

**Diplomarbeit**

**Schweregrad der Parodontitis und  
kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Morbidität bei  
Patienten mit pAVK.**

eingereicht von

**Felix Gallistl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

**Herrn ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gerald Seinost**

und

**Frau Dr.<sup>in</sup> scient. med. Anja Horina, MSc**

Graz, 14.08.2018

### *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 14.08.2018*

*Felix Gallistl eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Univ. Prof. Dr. *Gerald Seinos* für seinen Themenvorschlag sowie die Ermöglichung dieser Diplomarbeit, aber vor allem für seine wertvolle und hilfreiche Unterstützung bedanken. Ebenso gilt mein Dank auch Frau Dr.<sup>in</sup> *Anja Horina*. Sie stand mir immer mit viel Hilfsbereitschaft und Interesse zur Seite. Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Eltern und bei meinem Bruder bedanken, die mich stets tatkräftig bei meinen Entscheidungen unterstützten, und es mir vor allem auch ermöglichten, meine Zukunft selbst zu gestalten. Schlussendlich möchte ich mich natürlich auch bei der *Medizinischen Universität Graz* bedanken, die mir nicht nur eine großartige Ausbildung ermöglichte, sondern auch die Gelegenheit bot, Studienaufenthalte im Ausland zu absolvieren.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zahlreiche Studien legen den Verdacht nahe, dass parodontale Erkrankungen mit atherosklerotisch-verursachten Gefäßerkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), der koronaren Herzkrankheit (KHK) und der zerebral-arteriellen Verschlusskrankheit (zAVK) assoziiert sind. Das Ziel dieser Diplomarbeit war es herauszufinden, ob der Schweregrad parodontaler Erkrankungen mit klinischen Folgeerscheinungen der Atherosklerose in Verbindung steht. Zusätzlich sollte ermittelt werden, ob sich parodontale, metabolische und klinisch-anthropometrische Parameter zwischen den einzelnen Schweregraden einer parodontalen Erkrankung, und dem Ausmaß einer arteriellen Verschlusskrankheit (AVK), unterscheiden würden.

**Material und Methoden:** Die Diplomarbeit wurde im Rahmen einer bereits laufenden klinischen Studie an der Klinischen Abteilung für Angiologie, Graz durchgeführt (PARO-KLIF 256-B00). Während des Screeningprozesses wurden von insgesamt 412 PatientInnen jene Daten erhoben, die für diese Diplomarbeit herangezogen wurden. Alle PatientInnen waren von einer pAVK und einer parodontalen Erkrankung betroffen. Parodontale Erkrankungen wurden klinisch in eine Gingivitis oder eine Parodontitis eingeteilt, ihre Schweregrade in leicht bzw. moderat und schwer. Jene PatientInnen mit einer pAVK und gegebenenfalls einer weiteren kardiovaskulären Komorbidität wie einer KHK oder einer zAVK, wurden in vier klinische Gruppen eingeteilt. Dabei hatten PatientInnen in Gruppe 1) nur eine pAVK, in Gruppe 2) eine pAVK und eine zusätzliche KHK, in Gruppe 3) eine pAVK und eine zusätzliche zAVK, und in Gruppe 4) eine pAVK sowie eine KHK und eine zAVK. Zu den klinisch-anthropometrischen Parametern zählten: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, body mass index, sowie der systolische und diastolische Blutdruck. Zu den parodontalen Parametern zählten: Anzahl der Zähne zum Zeitpunkt der Aufnahme, der DMF-T Index (Summe der kariösen, fehlenden und plombierten Zähne) und der PISA-Score (Fläche des entzündeten Parodontiums in mm<sup>2</sup>). Zu den metabolischen Parametern gehörten: Nüchternplasmaglukose und HbA1c, sowie Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Lipoprotein a. Anschließend wurde analysiert, ob sich diese Parameter zwischen den Schweregraden einer

parodontalen Erkrankung, und den vier klinischen Gruppen unterscheiden würden. Ob der Schweregrad einer Parodontitis mit dem Ausmaß einer arteriellen Verschlusskrankheit assoziiert war, wurde zuletzt untersucht.

**Ergebnisse:** Von den metabolischen Parametern war das Gesamtcholesterin zwischen den klinischen Gruppen bei PatientInnen mit einer alleinigen pAVK signifikant höher ( $p=0,043$ ) als bei jenen mit einer zusätzlichen KHK (179,5mg/dl vs. 163,5mg/dl). Die restlichen Lipidparameter unterschieden sich zwischen den klinischen Gruppen nicht. Die Nüchternplasmaglukose lag bei einer generalisierten AVK signifikant ( $p=0,031$ ) höher als bei einer alleinigen pAVK (109mg/dl vs. 98mg/dl). Ebenso war auch der HbA1c bei einer generalisierten AVK signifikant höher ( $p=0,019$ ) als bei einer alleinigen pAVK vorzufinden (45,5mmol/mol vs. 39mmol/mol). Von den parodontalen Parametern unterschied sich die Anzahl der Zähne zwischen den vier klinischen Gruppen nicht signifikant, jedoch war die mediane Zahnanzahl bei einer generalisierten AVK am kleinsten, während sie bei einer alleinigen pAVK am höchsten lag (14 Zähne vs. 19 Zähne). Ebenso wenig unterschied sich der PISA-Score, und somit die Entzündungsfläche des Parodontiums, zwischen den klinischen Gruppen signifikant. Dieser war jedoch bei einer pAVK mit einer zusätzlichen KHK am kleinsten, und bei einer pAVK mit einer zusätzlichen zAVK am größten (561,98mm<sup>2</sup> vs. 1148,89mm<sup>2</sup>) vorzufinden. Der DMF-T Index, und somit der Kariesbefall der Zähne, war bei einer generalisierten AVK signifikant höher ( $p=0,02$ ) als bei einer alleinigen pAVK (28 vs. 23). Von den klinisch-anthropometrischen Parametern unterschieden sich das Körpergewicht, der BMI, die waist to hip ratio, sowie der systolische als auch diastolische Blutdruck zwischen den klinischen Gruppen nicht signifikant, wobei der systolische Blutdruck, der BMI, sowie die waist to hip ratio, in jeder klinischen Gruppe im Median über der Norm gefunden wurden.

Analog zu den oben erwähnten metabolischen Parametern unterschieden sich die Plasmalipide nicht signifikant zwischen den einzelnen Schweregraden der parodontalen Erkrankungen. Dies galt auch für den HbA1c und die Nüchternplasmaglukose. Von den parodontalen Parametern hatten PatientInnen mit einer schweren Parodontitis signifikant ( $p<0,0001$ ) weniger Zähne als jene mit einer schweren Gingivitis. (15 Zähne vs. 21 Zähne). Ebenso war eine moderate Parodontitis mit signifikant ( $p=0,006$ ) weniger Zähnen, im Vergleich zu einer

schweren Gingivitis, assoziiert (14,5 Zähne vs. 21 Zähne). Der PISA-Score unterscheidet sich zwischen den parodontalen Schweregraden nicht signifikant, war allerdings bei einer schweren Parodontitis am höchsten (751,25mm<sup>2</sup>), und bei einer schweren Gingivitis am niedrigsten (695,44mm<sup>2</sup>). Der DMF-T Index war bei einer schweren Parodontitis signifikant ( $p=0,007$ ) größer als bei einer schweren Gingivitis (25 vs. 23). Von den klinisch-anthropometrischen Parametern unterschieden sich das Körpergewicht, der BMI, die waist to hip ratio sowie der systolische als auch der diastolische Blutdruck zwischen den einzelnen parodontalen Schweregraden nicht signifikant.

Zwischen dem Schweregrad einer Parodontitis und den klinischen Gruppen, konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ( $p=0,624$ ), jedoch wurde in allen vier Gruppen eine schwere Parodontitis am häufigsten vorgefunden.

**Schlussfolgerung:** Wir konnten im Rahmen unserer Studie keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer arteriellen Verschlusskrankheit und dem Schweregrad einer parodontalen Erkrankung finden, allerdings zeigten unsere Ergebnisse, dass die Mehrheit der PatientInnen, unabhängig vom Ausmaß ihrer AVK, eine schwere Parodontitis hatten. Aufgrund der erhöhten Prävalenz von parodontalen Erkrankungen bei PatientInnen mit pAVK ist jedenfalls eine zahnärztliche Untersuchung im Rahmen des Managements dieses PatientInnenkollektivs empfehlenswert.

**Schlüsselwörter:** Gingivitis, Parodontitis, Atherosklerose, pAVK, KHK, zAVK, Zahnanzahl, DMF-T Index, PISA-Score

## **Abstract**

**Background:** Multiple studies suggest the potential impact of periodontal disease on clinical atherosclerotic findings such as peripheral artery disease (PAD), ischemic heart disease (IHD), stroke and transient ischemic attack (TIA) as an aggravating risk factor, although the exact molecular pathway still remains uncertain. The purpose of this diploma thesis was to analyse whether the severity of periodontal disease was associated with clinical findings of atherosclerotic occlusive disease. Furthermore we investigated whether periodontal, metabolic and anthropometric parameters would differentiate between the severity of periodontitis and the extend of atherosclerotic occlusive disease.

**Methods:** The diploma thesis had been included in a formerly ongoing research study (PARO-KLIF 256-B00) of the Department of Angiology, Graz/Austria. In this diploma thesis we analysed data of 412 individuals in total, which all had periodontal disease and PAD at the time of enrolment. Histories of former myocardial infarction and/or TIA/strokes were also documented. Each periodontal disease was clinically diagnosed as either gingivitis or periodontitis. Depending on the periodontal degree of severity, gingivitis and periodontitis were furthermore differentiated into light/moderate and severe, respectively. Regarding the history of atherosclerotic disease, four clinical groups were created as such: group 1) encompassed only patients with PAD, group 2) included PAD and IHD, group 3) involved PAD plus stroke/TIA, and group 4) included all cardiovascular comorbidities such as PAD, IHD and stroke/TIA. The clinical and anthropometric parameters involved: age, gender, body height, body weight, body mass index, systolic and diastolic blood pressure. The periodontal parameters encompassed: number of present teeth at admission, DMF-T index (sum of decayed, missing and filled teeth), and PISA-Score (Periodontal Inflamed Surface Area in mm<sup>2</sup>). The metabolic parameters included: fasting plasma glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol, triglycerides, and lipoprotein a. We analysed whether these parameters would differentiate between the severity of periodontal disease and the clinical groups. Finally, we investigated if the severity of periodontitis was associated with the extend of atherosclerotic disease.

**Results:** Regarding the metabolic parameters, total cholesterol was statistically significant ( $p= 0.043$ ). It was higher in patients who presented with only PAD compared to patients with additional IHD (179,5mg/dl vs 163,5mg/dl). The remaining lipids such as LDL cholesterol, HDL cholesterol, lipoprotein a and triglycerides did not significantly differ between the clinical groups. Fasting plasma glucose was significantly ( $p=0.031$ ) higher in patients with generalized arterial occlusive disease compared to patients with only PAD (109mg/dl vs 98mg/dl). Likewise to this finding, the HbA1c was also significantly ( $p=0.019$ ) higher in patients with generalized occlusive disease compared to patients with PAD (45,5mmol/mol vs. 39mmol/mol). Regarding the periodontal parameters, the number of present teeth did not significantly differ between the clinical groups, although the mean number of present teeth was lower in patients with generalized occlusive disease compared to individuals with only PAD (14 teeth vs. 19 teeth). The PISA-score did not significantly differ either between the clinical groups. The DMF-T index was significantly ( $p=0.02$ ) increased in patients with generalized occlusive disease, whereas it was found to be decreased in patients with PAD (28 vs. 23). Regarding the clinical and anthropometric parameters, body weight, BMI, waist to hip ratio, systolic and diastolic blood pressure did not significantly differ between the four clinical groups, although the systolic blood pressure, the BMI and the waist to hip ratio were all found to be above mean normal ranges.

Regarding the lipid parameters, we could not find a significant difference between the degree of severity of periodontal disease. Neither fasting plasma glucose, nor HbA1c were significantly different between the severity of periodontal disease, although both metabolic parameters were the highest in patients with moderate periodontitis (101mg/dl vs. 40mmol/mol). Patients with severe periodontitis had significantly ( $p<0.0001$ ) less teeth than those with severe gingivitis (15 teeth vs. 21 teeth). Furthermore, patients with moderate periodontitis had a significantly ( $p=0.006$ ) lower number of teeth than patients with severe gingivitis (14.5 teeth vs. 21 teeth). PISA score did not significantly differ between severity in periodontal disease, but was highest in severe periodontitis, and lowest in severe gingivitis (751.25mm<sup>2</sup> vs. 695.44mm<sup>2</sup>). DMF-T index was significantly ( $p=0.007$ ) higher in patients with severe periodontitis than in those with severe gingivitis (25 vs. 23). Regarding the clinical and anthropometric parameters, body weight, BMI, systolic

and diastolic blood pressure did not significantly differ between severity of periodontal disease.

