerdings wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lp-PLA2-Aktivität mit mikrobiologischen und klinischen Daten gefunden. In der Studie von Martu et al., 2017 wurde die Assoziation zwischen parodontopathogenen Mikroorganismen und CRP bestimmt. Von den vier untersuchten parodontalen Krankheitserregern *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* und *T. forsythia*, war nur das Vorhandensein von *P. gingivalis* aus subgingivalen Proben signifikant mit einer hohen Konzentration des C-reaktiven Proteins assoziiert. Die klinische Studie von Arvanitidis et al., 2017 erforschte die Wirkung der parodontalen Therapie auf die Thrombozyten-Reaktivität. Die Studie konnte zeigen, dass die Verbesserung der parodontalen Gesundheit nach nicht-chirurgischer Parodontaltherapie mit einer signifikanten Abnahme der Thrombozytenreaktivität einhergeht. Diese zeigt sich, als Reaktion auf Agonisten, in einer Abnahme der PAC-1-Bindung, einer geringeren Expression von P-Selektin und einer geringeren Induktion von Thrombozyten-Leukozyten-Komplexen.

5 Conclusio

Die vorliegenden Erkenntnisse sprechen stark für einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen, obwohl die Mechanismen dieser Beziehung nicht klar definiert sind. Der Pathogenese von parodontalen Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen liegen mehrere gemeinsame, systemische Entzündungsmechanismen zu Grunde. Eine parodontale Infektion kann die Bildung und das Fortschreiten atheromatöser Plaque einerseits direkt, durch Bakteriämie und bakterielle Invasion an entfernten Stellen, sowie indirekt, durch erhöhte Spiegel systemischer Entzündungsmediatoren, Lipide sowie hämostatischer und thrombotischer Faktoren, beeinflussen. Das Ausmaß des Einflusses von parodontalen Erkrankungen auf das Auftreten und die Progression von kardiovaskulären Erkrankungen ist jedoch noch unbekannt und bedarf weiterer Forschung.

Mehrere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten, da eine parodontale Therapie der Parodontitis den Spiegel von Entzündungsmediatoren im Blutserum senkt, das Lipidprofil verbessert und zu einer positiven Veränderung bei anderen Surrogatmarkern der kardiovaskulären Erkrankung führt. Bisher konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden, dass eine angemessene parodontale Therapie das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei PatientInnen mit Parodontitis verringern kann. Weitere Studien mit ausreichender Stichprobengröße und Nachbeobachtung sowie unter Berücksichtigung von Komplikationsfaktoren und Komorbiditäten sind erforderlich, um die genaue Rolle der Parodontitis in der Pathogenese der atherosklerotischen Erkrankung zu definieren.

Basierend auf den derzeit in der Literatur verfügbaren Informationen sollte bei jedem Patienten/jeder Patientin, welche/r an einer vaskulären Erkrankung leidet, zumindest einmal jährlich eine parodontale Untersuchung zu Abklärungszwecken und ggf. Behandlung erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

Arvanitidis E, Bizzarro S, Alvarez Rodriguez E, Loos BG, Nicu EA. Reduced platelet hyper-reactivity and platelet-leukocyte aggregation after periodontal therapy. *Thromb J*. 2017 Feb 6;15:5. doi: 10.1186/s12959-016-0125-x. PMID: 28190975; PMCID: PMC5292810.

Baehni P, Tonetti MS; Group 1 of the European Workshop on Periodontology. Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: a call for action--consensus view 1. Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education. *Eur J Dent Educ*. 2010 May;14 Suppl 1:2-3. doi: 10.1111/j.1600-0579.2010.00619.x.

Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J*. 2017 Sep;50(9):847-859. doi: 10.1111/iej.12710. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27770442.

Boillot A, Demmer RT, Mallat Z, Sacco RL, Jacobs DR, Benessiano J, Tedgui A, Rundek T, Papapanou PN, Desvarieux M. Periodontal microbiota and phospholipases: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):418-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.039. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26282947; PMCID: PMC4862208.

Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012 Nov;39(11):1065-74. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01942.x. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22966824.

Buchmann, R. (2011): *Patientengerechte Parodontologie*, Thieme, Stuttgart, 156.

Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2005 Mar;76(3):418-25. doi: 10.1902/jop.2005.76.3.418. PMID: 15857077.