There was no significant ( $p=0.624$ ) association between severity of periodontitis and the clinical groups, although severe periodontitis was most frequent in all clinical groups.

**Conclusion:** We could not find a significant association between severity of periodontal disease and extent of atherosclerotic vascular disease. However, the majority of our patients presented with severe periodontitis. Due to the increased prevalence of periodontal disease in patients with PAD, periodontal examination seems reasonable.

**Key words:** gingivitis, periodontitis, atherosclerosis, PAD, IHD, stroke, number of present teeth, DMF-T Index, PISA-Score

## Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i> .....	<i>i</i>
<i>Danksagungen</i> .....	<i>ii</i>
<i>Zusammenfassung</i> .....	<i>iii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>vi</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	<i>ix</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis und Glossar</i> .....	<i>xii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>xiv</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>xvi</i>

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Atherosklerose</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Pathophysiologie.....	3
1.1.2 Bekannte atherosklerotische Risikofaktoren.....	9
1.1.3 Medikamentöse Therapie in der Primärprävention.....	14
1.1.4 Lebensstiländerung.....	15
1.1.5 Einfluss parodontaler Erkrankungen auf atherosklerotische Manifestationen.....	16
<b>1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK</b> .....	<b>17</b>
1.2.1 Epidemiologie.....	17
1.2.2 Pathophysiologie.....	17
1.2.3 Körperliche Untersuchung.....	18
1.2.4 Klassifikation nach Fontaine.....	19
1.2.5 Klassifikation nach Rutherford.....	19
1.2.6 Nicht-invasive Diagnostik.....	19
1.2.7 Prognose.....	20
1.2.8 Therapie der pAVK.....	21
1.2.9 Einfluss parodontale Erkrankungen auf die periphere Verschlusskrankheit.....	26
<b>1.3 Koronare Herzkrankheit, KHK</b> .....	<b>27</b>
1.3.1 Epidemiologie.....	27
1.3.2 Pathophysiologie.....	28
1.3.3 Einfluss parodontaler Erkrankungen auf kardiovaskuläre Manifestationen.....	30
<b>1.4 Zerebral-arterielle Verschlusskrankheit, zAVK</b> .....	<b>32</b>
1.4.1 Epidemiologie.....	32
1.4.2 Definition.....	32

1.4.3	Symptome .....	33
1.4.4	Pathophysiologie .....	35
1.4.5	Ischämischer Schlaganfall .....	36
1.4.6	Intrakranielle Blutung .....	36
1.4.7	Einfluss parodontaler Erkrankungen auf zerbravovaskuläre Manifestationen .. .....	37
<b>1.5</b>	<b>Parodontale Erkrankungen.....</b>	<b>39</b>
1.5.1	Aufbau des Parodontiums.....	39
1.5.2	Klassifikation parodontaler Erkrankungen .....	40
1.5.3	Ätiologie.....	40
1.5.4	Gingivits.....	40
1.5.5	Parodontitis .....	41
1.5.6	Risikofaktoren einer parodontalen Erkrankung.....	44
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung .....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>47</b>
3.1	Studiendesign.....	47
3.2	Einschlusskriterien.....	47
3.3	Ausschlusskriterien.....	48
3.4	Erhebung klinischer und anthropometrischer Parameter.....	48
3.5	Erhebung metabolischer Parameter .....	48
3.6	Erhebung parodontaler Parameter.....	49
3.7	Erhebung von Gingivitis und Parodontitis inkl. Schweregrade nach parodontaler Grunduntersuchung (PGU).....	49
3.8	Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	49
3.9	Erhebung atherosklerotischer Manifestationen bzw. klinischer Events.....	49
3.10	Gruppeneinteilung anhand der klinischen Manifestationen der arteriellen Verschlusskrankheit, AVK.....	50
<b>4</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
5.1	Häufigkeitsverteilung beider Geschlechter .....	52
5.2	Häufigkeitsverteilung klinischer und anthropometrischer Parameter .....	52
5.3	Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren .....	53
5.4	Häufigkeitsverteilung parodontaler Erkrankungen bei Männern und Frauen .....	54
5.5	Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen .....	54
5.6	Häufigkeitsverteilung der Gingivitis und Parodontitis in klinischen Gruppen.....	55
5.7	Häufigkeitsverteilung des DMF-T Index in klinischen Gruppen .....	55

5.8	Erhebung von normal,- und nicht normal verteilten Daten.....	56
5.9	Lipidparameter der klinischen Gruppen .....	58
5.10	Glukoseprofil der klinischen Gruppen .....	61
5.11	Anzahl der Zähne in klinischen Gruppen .....	63
5.12	PISA-Score der klinischen Gruppen .....	64
5.13	DMF-T Index der klinischen Gruppen .....	65
5.14	Klinisch/anthropometrischer Parameter in klinischen Gruppen .....	66
5.15	Lipidprofil bei parodontalen Erkrankungen.....	67
5.16	Glukoseprofil bei parodontalen Erkrankungen .....	68
5.17	Anzahl der Zähne bei parodontalen Erkrankungen .....	68
5.18	PISA-Score bei parodontalen Erkrankungen.....	70
5.19	DMF-T Index bei parodontalen Erkrankungen .....	71
5.20	Klinisch/anthropometrische Parameter bei parodontalen Erkrankungen .....	73
5.21	Assoziation zwischen Parodontitis und pAVK inklusive kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	74
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>77</b>
6.1	Metabolische Parameter bei AVK und Parodontitis.....	77
6.2	Anzahl der Zähne bei AVK und parodontalen Erkrankungen .....	78
6.3	PISA-Score und DMF-T Index bei AVK-PatientInnen und parodontalen Erkrankungen .....	79
6.4	Anthropometrische Parameter bei AVK-PatientInnen und parodontalen Erkrankungen .....	79
6.5	Zusammenhang zwischen pAVK und Parodontitis.....	80
6.6	Limitationen der Diplomarbeit .....	81
6.7	Schlussfolgerung .....	82
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

ABI: Ankle-brachial Index  
ACS: Acute coronary syndrome  
AFC: Arteria femoralis communis  
AFS: Arteria femoralis superficialis  
AHA/ACC: American hospital association/American College of Cardiology  
AK: Antikörper  
AP: Angina pectoris  
APOE: Apolipoprotein E  
ATP: Adenosintriphosphat  
AVK: Arterielle Verschlusskrankheit  
BMS: Bare metal stent  
BNS: Bare nitinol stent  
CAL: Clinical attachment loss  
CD: Cluster of differentiation  
CDK-2: Cyclin-dependent protein kinase complex 2  
CI: Claudicatio intermittens  
CMV: Zytomegalie Virus  
CNS: Covered nitinol stent  
CPITN: Community Periodontal Index of Treatment Needs  
CRP: C- reaktives Protein  
CTA: Computertomographie-Angiographie  
DES: Drug eluting stent  
DM: Diabetes mellitus  
DMF-T: Decayed (kariös), Missing (fehlend), Filled (plombiert) Teeth  
EKG: Elektrokardiographie  
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay  
GFR: Glomeruläre Filtrationsrate  
GMZ: Glatte Muskelzellen  
HbA1: Hämoglobin A1  
HDL: High density lipoprotein  
HI: Hochdosierte Statine  
ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1  
Ig: Immunglobulin  
IHD: Ischemic heart disease  
IL-6: Interleukin 6  
IMT: Intima-media thickness  
IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie  
KHK: Koronare Herzkrankheit  
LAD: Left anterior descending coronary artery  
LDL: Low density lipoprotein  
LEAD: Lower extremity arterial disease  
LMI: Niedrig/moderat dosierte Statine  
LPA: Lipoprotein a  
LOX-1: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1  
MCP-1: Membrane cofactor protein 1  
MI: Myocardial infarction  
MMP: Matrix metalloproteinase  
MPO: Myeloperoxidase

MRA: Magnetresonanzangiographie  
N: Anzahl  
NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction  
oxLDL: Oxidiertes Low-Density Lipoprotein  
PAD: Peripheral artery disease  
PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PCR: Polymerase chain reaction  
PDGF: Platelet derived growth factor  
PEB: Paclitaxel-eluting balloon  
PISA: Periodontal inflamed surface area (Fläche des entzündeten Parodontiums in mm<sup>2</sup>)  
PTA: Perkutane Transluminale Angiographie  
PTFE: Polytetrafluoroethylen  
R: Resistance  
SAB: Subarachnoidalblutung  
SCD: Sudden Cardiac Death  
SCH: Subklinische Hypothyreoidismus  
SGLT-2: Sodium-glucose transport protein-2  
SIG: Signifikanz  
SRs: Scavenger receptors  
STD.ABW: Standardabweichung  
STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction  
TAFI: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor  
TEA: Thrombendarteriektomie  
TG: Triglyzeride  
TIA: Transitorische Ischämische Attacke  
TLC: Therapeutic lifestyle change  
TLRs: Toll-like receptors  
UA: Unstable Angina pectoris  
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1  
ZAVK: Zerebral-arterielle Verschlusskrankheit

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: LDL-Zielwerte (mg/dl) und Schnittpunkte für eine therapeutische Lebensstilveränderung (TLC) und medikamentöse Therapie bei unterschiedlichen Risikogruppen (Longo and Harrison, 2013).....	12
Tabelle 2: Einteilung der PatientInnen anhand ihrer klinischen AVK in vier Gruppen. ....	50
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Männer und Frauen.....	52
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung metrisch-skaliertes Parameter.....	52
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	53
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der parodontalen Erkrankungen in beiden Geschlechtern. ....	54
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Gruppen 1 bis 4. ....	54
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen 1 bis 4 mit ihren zugehörigen parodontalen Erkrankungen und Schweregraden. ....	55
Tabelle 9: Mittelwert und Standardabweichung des DMF-T Index in den Gruppen 1 bis 4.....	55
Tabelle 10: Der Shapiro-Wilk Test zeigt anhand der Signifikanz, ob ein Parameter normal oder nicht normal verteilt war. ( $p > 0,05$ , bzw. $p < 0,05$ ).....	57
Tabelle 11: Die Tabelle zeigt den Median der einzelnen Fettparameter in den klinischen Gruppen 1 bis 4. Das Gesamtcholesterin war bei einer alleinigen pAVK (180mg/dl) signifikant höher als bei einer zusätzlichen KHK (164mg/dl) ( $p = 0,043$ ). ....	59
Tabelle 12: Die Korrektur fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und LDL-Cholesterin.....	60
Tabelle 13: Nach der Korrektur unterschied sich das Gesamtcholesterin signifikant zwischen pAVK-PatientInnen und jenen mit zusätzlicher KHK.....	60
Tabelle 14: Median für HbA1c und Nüchternplasmaglukose in den Gruppen 1 bis 4. ....	61

Tabelle 15: Die Nüchternplasmaglukose unterschied sich signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und der Gruppe 4.....	63
Tabelle 16: Der HbA1c unterschied sich nach der Korrektur signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und der Gruppe 4. ....	63
Tabelle 17: Mediane Anzahl der Zähne in Gruppe 1 bis 4. ....	64
Tabelle 18: Die Anzahl der Zähne unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht signifikant.....	64
Tabelle 19: Medianer PISA-Score in den klinischen Gruppen 1 bis 4. ....	64
Tabelle 20: Der DMF-T Index unterscheidet sich nach korrigierter Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 4 ( $p= 0,02$ ). ....	66
Tabelle 21: Median der anthropometrischen Parameter in Gruppe 1 bis 4. ....	66
Tabelle 22: Nach der Korrektur konnten keine signifikanten Unterscheide zwischen den Gruppierungen und der waist to hip ratio aufgedeckt werden. ....	67
Tabelle 23: Median der Lipidparameter bei parodontalen Erkrankungen. ....	67
Tabelle 24: Median der Nüchternplasmaglukose und des HbA1c bei parodontalen Erkrankungen. ....	68
Tabelle 25: Die Zahnanzahl unterschied sich signifikant zwischen einer schweren Parodontitis und einer schweren Gingivitis, sowie zwischen einer moderaten Parodontitis und einer schweren Gingivitis.....	70
Tabelle 26: Die Tabelle zeigt den Median des PISA-Scores bei parodontalen Erkrankungen.....	71
Tabelle 27: Der DMF-T Index unterschied sich signifikant zwischen einer schweren Gingivitis und einer schweren Parodontitis. ....	73
Tabelle 28: Median klinisch/anthropometrischer Parameter bei parodontalen Erkrankungen.....	74
Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Parodontitis zwischen den Gruppen.....	75

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Zu sehen ist eine gesunde Gingiva mit blassrosiger Färbung und einem scharfen, festhaftenden Zahnfleischrand (Highfield, 2009)..... 39
- Abbildung 2: Zu sehen ist eine Gingivitis mit (a) einem getröteten, ödematösen Zahnfleisch. Abbildung (b) zeigt eine schwere ödematöse Gingivitis mit markantem Erythem und ödematöser Schwellung, die sich über den Zahnfleischrand ausbreitet (Highfield, 2009)..... 41
- Abbildung 3: Zu sehen ist eine chronische generalisierte Parodontitis einer 55-Jährigen Frau (a) mit einer generalisierten Rückbildung des Zahnfleischs, Plaque, Zahnstein und einer anterioren Migration der Zähne mit Lückenbildung. Die röntgenologische Aufnahme (b) zeigt einer generalisierten fortgeschrittenen Knochenverlust, der sich horizontal, als auch vertikal manifestiert (Highfield, 2009). ..... 42
- Abbildung 4: Zu sehen ist eine generalisierte aggressive Parodontitis bei einem 21-Jährigen Patienten mit einer anterioren gingivalen Rückbildung (a) aufgrund eines Haftverlustes. Die Entzündung ist nicht ausgeprägt aufgrund einer adäquaten Therapie und Remission der Erkrankung. Eine ältere röntgenologische Aufnahme (b) zeigt normale Knochenstrukturen. Eine aktuelle Aufnahme (c) zeigt einen fortgeschrittenen Knochenverlust und spiegelt die schnelle Destruktion der Erkrankung wieder (Highfield, 2009). ..... 43
- Abbildung 5: Anhand der Kurtosis kann beim Parameter *Gewicht* von einer Normalverteilung ausgegangen werden..... 58
- Abbildung 6: PatientInnen mit alleiniger pAVK hatten ein signifikant höheres Gesamtcholesterin als jene mit zusätzlicher KHK. .... 60
- Abbildung 7: Die Nüchternplasmaglukose fand sich bei einer generalisierten AVK signifikant höher als bei einer alleinigen pAVK..... 62
- Abbildung 8: Der HbA1c war bei einer generalisierten AVK signifikant höher als bei einer alleinigen pAVK. .... 62
- Abbildung 9: Der DMF-T Index unterschied sich signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und 4 ( $p= 0,02$ ). Eine generalisierte AVK war mit einem größeren Kariesbefall assoziiert als eine alleinige pAVK. .... 65
- Abbildung 10: Bei einer schweren Parodontitis waren signifikant weniger Zähne vorzufinden als bei einer schweren Gingivitis. Dieser signifikante Unterschied fand

sich auch zwischen einer moderaten Parodontitis und einer schweren Gingivitis vor. .... 69

Abbildung 11: Der DMF-T Index war bei einer schweren Parodontitis signifikant höher als bei einer schweren Gingivitis (25 vs. 23). .... 72

Abbildung 12: Eine Parodontitis fand sich zwischen beiden klinischen Gruppen gleich verteilt, wobei eine schwere Parodontitis in jeder Gruppe am häufigsten vorzufinden war. .... 75

Abbildung 13: Eine schwere Parodontitis fand sich in jeder Gruppe am häufigsten, gefolgt von einer schweren Gingivitis. .... 76

# 1 Einleitung

## 1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine Folge entzündlicher, oxidativer und mechanischer Vorgänge, die aufgrund multipler interner und externer Faktoren, insbesondere Lipide und arterielle Hypertonie, sich chronisch auf das Endothelium arterieller Gefäße auswirken, und primär zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion und Verdickung der Intima führen. Die anschließende atheromatöse Plaquebildung zeigt dabei ein präferenzielles Vorkommen in bestimmten Arterien und Zonen im Gefäßsystem (1). Mit dem Begriff „Atherosklerose“ werden oftmals irrtümlich unterschiedliche Typisierungen der Arteriosklerose definiert, die einzeln nicht nur durch ihre strukturellen Veränderungen charakterisiert sind, sondern auch durch ihre spezifischen Ursachen und Entwicklungsschritte (2). Die klinischen Folgen der Atherosklerose bleiben weiterhin die führenden Ursachen für Tod und Behinderung weltweit (3).

Die Atherosklerose ist die weltweit führende Ursache vaskulärer Erkrankungen. Zu ihren klinischen Hauptmanifestationen zählen die *koronare Herzkrankheit (KHK)*, der *ischämische Schlaganfall* (der zerebral-arteriellen Verschlusskrankheit (zAVK) zugehörig), und die *periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)* (4). In den Industriestaaten zeigt sich seit Mitte des 20. Jahrhunderts ein starker Abfall der Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzkrankheit und des ischämischen Schlaganfalls. So konnte beispielsweise in Großbritannien eine Reduktion der Todesraten von vaskulären Erkrankungen bei Männern mittleren Alters (35-69 Jahre) von etwa 700/100 000/Jahr im Jahre 1950 auf weniger als 200 im Jahre 2010 beobachtet werden. Industrieökonomisch benachteiligte Länder verzeichneten ebenso rückläufige Mortalitätsraten von Schlaganfällen während der letzten Jahrzehnte, jedoch scheint die Sterblichkeitsrate der ischämischen Herzerkrankung stärker zu variieren. Einige Nationen erleben heute einen Anstieg, vor allem in Osteuropa und Asien, andere wiederum einen Abfall (5, 6). Viele asiatische Nationen verzeichneten kürzlich einen Anstieg der Koronaren Herzkrankheit in der erwachsenen Bevölkerung mit einer Mortalitätsrate von 103 bis 366 pro 100 000. Vor allem die Zunahme der gemessenen Plasmalipide scheint hierfür eine wichtige Rolle zu spielen. Während der letzten Dekade zeigte sich ein auffälliger Kostenanstieg aufgrund atherosklerotischer

Folgeerscheinungen. Dies manifestierte sich vorwiegend in Ostasien, wo ein Anstieg der Todesfälle und Behinderungen von 117,2 bzw. 115,3% registriert werden konnte (7).

Zahlreiche beeinflussbare atherosklerotische Risikofaktoren wurden bereits identifiziert. Auch deren kausale Bedeutung konnte bei vielen von diesen bereits erforscht werden. Die umfassenden Veränderungen der gesundheitlichen Lebensführung und Therapiemöglichkeiten dieser Risikofaktoren sind für den straken Abfall der vaskulären Mortalität in den Industriestaaten verantwortlich (4).

Eine Studie aus Mexikostadt untersuchte die Häufigkeit und Assoziationsmuster kardiovaskulärer Risikofaktoren in Zusammenhang mit atherosklerotischen Manifestationen in fünf verschiedenen arteriellen Strömungsgebieten (Circulus arteriosus Willisii, Koronararterien, Karotiden, Nierenarterien und Aorta). 185 Individuen in toto, davon 107 Männer mit einem medianen Alter von 35 Jahren, und 78 Frauen mit einem medianen Alter von 30 Jahren wurden postmortem autoptisch untersucht. Dabei zeigten sich atherosklerotische Läsionen in zumindest einem arteriellen Strömungsgebiet bei 181 Personen (97,8%), mit einer weiteren Manifestation in zwei oder mehreren Zonen bei 178 Personen (92,2%). Das atherosklerotische Ausmaß konnte dabei mit Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Adipositas und Zigarettenrauchen in Zusammenhang gebracht werden. Eine ausgeprägte Manifestation der Atherosklerose fand sich bei 53%, wobei 20% der autoptisch Untersuchten keine der a priori genannten Risikofaktoren aufzeigten. Dennoch zeigte diese Studie eine hohe Prävalenz der Atherosklerose in allen Altersgruppen und beiden Geschlechtern (8).

Eine pAVK ist üblicherweise bei älteren PatientInnen vorherrschend, die sich vor allem nach der fünften Lebensdekade manifestiert. Jene Risikofaktoren die zu einer pAVK führen, können auch in anderen arteriellen Strömungsgebieten zu einer Atherosklerose beitragen. Allerdings scheinen Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus öfters mit einer pAVK assoziiert zu sein als die restlichen Risikofaktoren (9).

In Europa erlitten zu Beginn des 21. Jahrhunderts etwa 1,1 Mio. Menschen jährlich einen Schlaganfall. Dabei trat in 80% der Fälle ein ischämischer Insult auf. Obwohl die globale Inzidenz einen Rückgang zeigt, nimmt die Anzahl der Schlaganfälle bei der jungen Bevölkerung zu. Aufgrund der immer älter werdenden Population

werden voraussichtlich bis 2025 1,5 Mio. Menschen jährlich einen Schlaganfall erleiden (10).

### **1.1.1 Pathophysiologie**

Die Atherosklerose ist eine chronischer Gefäßwandalteration, die zu einer arteriellen Verhärtung durch eine Plaquesbildung führt (11). Noch vor drei Jahrzehnten wurde die Atherosklerose als ausdrucksloser proliferativer Prozess bezeichnet. Hinsichtlich dieses Konzeptes führte die endotheliale Schädigung zu einer Plättchenaggregation und der Freisetzung von Plättchenwachstumsfaktor (PDGF), welcher die Proliferation von glatten Muskelzellen (GMZ) in der Tunica intima und die Bildung einer atherosklerotischen Plaque formte. Dieses Modell modernisierte Virchows Standpunkte der atherosklerotischen Manifestation als Konsequenz einer Gefäßschädigung Mitte des 19. Jahrhunderts (12).

Den experimentellen Ergebnissen an Tierversuchen und Untersuchungen am Menschen zufolge, entsteht die Atherosklerose aus anfänglichen Gefäßläsionen, welche als „fatty streaks“ bezeichnet werden. Diese Schäden scheinen aus einem erhöhten Gehalt von Lipoproteinen in der arteriellen Intima hervorzugehen. Genaugenommen bringt die Fraktion von Low-Density Lipoprotein (LDL-Cholesterin) Apolipoprotein B hervor, welches gelegentlich mit der Atherosklerose in Verbindung gebracht wird (13). Die Hypercholesterinämie scheint dabei einer der Hauptauslöser dieses Vorganges zu sein. Die erhöhten Cholesterinspiegel im Plasma führen zu einer Abweichung der endothelialen Permeabilität und begünstigen die Migration von Lipiden, vor allen LDL-Partikeln, in Richtung arterieller Gefäßwand (14). Oxidiertes Low-Density Lipoprotein (oxLDL) spielt vermutlich eine tragende Rolle bei der atherosklerotischen Entstehung, obwohl dies noch debattiert wird. Zahlreiche Scavenger Rezeptoren (SRs) wie SR-AI/II, SRBI, CD36, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), toll-like receptors (TLRs) und andere können zu einer Manifestation von oxLDL führen. Trotz einiger Unstimmigkeiten zeigten Kohortenstudien eine Assoziation zwischen oxLDL und kardiovaskulären Ereignissen und legten somit nahe, dass oxLDL im Rahmen einer Plaquesentstehung und Ruptur eine wichtige Rolle zu spielen scheint (15).

Das einschichtige Endothel, als Teil der Intima, steht mit dem Blutstrom in Kontakt. Lipoproteine, die im Extrazellularraum der arteriellen Intima akkumulieren,

verbinden sich oft mit Proteoglykanen der extrazellulären Matrix, einem Vorgang der die Ausschleusung dieser lipidhaltigen Partikel aus der Intima verzögern kann. Dies führt zu einer oxidativen Modifikation der Lipoproteinpartikel und begünstigt eine lokale inflammatorische Immunantwort, welche schrittweise die Bildung einer arteriellen Läsion zu Folge hat. Die verstärkte Expression von leukozytären Adhäsinen rekrutiert Monozyten zur Stelle der arteriellen Läsion. Sobald die Entzündungszellen an der Läsion haften, beginnen einige weiße Blutkörperchen in die Intima zu wandern. Die direkte Wanderung der Leukozyten wird vermutlich mittels chemotaktischen Faktoren vermittelt, welche modifizierte Lipoproteine und Zytokine sein können. Leukozyten können sich in den „fatty streaks“ teilen und vermehrt Rezeptoren für jene modifizierten Lipoproteine bilden (scavenger receptors) (13).