Carallo C, Franceschi MS, Tripolino C, Iovane C, Catalano S, Giudice A, Crispino A, Figliuzzi M, Irace C, Fortunato L, Gnasso A. Periodontal Treatment Elevates Carotid Wall Shear Stress in the Medium Term. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1724. doi: 10.1097/MD.0000000000001724. PMID: 26496285; PMCID: PMC4620837.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, Joseph J. Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar;11(3):ZC41-ZC45. doi: 10.7860/JCDR/2017/23100.9552. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28511507; PMCID: PMC5427433.

Cohen DW. Periodontal medicine in the next millennium. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000 Feb;20(1):6-7. PMID: 11203549.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Letzte Aktualisierung: 27. Mai 2004 URL: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/complete_report/index.htm

Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005 Feb 8;111(5):576-82. doi: 10.1161/01.CIR.0000154582.37101.15. PMID: 15699278; PMCID: PMC2812915.

Donders HCM, IJzerman LM, Soffner M, van 't Hof AWJ, Loos BG, de Lange J. Elevated Coronary Artery Calcium scores are associated with tooth loss. *PLoS One.* 2020 Dec 16;15(12):e0243232. doi: 10.1371/journal.pone.0243232. PMID: 33326424; PMCID: PMC7743922.

Dür et al.: Die Gesundheit der österreichischen SchülerInnen im Lebenszusammenhang. Ergebnisse des WHO-HBSC-Survey 2006. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, 2007, S. 30-33

Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015 Dec;243(2):573-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.097. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26536303.

Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rösing CK, Haas AN. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *J Periodontol.* 2014 Apr;85(4):545-53. doi: 10.1902/jop.2013.130255. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23805809.

Gunaratnam M, Smith GL, Socransky SS, Smith CM, Haffajee AD. Enumeration of subgingival species on primary isolation plates using colony lifts. *Oral Microbiol Immunol.* 1992 Feb;7(1):14-8. doi: 10.1111/j.1399-302x.1992.tb00013.x. PMID: 1528619.

Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *J Periodontol.* 2015 Nov;86(11):1201-11. doi: 10.1902/jop.2015.150249. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26205747.

Hernández-Ríos P, Pussinen PJ, Vernal R, Hernández M. Oxidative Stress in the Local and Systemic Events of Apical Periodontitis. *Front Physiol.* 2017 Nov 1;8:869. doi: 10.3389/fphys.2017.00869. PMID: 29163211; PMCID: PMC5672116.

Jacobi N, Walther C, Borof K, Heydecke G, Seedorf U, Lamprecht R, Beikler T, Debus SE, Waldeyer C, Blankenberg S. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2048.

Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg.* 1991 Sep;126(9):1131-4. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410330093013. PMID: 1929845.

Jockel-Schneider Y, Bechtold M, Haubitz I, Störk S, Fickl S, Harks I, Eigenthaler M, Vollrath O, Baulmann J, Schlagenhauf U. Impact of anti-infective periodontal therapy on parameters of vascular health. *J Clin Periodontol.* 2018 Mar;45(3):354-363. doi: 10.1111/jcpe.12849. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29218774.

Jordan AR et al.: Update zu Parodontalerkrankungen in Deutschland 2014. Zentrale Ergebnisse der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie. *Parodontologie* 27 (2016) 4:403-412

Kato-Kogoe N, Kamiya K, Sakaguchi S, Omori M, Komori E, Kudo A, Nakamura S, Nakano T, Ueno T, Tamaki J, Hoshiga M. Salivary Microbiota Associated with Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction. *J Atheroscler Thromb.* 2023 Jul 1;30(7):820-833. doi: 10.5551/jat.63681. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36130883; PMCID: PMC10322742.

Koppolu P, Durvasula S, Palaparthy R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, Lingam S. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J.* 2013 Jul 10;15:92. doi: 10.11604/pamj.2013.15.92.2326. PMID: 24198887; PMCID: PMC3810246.

Koshy BS, Mahendra J. The Association between Periodontal Status, Serum Lipid Levels, Lipoprotein Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) in Chronic Periodontitis Subjects and Healthy Controls. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep;11(9):ZC17-ZC21. doi: 10.7860/JCDR/2017/27628.10565. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29207826; PMCID: PMC5713848.

Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health.* 2011 Jan 5;11:1. doi: 10.1186/1472-6831-11-1. PMID: 21208407; PMCID: PMC3020163.

Kumar KR, Ranganath V, Naik R, Banu S, Nichani AS. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis--a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2014 Dec;49(6):836-44. doi: 10.1111/jre.12172. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24620793.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517. PMID: 29926938.

Lautenbacher S, Gauggel S: Neuropsychologie psychischer Störungen, (2010): 2. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg, 122.

Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, Gazeta CA, Azeredo ML, Markoski M, Pellanda LC, Gottschall CAM, Quadros AS. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:76-80. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.012. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31810741.