Interessanterweise fand man unterschiedliche histologische Entstehungsweisen, mit den „fatty streaks“ beginnend, bis zu den fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen, die von verschiedenen Risikofaktoren abhängig waren (16). Mononukleäre Phagozyten nehmen Lipide auf und entwickeln sich zu sogenannten „Schaumzellen“, - mit einem hohen Anteil an Fettpartikeln in ihrem Zytoplasma. Sobald sich die „fatty streaks“ zu einer komplexeren Läsion manifestieren, wandern glatte Muskelzellen aus der Media Richtung Intima und durchdringen auf ihrem Weg dabei die membrana elastica interna wo sie akkumulieren und den Fortschritt der atherosklerotischen Läsion formieren (12).

Obwohl das gesamte Gefäßsystem den bekannten Risikofaktoren ausgesetzt ist, entwickelt sich die Atherosklerose vorzugsweise an bestimmten Stellen (Branch Points, Bifurkationen, Gefäßbögen-Innenseite, Herzklappen) (17, 18), welche durch Turbulenzen und unterschiedliche Scherkräfte (shear stress) charakterisiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass entlang des Gefäßbaumes (19) Endothelzellen mit unterschiedlichen strukturellen und funktionalen Eigenschaften zu finden sind (20).

Genetische Analysen demonstrierten, dass Endothelzellen in Gefäßregionen ohne Turbulenzen atheroprotektive Gene exprimierten und atherogene Gene supprimierten, wohingegen die Genexpression in Gefäßregionen mit Turbulenz genau umgekehrt war (19, 21, 22). Interessanterweise variiert die Gen- und Proteinexpression in Endothelzellen an Prädilektionsstellen verglichen mit Endothelzellen an relativ „atherosklerose-sicheren“ Stellen: Die unterschiedliche

Gen- und Proteinexpression betrifft vor allem Entzündungsmediatoren, Gerinnungsfaktoren und Redox-Reaktionen. Es scheint viel darauf hinzuweisen, dass Endothelzellen in gewissen kritischen Gefäßregionen für die Entwicklung einer Atherosklerose vorprogrammiert sind, allerdings zusätzliche Risikofaktoren für den Ausbruch der Veränderungen ausschlaggebend sind. Unter physiologischen Bedingungen steuern die Endothelzellen die Permeabilität der Gefäßwand. Zusätzlich verhindern sie die Adhäsion von zirkulierenden Leukozyten, indem sie die Produktion von Molekülen modulieren, welche für die Leukozytenadhäsion verantwortlich sind. Jede Veränderung der Umgebung, sei es im Blut oder im Interstitium der Gefäßwand, beeinflusst die Adaptationsfähigkeit der Endothelzellen durch eine Modulierung ihrer Funktionen (23).

Der Großteil der glatten Muskelzellen (GMZ) befindet sich in der Tunica Media der Gefäße. Allerdings findet sich auch eine nicht unbeträchtliche Menge in der Tunica Intima, in Gebieten, welche als „intimal thickenings“ bekannt sind. Diese „intimal thickenings“ bestehen vorwiegend aus GMZ und deren produzierten Proteoglykanen. Die GMZ der Intima unterscheiden sich deutlich von denen der Media bezüglich ihrer Eigenschaften, die Grundlage für die Atheromentstehung zu bilden (24).

Im Gegensatz zu GMZ der Media, welche durch die Produktion ihrer Proteine vorwiegend den Gefäßtonus regulieren, tragen die Intima GMZ signifikant weniger zur vaskulären Tonussteuerung bei. Dafür haben sie einen höheren Proliferationsindex, produzieren mehr Proteine der endothelialen Matrix sowie Proteasen und Zytokine. Es konnte gezeigt werden, dass GMZ in einer atherogenen Umgebung vom kontraktile zum synthetisierenden Phänotyp umschalten können. Der synthetisierende Phänotyp zeigt eine höhere Migration und Proliferation als kontraktile GMZ, synthetisiert bis zu 40 mal mehr Kollegen und exprimiert eine höhere Anzahl von Rezeptoren, die an der Lipidbindung und konsekutiven Entstehung von Schaumzellen beteiligt sind (24). Die GMZ innerhalb der Plaques produzieren abnormale Matrix-Proteine, exprimieren neue Adhäsionsmoleküle für Monozyten und Lymphozyten und synthetisieren proinflammatorische Mediatoren (25). Oxidiertes LDL kann eine Differenzierung von Gefäß-GMZ zu Osteoblasten- ähnlichen Zellen induzieren, verursacht durch den nukleären Faktor von aktivierten T-Zellen. Dieser Mechanismus könnte eine Schlüsselfunktion bei der Kalzifizierung der Atherome innehaben (26).

Innerhalb der Atherome befinden sich die GMZ in direktem Kontakt mit Monozyten/Makrophagen (27) über die Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und CX3CL1. Über diesen Kontakt werden die Monozyten/Makrophagen durch die GMZ im Atherom gebunden. Zusätzlich scheinen lösliche Faktoren, deren Produktion durch IL-6 und MCP-1 gefördert wird, zur Atherogenese beizutragen (28).

Ein zentraler Faktor in der Entwicklung der fibrösen Plaques sind die glatten Muskelzellen (GMZ) in der Intima der Gefäße (29). Diese GMZ bilden eine fibröse Kappe, nachdem sie von der Media durch die teilweise fragmentierte membrana elastica interna in die Intima gewandert sind. Die Matrix Metalloproteinasen (MMPs) fördern die Migration der GMZ, die Formation der fibrösen Plaques und deren Verdickung. Durch diesen Mechanismus werden die fibrösen Plaques stabilisiert. Andere Quellen für Intima-GMZ sind zirkulierende Knochenmarkszellen und vascular progenitor cells, welche in der Adventitia aller Arterien zu finden sind (30). Die durchgewanderten GMZ verändern sich zum sekretorischen Phänotyp und produzieren dadurch große Mengen von Matrix Komponenten. Mit Fortschreiten der Atherosklerose stimulieren Zytokine die GMZ zur verstärkten Produktion von Proteoglykanen und Fibronectin in die extrazelluläre Matrix, wobei die Beschaffenheit dieser Matrix wiederum die Zellen in derselben beeinflusst. GMZ, welche an gesundes Kollagen oder Laminin gebunden sind, verharren in der G1 Phase der Zellteilung. Sind diese GMZ allerdings an Fibronectin und/oder Proteoglykane gebunden, wird die Zellproliferation dieser Zellen verstärkt durch „Down Regulation“ von CDK-2 Inhibitoren. Diese Zellproliferation ist wiederum mit einer vermehrten Produktion von Proteoglykanen verbunden, was den proliferativen Effekt zusätzlich unterstützt (24). Man nimmt an, dass diese Übersekretion von Proteoglykanen eine Schutzfunktion für die Zellen bedeutet. Ähnliches wird für Endothelzellen postuliert (29).

Fortgeschrittene atherosklerotische Veränderungen beinhalten Makrophagen, glatte Muskelzellen und Schaumzellen, welche sich aus Makrophagen entwickelt haben. Weiters finden sich Ansammlungen von Lipiden und Kalzifizierungskernen, welche in ihrer Ausdehnung rasch zunehmen können. Das freie Cholesterin in den Plaques spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung der Schaumzellen und in der Apoptose von GMZ und T-Zellen (31). Die Zellreste der apoptotischen Zellen tragen entscheidend zur Ausbildung des fettreichen, nekrotischen Kernes bei,

welcher durch fibröses Material ummantelt wird (32). Man spricht in diesem Stadium von der *kalzifizierten atherosklerotischen fibrolipiden Plaque*, wobei man davon ausgeht, dass diese Plaque sich in einem stabilen Zustand befindet. Eine instabile Plaque kann dadurch entstehen, wenn die fibröse Kappe durch Infiltration durch Makrophagen und T-Zellen ausgedünnt wird, und/oder große Mengen von Cholesterolkristallen eingelagert werden. Die drohenden Komplikationen sind Plaqueruptur und konsekutiv Atherothrombose (33).

Alle Zellen, welche zur Atheromentwicklung beitragen, sind auch an dessen Destabilisierung und Ruptur beteiligt. Die Endothelzellen, welche sich auf der fibrösen Kappe des Atheroms befinden, sind mit Lipiden gefüllt und sind somit als Schaumzellen für Apoptose und Nekrose extrem gefährdet. Die Schädigung der Endothelzellen führt auch dazu, dass Bestandteile der Matrix mit Komponenten des strömenden Blutes in Kontakt kommen. Von Makrophagen, welche sich innerhalb der Plaque und/oder auf deren Kappe befinden können, werden große Mengen von Proteasen abgegeben, wie Serin Proteasen, Kathepsine, Gewebefaktor, Matrix Metalloproteinasen, Plasminogen Aktivatoren und Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und 2 (34-36).

Die Matrix Metalloproteinasen zersetzen einen Großteil der extrazellulären Matrix, entweder eigenständig oder in Verbindung mit dem fibrinolytischen System, und führen dadurch zur Neovaskularisation der Plaques mit dem konsekutiven Risiko der Plaqueruptur (37, 38). Erhöhte Konzentrationen von Metalloprotease 1, 2, 3, 8, 9, 11, 12, 14 und 16 finden sich in mit Makrophagen gesättigten Regionen der Plaques, wobei die Aktivität einzelner Metalloproteinasen in entzündlichen, lipidreichen Atheromen deutlich gesteigert ist (34). Die überschießende Aktivität der Metalloproteinasen führt zur Zerstörung der extrazellulären Matrix, teilweise bedingt durch die Aktivierung von Makrophagen und die Zerstörung von Endothelzellen. Die Nekrose der Plaque ist eine Folge von Makrophagen Untergang und der konsekutiven reduzierten Clearance von apoptotischen Zellen. Avitale oder zugrunde gehende Zellen setzen proinflammatorische Zytokine und Proteasen frei, was zusammen mit der Zersetzung der extrazellulären Matrix und der Apoptose der glatten Muskelzellen zu einer Ausdünnung der fibrösen Kappe der Plaque und schließlich zur Plaqueruptur führt (39).

Gewebs- Plasminogen Aktivator und Urokinase Plasminogen Aktivator, welche in der Plaque in hohen Konzentrationen vorhanden sind, spalten Plasminogen zum

aktiven Enzym Plasmin. Plasmin führt in der Plaque über die Proteolyse der extrazellulären Matrix zur Apoptose, zur Anlockung von Entzündungszellen und zur Veränderung von Lipoproteinen (35, 40). Das fibrinolytische System wird bei der Lyse von Thromben auch von Metalloproteasen unterstützt. Plasmin/Plasminogen aktivieren zahlreiche Metalloproteasen, welche ihrerseits zur Lösung von Fibrinthromben beitragen. Metalloprotease-10 löst zum Beispiel verschiedenste Bestandteile der extrazellulären Matrix, und andere Metalloproteasen forcieren die Fibrinolyse über die Inhibierung von TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor). Diese Eigenschaften scheinen Metalloprotease-10 als Therapieoption für arterielle Thrombosen zu qualifizieren (41).

Glatte Muskelzellen scheinen ebenfalls an der Ausdünnung der Kappe beteiligt zu sein, indem sie vermindert Kollagen synthetisieren und in großer Zahl durch Apoptose zugrunde gehen (42). Die verminderte Kollagensynthese dieser Zellen ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Interferon  $\gamma$  Produktion durch aktivierte T-Zellen zurückzuführen, was zu einer Hemmung der Genexpression für die Kollagensynthese führt (43).

Mastzellen, welche vor allem an den Ruptur-gefährdeten Regionen der Plaque zu finden sind, produzieren Proteasen, welche an der Destabilisierung der Plaque beteiligt sind (44).

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei thrombembolischen Komplikationen, welche durch vulnerable Plaques hervorgerufen werden. Im Zuge der Plaqueruptur binden Thrombozyten an die extrazelluläre Matrix, welche nun in Kontakt mit dem strömenden Blut tritt. Es kommt zur Aktivierung der Thrombozyten durch Gewebefaktor, gefolgt von Aggregation und Thrombusbildung an der Oberfläche der rupturierten Plaque (45). Der thrombotische Verschluss eines arteriellen Gefäßes führt zu ischämischen Läsionen, wie z.B. akutes Koronarsyndrom, Insult oder Ischämie einer Extremität. In vereinzelten Fällen kann es durch physiologische Prozesse zu einer Restitution des Gefäßes kommen. Hierbei akkumulieren glatte Muskelzellen und extrazelluläre Matrix, gefolgt von Neovaskularisation und Besiedelung durch Endothelzellen (46).

## **1.1.2 Bekannte atherosklerotische Risikofaktoren**

### **1.1.2.1 Zigarettenrauchen**

Es ist erwiesen, dass weltweit eine Milliarde Erwachsene rauchen und mindestens 700 Mio. Kinder dem Rauch zuhause ausgesetzt sind. Zigarettenrauchen ist ein wichtiger vermeidbarer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie der KHK, Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom, plötzlicher Herztod (SCD), aber auch Schlaganfall, pAVK, erektile Dysfunktion und Aortenaneurysmen (47).

Sowohl eine inflammatorische Aktivierung, als auch eine metabolische Abweichung sind als triggernde Mediatoren, bei einer durch Rauchen ausgelösten atherosklerotischen Manifestation, zu finden. In einer Studie wurde bei 354 gesunden Männern, bestehend aus Rauchern und Nichtrauchern ohne bekannte medikamentöse Therapie, ein 2-jähriges Follow-up durchgeführt und die Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotis ermittelt. Dabei zeigte sich eine signifikante 2-Jahresprogression der Atherosklerose in Zusammenhang mit einem kontinuierlichen Zigarettenkonsum bei unverändert bestehendem LDL-Cholesterin. Dieses Ergebnis konnte nur teilweise bei Nichtrauchern gefunden werden (48).

Rauchen erhöht die Inzidenz und die damit assoziierte Mortalität einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Beobachtungsstudien zeigten, dass ein Aufhören mit dem Rauchen zu einer Reduktion des Risikos von koronaren Ereignissen binnen Monaten führen konnte; nach 3-5 Jahren war das Risiko jenem von Nichtrauchern annähernd gleich. PatientInnen sollten regelmäßig nach ihrem Tabakkonsum befragt werden und falls nötig, eine pharmakologische Therapie zur Entwöhnung erhalten (49).

### **1.1.2.2 Lipidstörungen**

Sowohl erhöhtes LDL-, als auch erniedrigtes HDL-Cholesterin sind mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Jeder Anstieg von 1mg/dl des LDL-Cholesterins im Plasma korreliert mit einem 2-3%igen Risikoanstieg einer KHK; jeder Abfall von 1mg/dl des HDL-Cholesterins erhöht das Risiko um 3-4%. Die *Adult Treatment Panel III* Richtlinien empfehlen ein Profil der Plasmalipide im nüchternen Zustand zu erstellen mit der Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin bei allen Erwachsenen in einem Intervall von 5 Jahren. Empfohlene diätologische oder pharmakologische

Maßnahmen hängen von der Manifestation oder dem Risiko einer KHK und den LDL- Plasmaspiegeln ab (49).

Die AHA/ACC-Guidelines definiert vier Patientengruppen, die für eine cholesterinsenkende Therapie in Betracht kommen (50).

1. PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen als Folge einer Atherosklerose (KHK, zAVK, pAVK).
2. PatientInnen mit primär erhöhtem LDL-Cholesterin von >190mg/dl.
3. Diabetes mellitus im Alter von 40-75 Jahren und LDL-Cholesterin von 70-190mg/dl ohne kardiovaskuläre Erkrankung.
4. PatientInnen mit einem Risiko von  $\geq 7,5\%$  für eine kardiovaskuläre Erkrankung in 10 Jahren und einem LDL-Cholesterin von 70-190mg/dl ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes basierend auf dem neuen ACC/AHA-Score (50).

Kritische Stimmen heben hervor, dass diese Leitlinien ungeeignet für die Praxis hierzulande wären, und nicht für die europäische Bevölkerung validiert seien. Darüber hinaus entsprechen sie nicht dem Prinzip einer individuellen Therapie der PatientInnen (51).

Die Behandlung sollte besonders strikt bei PatientInnen mit bekannter KHK und bei jenen mit „äquivalentem Risiko“ (z.B. pAVK oder Diabetes mellitus) erfolgen. Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei LDL-Plasmaspiegeln die den angemessenen Zielwert um 30mg/dl übersteigen. Wenn erhöhte Triglyzeridspiegel (>200mg/dL) weiterhin nach einer LDL-Reduktion bestehen bleiben, werden daraufhin die nicht HDL-Plasmaspiegel (berechnet aus Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin)  $\leq 30$ mg/dL über den Zielwert in der Tabelle 1 unten angehoben (52).

In einer Gruppe bestehend aus 96 Männern wurde bei 50 Rauchern und 46 Nichtrauchern der Adiponektingehalt im Plasma via ELISA ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass Adiponektin ein unabhängiger Vorhersagewert für eine frühzeitige Manifestation der Atherosklerose bei Rauchern war. Nikotin schien dabei Adiponektin über eine Hemmung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle zu senken (53).

Der subklinische Hypothyreoidismus (SCH) ist eine häufig vorzufindende Erkrankung, die möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Dennoch bleibt der Zusammenhang zwischen SCH und atherosklerotischen Risikofaktoren unklar. Eine Studie zeigte, dass bei übergewichtigen Frauen mit bekanntem SCH sowohl das Gesamtcholesterin, als auch LDL-Cholesterin, Triglyzeride, und der LDL/HDL-Quotient höher lagen als in der Kontrollgruppe. Die Dyslipoproteinämie bei den übergewichtigen Frauen mit SCH war nicht schwerwiegend, könnte allerdings ohne adäquate Therapie zu einer frühzeitigen atherosklerotischen Manifestation führen (54).

Das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung steigt mit dem Beginn der Menopause an. Kürzlich erhobene Befunde legen nahe, dass möglicherweise HDL-Cholesterin in gewissen Situationen eine proatherogene oder dysfunktionale Eigenschaft besäße. Eine Studie untersuchte, ob es Abweichungen in der Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und kardiovaskulärer Erkrankungen gab, welche während des Übergangs in die Menopause auftraten. Die Ergebnisse suggerierten, dass der protektive Effekt von HDL-Cholesterin während des menopausalen Übergangs verloren gehen könnte. Ob es nun wegen einer abweichenden Funktion oder Größe von HDL-Cholesterin, oder gar aufgrund von Veränderungen anderer Lipoproteine läge, konnte nicht ermittelt werden (55).

<b>Risikokategorie</b>	<b>Zielwert</b>	<b>Beginn TLC</b>	<b>Medikamentöse Therapie</b>
<i>Sehr hoch:</i> Akutes Koronarsyndrom oder KHK mit oder ohne Diabetes, oder multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren	<70	≥ 70	≥70
<i>Hoch:</i> KHK oder KHK-gleichen Risiken (10 Jahresrisiko >20%), Wenn LDL<100	<100, optional <70	≥100	≥100,<100 überlege Medikamentöse Therapie
<i>Moderat Hoch:</i> 2+ Risikofaktoren (10-Jahresrisiko, 10-20%)	<100	≥130	≥130,100-129 mögliche Med.-Th.
<i>Moderat:</i> 2+ Risikofaktoren (Risiko <10%)	<130	≥130	≥160
<i>Niedrig:</i> 0-1 Risikofaktor	<160	≥160	≥190

**Tabelle 1:** LDL-Zielwerte (mg/dl) und Schnittpunkte für eine therapeutische Lebensstilveränderung (TLC) und medikamentöse Therapie bei unterschiedlichen Risikogruppen (49).

### **1.1.2.3 Arterielle Hypertonie**

Ein systolischer oder diastolischer arterieller Blutdruck über dem „optimalen“ Wert von 115/75mmHg ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Jeder systolische Anstieg von 20mmHg, oder 10mmHg diastolisch dieses Richtwertes verdoppelt das Risiko (49). Eine progressive Zunahme von kardiovaskulären Risiken ab einem systolischen Blutdruck über 115mmHg wurde bereits in zahlreichen Studien demonstriert, allerdings bleibt es weiterhin unklar, ob eine Senkung des systolischen Werts unter 120mmHg, bei PatientInnen mit bekanntem Hypertonus, auch zu einer Senkung von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken führt. Eine Studie untersuchte die Anzahl kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit drei unterschiedlichen systolischen Blutdruckwerten. 140mmHg oder höher; 120 bis 139mmHg; und als Referenzwert niedriger als 120mmHg. Der Follow-up dauerte im Median 21,8 Jahre und dokumentierte in toto 1622 kardiovaskuläre Ereignisse. Unter den PatientInnen mit einem bekannten arteriellen Hypertonus, hatten diese das größte

Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Sobald der systolische Blutdruck unter 140mmHg lag, konnte eine weitere Senkung unter 120mmHg die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen allerdings nicht noch weiter senken (56).

#### **1.1.2.4 Diabetes mellitus/Insulinresistenz/Metabolisches Syndrom**

PatientInnen mit Diabetes mellitus erleiden oftmals eine kardiovaskuläre Erkrankung. Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sind häufig vorzufinden (49). PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1 haben ein erhöhtes Risiko eine atherosklerotisch bedingte koronare Herzerkrankung zu entwickeln. Der genaue pathophysiologische Vorgang wie Typ-1 Diabetes dies veranlasst, bleibt allerdings weiterhin unklar. Ein Testverfahren bei Mäusen, denen fluoreszenzmarkiertes LDL-Cholesterin injiziert wurde, konnte demonstrieren, dass Typ 1 Diabetes zu einer vermehrten Ansammlung von LDL-Cholesterin in der aortalen Gefäßwand der Mäuse führte, verglichen mit der nicht-diabetischen Kontrollgruppe. Diese Veränderungen könnten zu der erhöhten atherosklerotischen Belastung bei Typ 1 Diabetiker beitragen (57).

Eine Studie konnte demonstrieren, dass Metformin die diabetogen-beschleunigte Atherosklerose durch eine Hemmung der mitochondrialen Spaltung in den vaskulären Endothelzellen bewirkte. Neben der hemmenden Spaltung der Mitochondrien führte Metformin auch zu einer verminderten mitochondrialen Freisetzung von Superoxid, verbesserte die endothelialabhängige Vasodilatation, hemmte vaskuläre Entzündungsprozesse, und unterdrückte die Entwicklung atherosklerotische Läsionen bei streptozotocin-induzierten diabetischen ApoE<sup>-/-</sup> Mäusen. Daher kann die Unterdrückung der mitochondrialen Spaltung in Zukunft ein wichtiger Therapieansatz bei der Behandlung von vaskulären Erkrankungen bei Diabetikern werden (58).

Eine weitere Studie am Schweinemodell konnte zeigen, dass der Plasmaglukosespiegel über dem Normwert bei konstant gehaltenen Cholesterin,- und Kreatininkonzentrationen zu keiner Zunahme atherosklerotischer Läsionen im Tiermodell führte. Die Hyperglykämie per se sei kein unabhängiger Promoter der atherosklerotischen Erkrankung gewesen, alle anderen diabetischen Risikofaktoren erscheinen dadurch umso wichtiger (59). Eine andere Studie konnte allerdings demonstrieren, dass im Mausmodell eine Hyperglykämie sowohl zu einer vermehrten Knochenmarksproduktion führte, als auch eine erhöhte

Anzahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten und Monozyten hervorrief. Diese bewirkten eine verminderte Rückbildung atherosklerotischer Läsionen aufgrund ihrer erhöhten Ansammlung und nachgeschalteten Entwicklung zu Makrophagen in der Gefäßwand bei Typ 1 Diabetes-Mäusen. Eine Reduktion der Hyperglykämie durch einen SGLT2- Hemmer, der die renale Rückresorption von Glukose unterdrückte, führte zu einer verminderten Ansammlung von Entzündungszellen in den atherosklerotischen Plaques und bewirkte daraufhin eine Rückbildung dieser Läsionen (60).

#### **1.1.2.5 Geschlecht/Postmenopause**

Mehr Männer sterben aufgrund der atherosklerotischen Folgen als Frauen (61, 62). Frauen entwickeln vorwiegend eine Atherosklerose nach der Menopause (63), und vor allem wenn sie ein oder mehrere Autoimmunerkrankungen haben (64). Bei Frauen mit bekannter endothelialer Dysfunktion trat während der Menopause in einer Studie eine erhöht Steifigkeit der Karotiden und eine Zunahme des Lipidgehalts im Epikard unabhängig vom Alter auf. Der mittels Sonographie ermessene Fettgehalt des Epikards war dabei der unabhängiger Vorhersagewert für eine arterielle Steifigkeit als die Intima/media-Dicke der Karotiden (65).