Mahendra J, Mahendra L, Felix J, Romanos G. Prevalence of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm and atherosclerotic plaques of patients undergoing coronary revascularization surgery. *J Indian Soc Periodontol*. 2013 Nov;17(6):719-24. doi: 10.4103/0972-124X.124476. PMID: 24554879; PMCID: PMC3917199.

Mariotti G, Quaranta A, Merli M, Holtzman LP, Piemontese M. Chronic Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Controlled Clinical Trial. *European Journal of Inflammation*. 2013;11(2):459-467. doi:10.1177/1721727X1301100215

Martu S, Nicolaiciuc O, Solomon S, Sufaru I, Scutariu M, Rezus C, Popescu E. The Evaluation of the C Reactive Protein Levels in the Context of the Periodontal Pathogens Presence in Cardiovascular Risk Patients. *Rev. Chim.[internet]*. 2017 May;68(5):1081-1084. Available from: <https://doi.org/10.37358/RC.17.5.5616>

McGee DL; Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005 Feb;15(2):87-97. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.012. PMID: 15652713.

Meng HX. [Association between periodontitis and diabetes mellitus]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007 Feb 18;39(1):18-20. Chinese. PMID: 17304319.

Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015 Oct;69(1):7-17. doi: 10.1111/prd.12104. PMID: 26252398.

Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol*. 2017 Aug;88(8):778-787. doi: 10.1902/jop.2017.170023. Epub 2017 May 11. PMID: 28492359.

Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S17-S27. doi: 10.1111/jcpe.12937. PMID: 29926503.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997 Jun;14:9-11. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x. PMID: 9567963.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.

Rateitschak K, Wolf H, Rateitschak E: *Farbatlanten der Zahnmedizin 1. Parodontologie*. 2012;3:(1,21-23,36,55,66)

Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40 Suppl 14(0 14):S51-69. doi: 10.1111/jcpe.12060. PMID: 23627334; PMCID: PMC4554326.

Seinost G, Horina A, Arefnia B, Kulnik R, Kerschbaumer S, Quehenberger F, Muster V, Gütl K, Zelzer S, Gasser R, Mangge H, Aigner R, Brodmann M, Wimmer G. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2020 Nov;313:60-69. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33032234.

Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. 2017 Oct;75(1):7-23. doi: 10.1111/prd.12221. PMID: 28758294.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PMID: 9495612.

Spornitz: *Anatomie und Physiologie der Pflege*. 6. Auflage, 2010. S. 215-216, S. 216-218, S. 218, S. 227, S. 228-229, S. 229

Statistik Austria, Gesundheitsbefragung 2006/2007, 2007, S. 30-31

Steffel J, Lüscher T: *Herz-Kreislauf*. 2. überarbeitete Auflage, 2014, S.30,31,58-60.

Stegeman CA. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc Nurse*. 2005 Apr;23(4):233-40; quiz 241-2. doi: 10.1097/00004045-200504000-00009. PMID: 15824612.

Stewart R, West M. Increasing Evidence for an Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):549-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020869. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26762522.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S149-S161. doi: 10.1111/jcpe.12945. Erratum in: *J Clin Periodontol*. 2019 Jul;46(7):787. PMID: 29926495.

Van Dyke TE, Sheilsh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005 Jan;7(1):3-7. PMID: 15736889; PMCID: PMC1351013.

Vouros ID, Kalpidis CD, Chadjipantelis T, Konstantinidis AB. Cigarette smoking associated with advanced periodontal destruction in a Greek sample population of patients with periodontal disease. *J Int Acad Periodontol*. 2009 Oct;11(4):250-7. Erratum in: *J Int Acad Periodontol*. 2010 Jan;12(1):31. PMID: 19886400.

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011 Oct 1;378(9798):1244-53. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21846575.

Wimmer G, Janda M, Wieselmann-Penkner K, Jakse N, Polansky R, Pertl C. Coping with stress: its influence on periodontal disease. *J Periodontol*. 2002 Nov;73(11):1343-51. doi: 10.1902/jop.2002.73.11.1343. PMID: 12479640.

Włosowicz M, Wożakowska-Kapłon B, Górska R. Periodontal disease in relation to selected parameters of the cardiovascular system in a group of patients with stable angina pectoris. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):181-6. doi: 10.5114/ceji.2014.43720. Epub 2014 Jun 27. PMID: 26155121; PMCID: PMC4440030.

Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994 Jun;5:66-77. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00019.x. PMID: 9673163.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, 2009.

Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38(3):229-35. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01689.x. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21198768.