Eine weitere Studie untersuchte den geschlechtsspezifischen Unterschied einer intrakraniellen atherosklerotischen Manifestation in einer chinesischen Bevölkerung. Darunter wurden 1335 sowohl männliche als auch weibliche PatientInnen untersucht. Neben den zerebrovaskulären Ereignissen wurden auch kardiovaskuläre und peripher arterielle Erkrankungen binnen eines 12-monatigen Follow-up erfasst. Die Ergebnisse zeigten hierbei keinen geschlechtsspezifischen Unterschied bei den PatientInnen mit einer intrakraniellen atherosklerotischen Manifestation (66). Eine weitere Studie untersuchte den geschlechtsspezifischen Unterschied einer KHK via CT-Angiographie (CTA) bei insgesamt 1046 PatientInnen. Die koronar-atherosklerotische Progression zeigte in der CTA bei Männern ein größeres Ausmaß und war mit einem höheren Risiko für zukünftige schwerwiegende kardiale Ereignisse assoziiert (67).

#### **1.1.3 Medikamentöse Therapie in der Primärprävention**

Die Manifestation einer Atherothrombose an rupturierten atherosklerotischen Plaques ist die häufigste Ursache für akute koronare Ereignisse. In der

Primärprävention konnte eine chronische Therapie mit niedrig dosiertem Aspirin das Risiko primären Myokardinfarkte bei Männern reduzieren, und das Risiko für Schlaganfälle bei Frauen. Die „American Heart Association“ empfiehlt Aspirin (75-160mg täglich) für Männer und Frauen, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben (68). In einem Schweinemodell konnte gezeigt werden, dass eine fettreiche Ernährung zu einem proatherogenem zellulären Phänotyp in den koronaren Endothelzellen führte. Dies konnte anhand einer endothelialen Expression von Entzündungs,- und oxidativen Stressmarkern bewiesen werden. Körperliches Training zeigte dabei keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich dieser immunhistochemischen Marker in den koronaren Arterien; dennoch erhöhte das Training die Menge von antioxidativen Proteinen in den Arteriolen des linken Ventrikels. Diese Befunde sprechen auch dafür, dass die Expression des endothelialen Phänotyps unterschiedlichen Mustern der mikrovaskulären und makrovaskulären koronaren Zirkulation folgt (69).

Nichtsdestotrotz bleibt der wichtigste Aspekt zum Wohle des/der PatientIn die Stabilisierung der Plaques, um eine Ruptur zu vermeiden. Eine Senkung des LDL-Cholesterins kann hierbei als Goldstandard für die Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen herangezogen werden. Das Ziel ist bei Hochrisikopatienten und jenen mit bekanntem Diabetes mellitus, den LDL-Plasmaspiegel unter 70mg/dl zu senken (70). Es kann dabei nicht oft genug betont werden, dass der Zigarettenkonsum im Rahmen einer erfolgreichen Vorsorge beendet werden muss. Selbst Passivrauchen hatte in Untersuchungen schädliche Auswirkungen. Auch die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks ist von entscheidender Bedeutung (71).

#### **1.1.4 Lebensstiländerung**

Die PatientInnen sollten zu körperlichen Aktivitäten ermutigt werden (Mindestens 30 Minuten moderates Training täglich) und eine angemessene Diät durchführen (niedriger Anteil an gesättigten Transfetten, 2-3 Portionen Fisch in der Woche, die benötigte kalorische Energiezufuhr sollte mit dem täglichen Verbrauch übereinstimmen). Der Konsum von alkoholischen Getränken sollte ermittelt und gegebenenfalls eingeschränkt oder beendet werden (72).

Chronischer Stress wurde ebenso als ein atherosklerotischer Risikofaktor erkannt (73, 74). Während Naturkatastrophen erhöhte sich die Anzahl von

Myokardinfarkten (75). Auch bei PatientInnen mit posttraumatischen Belastungsstörungen zeigte sich eine erhöht Inzidenz atherosklerotischer Ereignisse (76). Ein erhöhter autonomer Spannungszustand erhöht die Herzfrequenz, führt zu einer Vasokonstriktion und zu erhöhtem Blutdruck, und steuert somit kardiovaskulären Risiken bei (77).

### **1.1.5 Einfluss parodontaler Erkrankungen auf atherosklerotische Manifestationen**

Orale Infektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Menschheit. Zahlreiche Studien schließen orale Infektionen, vorwiegend die Parodontitis, als einen möglichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ein (78). Die Erreger *Porphyromonas gingivalis* (79) und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sind ursächlich für eine destruktive chronische Entzündung des Parodontiums und können die Bildung von Atheromen in Tiermodellen beschleunigen (80). Da die Parodontitis gehäuft auch die Ursache einer Bakteriämie ist, wurde die Beziehung zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen via parodontalen Erreger untersucht (81). Zwei oder mehrere parodontopathogene Bakterien wurden an Herzklappen (82) und Aortenaneurysmen entdeckt; weswegen eine parodontale Infektion auch eine Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben könnte (83).

In einer Studie wurde der atherogene Einfluss des parodontalen Erregers *Porphyromonas gingivalis* bei hypercholesterinämischen Apolipoprotein E-Null-Mäusen untersucht. Der Erreger exazerbierte dabei im Tiermodell die frühzeitigen atherosklerotischen Entwicklungsstadien, bei unveränderten atherosklerotischen Risikofaktoren. Bei den infizierten Mäusen bildete sich eine lokale parodontale Infektion, wobei der Schweregrad des Knochenverlustes, dem Kennzeichen einer Parodontitis, erhöht war. Ebenso zeigte sich eine immunologische Antwort, wobei sich IgG-Antikörper gegen *P. gingivalis* bildeten, und Interleukin 6 anstieg. Zusätzlich konnte auch die DNA des bakteriellen Erregers bei einer gewissen Anzahl infizierter Mäuse in der Aorta, jedoch nicht in der nicht-infizierten Kontrollgruppe, gefunden werden (84).

## **1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK**

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) definiert eine Erkrankung mit Ausbildung einer Stenose oder Okklusion der peripheren Arterien der vorwiegend unteren Extremitäten und kann zu bewegungsinduzierten Schmerzen bei selbst kleinen Gehstrecken führen (85).

Anm.: In den meisten Fällen wird eine pAVK als eine Erkrankung der unteren Extremitäten betrachtet (lower extremity arterial disease, LEAD), und wird in dieser Arbeit auch als solche beschrieben. Ausnahmen werden hervorgehoben.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die peripher arterielle Verschlusskrankheit betrifft weltweit mehr als 200 Millionen Erwachsene (86, 87).

Eine in Deutschland veröffentlichte Studie zeigte ein Prävalenz einer symptomatischen und asymptomatischen pAVK der unteren Extremitäten bei Männern im Alter von 45-49 Jahren von 3,0%, mit einem Anstieg bis 18,2% bei 70-75-Jährigen. Bei Frauen lag die pAVK bei 2,7% bzw. 10,8%. Die Prävalenzen beider Geschlechter sind uneinheitlich, kommen allerdings mit zunehmendem Alter zu einem Ausgleich (88). 2010 lebten etwa weltweit 202 Millionen Menschen mit einer pAVK. 69,7% davon fanden sich in Nationen mittleren oder niedrigen Einkommens. Im Laufe der letzten Dekade stieg die Anzahl betroffener PatientInnen mit pAVK um 28,7% in diesen Nationen an, und um 13,1% in ökonomisch fortgeschrittenen Ländern (89).

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Die pAVK wird vorwiegend durch atherosklerotisch-bedingte Stenosen verursacht und betrifft vor allem die großen und mittleren Gefäße. Sie verläuft bei PatientInnen mit Diabetes mellitus aggressiver im Vergleich zu Nicht-DiabetikerInnen, und zeigt einen frühzeitigen Befall der großen Gefäße in Kombination mit einer distal beginnenden symmetrischen Neuropathie (90). Die Bildung von Kollateralgefäßen ist die physiologische Anpassung in Folge einer chronischen arteriellen Stenose, die durch eine erhöhte Anzahl von Gefäßen und einem vergrößerten Durchmesser des Stromgebietes charakterisiert ist. Dieser Vorgang kann dabei helfen, den Blutfluss in Ruhe wieder herzustellen. Der vermehrte Bedarf arterialisierten Blutes bei körperlicher Bewegung kann allerdings

hiermit nicht gewährleistet werden. So führt zwar körperliche Bewegung auch zu einer Vasokonstriktion der Kollateralgefäße die den Blutstrom drosseln kann, das regelmäßige Geh-Training kann diesen limitierenden Einfluss allerdings teilweise aufheben (91). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß einer kruralen pAVK, verglichen mit einer proximalen Stenosierung, mit einer schlechten zwischenzeitlichen Lebenserwartung unabhängig assoziiert war (92).

### **1.2.3 Körperliche Untersuchung**

Weniger als die Hälfte der PatientInnen mit einer pAVK sind symptomatisch, obwohl oftmals frühzeitig ein verlangsamtes oder beeinträchtigtes Gangbild gesehen wird. Das häufigste Symptom ist die *Claudicatio intermittens*, welche als Schmerz, Krampf, Taubheit oder Müdigkeitsgefühl in den Muskeln definiert wird; sie tritt bei körperlicher Belastung auf und schwindet in Ruhe (13). Da es für PatientInnen ungewöhnlich ist Schmerzen zu leugnen, ist es hilfreich nachzufragen, ob sie ein Unwohlsein während des Gehens verspüren. PatientInnen mit einer aortoiliakalen Erkrankung können sich mit bewegungsinduziertem Hüft, Oberschenkel,- oder Gesäßschmerz präsentieren. Sollten während des Gehens Schmerzen auftreten die zu einer Rast zwingen, kann dies durchaus (aufgrund der vermehrten Ansammlung von Laktat) zu einer 15 bis 20-minütigen Pause führen. Die Symptome manifestieren sich für gewöhnlich eine Etage tiefer der Stenosierung (z.B. die femorale, oder popliteale Obstruktion führen zu Wadenschmerzen, die aortoiliakale Obstruktion ruft Oberschenkel, Hüft, oder Gesäßschmerzen hervor) (93). Eine kritische Extremitätenischämie resultiert aus einer schweren arteriellen Mangel durchblutung und präsentiert sich als Ruheschmerz, mit oder ohne ersichtlichen Hautveränderungen, Kältegefühl oder Parästhesien und fehlenden Pulsen. Die Symptomatik verschlechtert sich oftmals in horizontaler Lage und bessert sich in aufrechter Positionierung. Typischerweise dienen Narkotika um die Schmerzen zu bekämpfen. Die Symptome führen oftmals zu Schlafstörungen und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der PatientInnen (93).

#### **1.2.4 Klassifikation nach Fontaine**

Dieses System teilt die klinischen Symptome des/der PatientIn in vier Stufen ein. Es basiert rein auf den Beschwerden des/der PatientIn und inkludiert keine weiteren Testverfahren (94).

Stadium I: asymptomatisch, unvollständige Gefäßobstruktion

Stadium II: Milder claudicatiformer Schmerz in Extremität

Stadium IIA: Claudicatio bei Gehstrecke >200m bzw. nicht *Lifestyle-limitierend*

Stadium IIB: Claudicatio bei Gehstrecke <200m bzw. *Lifestyle-limitierend*

Stadium III: Ruheschmerz, vor allem in den Füßen

Stadium IV: Nekrosen und/oder gangränöse Extremität (94)

#### **1.2.5 Klassifikation nach Rutherford**

Rutherford klassifiziert die pAVK nach einer akuten und chronischen Extremitätenischämie mit Hauptaugenmerk auf die unterschiedlichen therapeutischen Algorithmen. Neben den klinischen Beschwerden des/der PatientIn werden auch objektive Untersuchungsmaßnahmen wie der Doppler-Ultraschall, der Ankle brachial Index (ABI), und der Volumenstrom herangezogen. Sowohl die Klassifikation nach Fontaine als auch nach Rutherford werden im klinischen Alltag sowohl für Forschungszwecke als auch für die Patientenbetreuung verwendet (95).

#### **1.2.6 Nicht-invasive Diagnostik**

Da der physikalische Status eine relativ geringe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose einer pAVK nachweist, wird eine objektivere Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung durch nicht invasive Techniken ermöglicht (96).

Der arterielle Blutdruck kann an den Beinen mittels einer Blutdruckmanschette und einem Dopplergerät auskultatorisch an der Arteria tibialis posterior und an der Arteria dorsalis pedis ermittelt werden. Normalerweise ist der systolische Blutdruck in den Armen und Beinen in horizontaler Lage ähnlich. Der arterielle Druck proximal der Knöchel kann dabei aufgrund einer verstärkten Pulswelle etwas höher als in den Armen sein. Im Falle einer hämodynamisch-signifikanten Stenose zeigt sich im Bein ein erniedrigter systolischer Druck. Daher ist das Verhältnis des arteriellen Knöchel,- und Oberarmdrucks (genannt *Ankle-Brachial Index*, oder ABI)

bei gesunden Individuen zwischen 1,00 und 1,40. ABI-Indices von 0,91-0,99 werden als „grenzwertig, borderline“ bezeichnet, und jene  $<0.90$  sind abnorm und sprechen diagnostisch für eine pAVK. Ein ABI von über 1,40 kennzeichnet nicht komprimierbare Arterien, welche sekundär aufgrund einer vaskulären Verkalkung (Mönkeberg'sche Mediasklerose) hervorgehen. Andere nicht invasive Tests inkludieren die segmentale Druckmessung, die Pulsvolumenmessung, die Duplex Sonographie (welche den B-Modus und die wellenförmige Doppler-Flussgeschwindigkeit kombiniert), die transkutane Oxymetrie und die Ergometrie (in der Regel auf einem Laufband oder Fahrrad). Das Anlegen einer Blutdruckmanschette ermöglicht die Messung der arteriellen Drücke entlang der Beine. Ersichtliche Blutdruckgradienten zwischen den Manschetten ermöglicht die Lokalisation einer hämodynamisch signifikanten Stenose. Im Falle einer signifikanten pAVK erscheint die Dopplerwelle abgeflacht. Die Duplexsonographie ermöglicht die Abbildung und Einsichtnahme stenosierter Läsionen bei nativen Arterien und Bypässen (13). Sie eignet sich gut für die Erkennung von infrainguinalen Stenosen, zeigt aber deutliche Limitationen bei der Untersuchung der iliakalen Segmente aufgrund fehlender Darstellbarkeit (97). Die Testung auf dem Ergometer ermöglicht dem Kliniker funktionelle Einschränkungen objektiv beurteilen zu können. Ein prompter Abfall des ABI nach der physischen Testung unterstützt die Diagnose einer pAVK bei PatientInnen mit typischen Symptomen und klinischen Anzeichen. Die Magnetresonanztomographie (MRA), die computertomographische Angiographie (CTA), und die konventionelle Kontrastangiographie sollten nicht zur Routinediagnostik, sondern nur bei einer geplanten vaskulären Rekanalisation verwendet werden. Jede dieser Testungen gibt Information über die vaskuläre Anatomie und ist nützlich für etwaige endovaskuläre oder operative Revaskularisationsprozeduren (13).

### **1.2.7 Prognose**

In einer Studie zeigten auch beschwerdefreie PatientInnen mit pAVK ein hohes Mortalitätsrisiko. Interessanterweise war dieses Risiko sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen PatientInnen annähernd gleich. Das Mortalitätsrisiko war allerdings signifikant höher als bei jenen PatientInnen, die nicht von einer pAVK betroffen waren (98). Der Schweregrad der pAVK ist ein entscheidender Faktor der Mortalitätsrate. Der ABI ist dabei eine nützliche

diagnostische Methode um eine pAVK erkennen zu können, und um betroffene Personen zu identifizieren, die das Risiko eines möglichen atherothrombotischen Ereignisses tragen (99). Laut einer Studie haben PatientInnen mit einem ABI  $\leq 0,3$  eine signifikant schlechtere Überlebensrate als jene mit ABI-Indices von 0,31-0,91 (100). Eine weitere Studie ergab, dass pAVK-PatientInnen, die sich einer Gefäßoperation unterziehen mussten, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen, als KHK-PatientInnen ohne manifester pAVK. Zerebrovaskuläre Komplikationen waren dabei die führenden Todesursachen bei den Erstgenannten, die auch weniger präventive Medikamente als die KHK-Gruppe erhielten. Die Langzeitprognose bei PatientInnen nach vaskulären Eingriffen war signifikant schlechter als bei einer KHK. Die ungenügende pharmakologische Therapie und das hohe zerebrovaskuläre Mortalitätsrisiko standen hierbei im Vordergrund (101). Schätzungsweise bleiben 75-80% aller nicht-diabetischen PatientInnen mit gering ausgeprägter bis moderater Claudicatio symptomatisch stabil. Die restlichen PatientInnen verschlechtern sich zunehmend. 1-2% dieser Gruppe entwickelt dabei jährlich eine schwerwiegende Ischämie. Ungefähr 25-30% der Individuen müssen sich binnen eines Jahres einer Amputation unterziehen (13). PatientInnen mit Diabetes mellitus haben oftmals eine schwerwiegendere Gefäßerkrankung und ein schlechteres Outcome als Nichtdiabetiker (102).

### **1.2.8 Therapie der pAVK**

PatientInnen mit pAVK sollten ein Therapieregime befolgen, welches das Risiko assoziierter kardiovaskulärer Erkrankungen wie Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod reduziert, als auch die Beindurchblutung verbessert, sowie die Progression der Ischämie in den Extremitäten verhindert, und die Funktionsfähigkeit der Extremität erhält (13). Der Konsum von Zigaretten muss dabei unbedingt beendet werden und ist ein kritischer Punkt bei der Betreuung von pAVK-PatientInnen. Ein pharmakologischer Therapieplan gemäß den aktuellen Leitlinien ist von Nöten um kardiovaskuläre Risikofaktoren zu minimieren und um die Integrität der Extremitäten zu erhalten. Die medikamentöse Therapie besteht dabei aus einer Kombination von Plättchenaggregationshemmern und Statinen, und wird bei etwaigen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes adaptiert (103).

### **1.2.8.1 Anthithrombotische Therapie**

Obwohl zahlreiche Strategien mit Plättchenaggregationshemmern zu finden, und sie Bestandteil der medikamentösen Therapie bei pAVK-PatientInnen sind, bleibt ihre spezifische Indikation dennoch unklar. In einer generellen Bevölkerungsgruppe (ABI <0,95) und in einer mit diabetischen PatientInnen (ABI <1,0) fand sich kein Nutzen unter Aspirin bei einer subklinischen pAVK (104). Der Nutzen von Aspirin wurde ebenso in einer Metaanalyse bei symptomatischen und asymptomatischen PatientInnen mit pAVK untersucht. Aspirin schien dabei nicht zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Ereignisse, oder zu vermehrten Blutungskomplikationen zu führen (105). In einer Doppelblindstudie unter 13 885 PatientInnen wurden Clopidogrel und Ticagrelor miteinander verglichen. Symptomatische pAVK-PatientInnen erhielten entweder 2x täglich 90mg Ticagrelor, oder 1x täglich 70mg Clopidogrel. Aufnahmekriterien waren ein ABI von 0,80 oder weniger, oder ein vorheriger vaskulärer Eingriff der unteren Extremitäten. Ticagrelor hatte im Vergleich zu Clopidogrel keinen überlegenen Vorteil in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse. Blutungskomplikationen ereigneten sich etwa im gleichen Ausmaß in beiden Gruppen (106). Der Gebrauch oraler Antikoagulantien in Kombination mit oder ohne Plättchenhemmern reduziert die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei PatientInnen mit einer manifesten KHK. Die derzeitigen Informationen solch einer Kombination sind bei einer pAVK noch limitiert. In einer randomisierten Studie wurde unter 2161 PatientInnen aus sieben verschiedenen Ländern mit bekannter pAVK, eine Kombination bestehend aus einem Antikoagulans (Warfarin oder Acenocoumarol) und einem Plättchenaggregationshemmer (Aspirin, Ticlopidin oder Clopidogrel), mit einem alleinigen Plättchenaggregationshemmer verglichen. Es zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten, dass die Kombinationstherapie keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Aggregationshemmertherapie hatte, kardiovaskuläre Komplikationen vorzubeugen. Es fand sich allerdings eine Assoziation mit einem Anstieg von lebensbedrohlichen Blutungen (107). In einer Studie zeigte sich, dass die Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban 2x täglich plus Aspirin 1x täglich, im Vergleich zu Aspirin alleine, zu einer Reduktion kardiovaskulärer und Extremitäten-bezogener Komplikationen führte, jedoch von vermehrten Blutungen begleitet wurde. Fatale oder kritische Organblutungen

konnten hierbei nicht gefunden werden. Rivaroxaban konnte alleine, im Vergleich zu Aspirin, keine kardiovaskulären Ereignisse signifikant reduzieren (108).

### **1.2.8.2 Statintherapie**

Die Verbesserung des Lipidstatus (vorwiegend mit Statinen) ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Behandlung einer pAVK. Statine zeigten dabei eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, verlängerten die Gehstrecke und einige Resultate demonstrierten sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion bei pAVK-PatientInnen (109). In einer retrospektiven Studie wurde die Effektivität einer hochdosierten (HI), mit einer niedrig bis mittelgradig dosierten (LMI) Statintherapie verglichen. Es handelte sich dabei um symptomatische pAVK-PatientInnen, die sich einer Angiographie unterzogen und/oder eines nachfolgenden endovaskulären Eingriffes, und keine anderen lipidsenkenden Medikamente, außer Statinen, einnahmen. Eine HI- Statintherapie zeigte dabei eine Assoziation mit einer verbesserten Überlebensrate und sank das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (110). Darüber hinaus ergab eine Studie, dass im Vergleich zu DiabetikerInnen, die nie eine Statintherapie erhielten, jene mit einer diabetischen AVK und einer Statintherapie, ein geringeres Risiko für einen kardiovaskulärbedingten Tod und eine Amputation der unteren Extremitäten hatten (111).

### **1.2.8.3 Bewegungstherapie**

Der Nutzen eines strukturierten Trainings für PatientInnen mit Claudicatio ist oftmals ähnlich, wenn nicht gar größer als jener, einer erfolgten Rekanalisation. Die medikamentöse Therapie der pAVK ist bis dato nicht erfolgsversprechender als eine pharmakologische Behandlung einer KHK. Während des Trainings zeigt sich eine periphere Vasodilatation distal der signifikanten Stenose. Daraus resultiert ein Abfall des Perfusionsdruckes der oftmals niedriger im interstitiellen Gewebe des belasteten Muskels ist (112). Eine Studie konnte demonstrieren, dass PatientInnen unter einem beaufsichtigten Trainingsplan längere Gehstrecken auf dem Laufband zurücklegen konnten als jene, die sich einer endovaskulären Rekanalisation unterzogen. Darunter fielen auch PatientInnen mit einer aortoiliakalen AVK (113).

#### **1.2.8.4 Revaskularisation**

Die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollte vor jedem operativen Eingriff bei pAVK-Patientinnen erfolgen, da oftmals eine manifeste KHK ebenso vorzufinden ist. Nichtoperative Interventionen inkludieren dabei die Perkutane Transluminale Angiographie (PTA) und Stenting (93).

Die Rollen der Drug- Eluting Stents (DES) und Drug-Coated Ballons werden derzeit noch untersucht. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht zeigte sich allerdings, dass die Implantation von beschichteten Nitinol-Stents (CNS) in der femoropoplitealen Etage mit einer erhöhten Inzidenz eines thrombotischen Verschlusses des Stents, und einer nachfolgenden Amputationen assoziiert war. Die Risiken waren signifikant niedriger in den aortoiliakalen Gefäßen bei Gebrauch von „bare nitinol stents“ (BNS) (114). Eine Langzeitstudie ergab, dass PatientInnen mit infrapoplitealen Läsionen bei einer kritischen Extremitätenischämie von einem Drug Eluting Stent (DES) mehr profitierten als von einem Bare Metal Stent (BMS). Es fand sich bei DES-PatientInnen ein signifikant höheres amputations,- und reinterventionsfreies Intervall nach 5 Jahren (31,8% vs. 20,4%) (115). Eine andere Studie ergab, dass die zusätzliche Gabe von Cilostazol, einem Phosphodiesterase-3-Hemmer, mit einer signifikanten Reduktion einer Restenose in femoropoplitealen Läsionen nach einer DES-Implantation assoziiert war (116).

Unterschiedliche operative Eingriffe sind für die Behandlung einer arteriellen aortoiliakalen und femoropoplitealen Erkrankung möglich. Die Wahl der bevorzugten Methode ist abhängig von der Lokalisation und dem Ausmaß der Stenosen und dem generellen klinischen Zustand des/der PatientIn (117).

In einer Kohortenanalyse wurden die Ergebnisse von 5928 endovaskulären und 5928 offenen Revaskularisationen (in toto 14 685) miteinander verglichen. Der endovaskuläre Eingriff führte bei den PatientInnen, im Vergleich zu der offenen Operation, zu einem verbesserten amputationsfreien Überleben nach 30 Tagen. Dieser Vorteil hielt auf lange Sicht weiterhin an: 49% der PatientInnen starben oder mussten nach einem endovaskulären Eingriff amputiert werden. Im Vergleich dazu erlitten 54% nach einem „offenen“ Eingriff dieselben Komplikationen. Der endovaskuläre Vorgang war, verglichen mit einer offenen Prozedur, mit einer angepassten 16%igen Risikoreduktion einer möglichen nachfolgenden Amputation, oder eines Exitus während der Studienaufzeichnung assoziiert. Der

amputationsfreie Überlebensvorteil war nach einer endovaskulären Rekanalisation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz oder ischämischer Herzkrankheit stärker ausgeprägt als bei jenen ohne Herzinsuffizienz. Nach 30 Tagen war die Rate einer adjuvanten Intervention bei endovaskulär-therapierten PatientInnen 7,4% höher, als bei den operativ behandelten PatientInnen. Nach 4 Jahren blieb dieser Unterschied mit 8,6% konstant (118). Eine Studie untersuchte die klinisch relevanten und kostentragenden Komplikationen bei gefäßoperierten PatientInnen. Es wurden dabei 4 therapeutische Prozeduren mit hohem Risiko analysiert: Thrombendarteriektomie (TEA) der Karotiden, Bypass der unteren Extremität, Amputation der unteren Extremität, und Aortenrekonstruktion. In Summe wurden die Ergebnisse von 72 805 PatientInnen erfasst. Es stellte sich heraus, dass bei einer TEA der Karotis, eine nachfolgende Pneumonie den größten Einfluss auf ein eintretendes terminales Organversagen hatte, und zerebrovaskuläre Komplikationen die größten Auswirkungen auf die Mortalität in dieser Patientengruppe hatten. Bei den PatientInnen die sich einer abdominalen Operation oder eines Eingriffes der unteren Extremitäten unterzogen, hatten Blutungen und Lungenentzündungen den größten Einfluss auf die klinischen Erfolgsraten, und verursachten verlängerte Aufenthaltszeiten im Spital. Wundinfektionen waren der häufigste Grund für Wiederaufnahmen. Im Vergleich dazu schien die Prävention venöser Thrombembolien, Harnwegsinfektionen, und Myokardinfarkten keinen wesentlichen Einfluss auf die postoperativen Erfolgsraten bei diesen PatientInnen zu haben (119).

Die operative Therapie der arteriellen femoropoplitealen Erkrankung umfasst ein in situ und ein reverses autologes Vena Saphena- Transplantat, eine Platzierung von polytetrafluoroethylenhaltigen (PTFE) und anderen kunststoffbasierten synthetischen Transplantaten, als auch die Thrombendarteriektomie (TEA). Die langzeitliche Durchgängigkeitsrate ist abhängig vom verwendeten Transplantat, der Lokalisation sowie der Durchgängigkeit der distal gelegenen Anastomosen (13). Eine Untersuchung der Durchgängigkeitsrate von Silk- Fibroin (SF) Gefäßtransplantaten im Tiermodell zeigte keine erfolgsversprechenden Ergebnisse (120).

### **1.2.9 Einfluss parodontale Erkrankungen auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit**

In einer prospektiven Studie aus 45 136 auserwählten männlichen Probanden, ohne bekannte kardiovaskuläre Grunderkrankung, konnten 342 Fälle einer pAVK während eines 12-Jährigen Follow-up identifiziert werden. Die Anzahl der zu Beginn vorhandenen Zähne konnte nicht mit einem Risiko einer pAVK in Zusammenhang gebracht werden, jedoch zeigte sich mit zunehmendem Verlust der Zähne, ein signifikanter Zusammenhang für eine progrediente pAVK (121). Eine weitere Studie untersuchte bei Frauen, ob sich das Risiko für eine pAVK durch einen Zahnverlust erhöhen würde. Nachdem zuvor eine KHK bei den Probandinnen ausgeschlossen wurde, konnten 277 von insgesamt 79 680 Frauen mit einer pAVK während einer 16-Jährigen Observation identifiziert werden. Die Anzahl der Zähne und des letzten Zahnverlustes wurden Anfang 1992 dokumentiert. Ein zunehmender Verlust der Zähne wurde in den Jahren 1996 und 2000 beschrieben. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und das Alter der Probandinnen wurden berücksichtigt. Ein vorkommender Zahnverlust während der Beobachtung war dabei signifikant mit einem höheren Risiko für eine pAVK assoziiert (122).

### 1.3 Koronare Herzkrankheit, KHK

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist ein Zustand, bei dem ein Anteil des Myokards inadäquat mit Blut und Sauerstoff versorgt wird. Sie tritt typischerweise dann auf, wenn ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Angebot vorliegt. Der häufigste Grund einer myokardialen Ischämie ist die atherosklerotische Manifestation an (einer) epikardialen Koronararterie(n), die zu einer lokalen arteriellen Minderdurchblutung der Myokardabschnitte führt, welche von der betroffenen Koronararterie versorgt werden (13). Das akute Koronarsyndrom (ACS) bezieht sich auf jene klinischen Symptome, die sich mit einer akuten myokardialen Ischämie vereinbaren lassen. Dazu zählen *die instabile Angina Pectoris (UA)*, der *NSTEMI*, und der *STEMI* (123).

Anm.: Im angloamerikanischen Raum ist die Bezeichnung *ischemic heart disease* (IHD) geläufiger und ist mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK), wie sie im deutschsprachigen Raum oft benannt wird, gleichzusetzen.

#### 1.3.1 Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen und für etwa jeden fünften Todesfall weltweit verantwortlich (124). Eine Studie der „Global Burden of Disease“ geht davon aus, dass 29,6% aller Todesfälle weltweit 2010 durch eine kardiovaskuläre Erkrankung bedingt waren. Dies übertraf damit nicht nur die Summe aller kontaktübertragenen, vertikalen, neonatalen und ernährungsbedingten Erkrankungen, sondern auch die Anzahl der durch Krebs verursachten Todesfälle um das Doppelte (125). Obwohl sich die Mortalitätsraten einer kardiovaskulären Erkrankung in West- und Zentraleuropa verringern, bleibt sie dennoch die Führende Todesursache in Gesamteuropa. Es existieren allerdings 10 europäische Nationen, in denen Krebs zu mehr Todesfällen als eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Männern führt. Dazu zählen Belgien, Dänemark, Frankreich, (Israel), Luxemburg, die Niederlande, Portugal, Slowenien, Spanien, und San Marino. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass durch Krebs bedingte Todesfälle auch bei Frauen in Dänemark erstmalig kardiovaskuläre Erkrankungen überholt haben. Dennoch verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen etwa 4 Mio. Todesfälle jährlich und machen damit die Hälfte aller Todesfälle in Europa aus. Die KHK per se verursacht jährlich 1,8 Mio. Todesfälle bzw. ist für 20% dieser in Europa verantwortlich (126).

### 1.3.2 Pathophysiologie

Eine Ischämie führt aufgrund einer inadäquaten Blutversorgung in einem Organ zu einer Mangelversorgung von Blut und Sauerstoff (127). Das Herz ist ein obligat aerobes Organ. Während der Ruhfrequenz verbraucht es etwa 8-15ml O<sub>2</sub>/min pro 100 g Parenchym. Das ist signifikant mehr als das Gehirn benötigt. Das Herz kann unter anaeroben Bedingungen nicht genügend Energie erzeugen um die zelluläre Integrität aufrechtzuerhalten (128). Normalerweise wird das Myokard unabhängig vom Sauerstoffbedarf ausreichend mit oxygeniertem Blut versorgt. Auf diese Weise wird eine arterielle Minderdurchblutung mit nachfolgender Myokardischämie und Zelluntergang verhindert (13). Der myokardiale Sauerstoffbedarf ist von drei Größen abhängig: der Systolischen Wandspannung, der Kontraktilität, und der Herzfrequenz. Hingegen ist die myokardiale Sauerstoffversorgung vom koronaren Blutfluss und der Sauerstoffbindungskapazität des Blutes abhängig (129). Diese wird von der eingeatmeten Sauerstoffmenge, Lungenfunktion, sowie der Hämoglobinkonzentration und dessen Funktion bestimmt (13). Die supplementäre Gabe von Sauerstoff findet sich häufig in den Leitlinien eines akuten MI wieder. Eine Studie konnte demonstrieren, dass bei nicht-hypoxämischen PatientInnen mit Verdacht auf akuten Herzinfarkt die additive Gabe von Sauerstoff zu keiner Reduktion der 1-Jahres-Gesamtmortalität führte (130). Der Blutfluss in den Koronararterien hat einen phasischen Verlauf, bei dem während der Diastole vor allem die Myokardperfusion stattfindet. Etwa 75% des koronaren Widerstands werden durch drei Gefäßabschnitte bestimmt: (1) Die großen epikardialen Arterien (Widerstand  $1 = R_1$ ), (2) Präarterioläre Arterien ( $R_2$ ) und arterioläre und intramyokardiale Kapillargefäße ( $R_3$ ) (13). Der vaskuläre Tonus ergibt sich durch den kontraktile Zustand der glatten Muskulatur in den Gefäßen und bestimmt den Widerstand den ein Organ dem zuströmenden Blutfluss entgegengesetzt (131). Bei fehlenden atherosklerotischen Läsionen ist  $R_1$  vernachlässigbar; die Hauptkomponenten des koronaren Widerstands bilden hierbei  $R_2$  und  $R_3$ . Die physiologische Koronardurchblutung wird durch den Sauerstoffbedarf des Herzens geregelt. Dies wird dadurch bewerkstelligt, dass das koronare Gefäßbett seinen Widerstand (und somit den Blutfluss) verändern kann, während das Myokard eine große Menge von Sauerstoff entnimmt. Normalerweise zeigen die intramyokardialen Widerstandsgefäße eine große dilatative Kapazität ( $R_2$  und  $R_3$

sinken). So führt beispielsweise der erhöhte Sauerstoffbedarf der Herzens bei körperlicher Belastung und emotionalem Stress zu einem veränderten koronaren Widerstand und reguliert daraufhin die Versorgung des Myokards mit Sauerstoff und die Elimination von Metaboliten. Die koronaren Widerstandsgefäße passen sich ebenso physiologischen Abweichungen des Blutdrucks an. Damit kann der Myokardiale Bedarf abhängig vom koronaren Blutfluss gedeckt werden (Autoregulation). Eine Reduktion des koronararteriellen Lumens durch atherosklerotische Läsionen führt zu einer verminderten Durchblutung des Myokards, sollte der Bedarf durch körperliche oder emotionale Belastung ansteigen. Bei einer hochgradigen Stenose ist die myokardiale Grundversorgung beeinträchtigt (13). Chronisch verengte epikardiale Gefäße können zu kollateralen Gefäßbildungen führen. Sie ermöglichen zwar die Versorgung von unzureichend perfundiertem Myokard, bedeuten allerdings nicht eine Wiederherstellung der ursprünglichen Funktionsfähigkeit. Den stärksten hierfür auslösenden Mechanismus stellt die Atherogenese dar. Ein Großteil dieser Gefäßverbindungen bleibt verborgen, da eine Koronarangiographie die Visualisierung von Gefäßdurchmessern  $<100\mu\text{m}$  nicht darstellen kann. Eine Metaanalyse konnte demonstrieren, dass das Mortalitätsrisiko bei PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom vom Ausmaß der Kollateralgefäße bestimmt war. Dabei waren gering ausgeprägte Gefäßbildungen in der Koronarangiographie mit einer erhöhten Sterberate behaftet (132). Der koronare Blutfluss kann auch durch einen Gefäßspasmus (Prinzmetal Angina), arterielle Thromben, und seltener durch koronare Embolien und eingeengte Ostien bei (luetischer) Aortitis beeinträchtigt werden. Angeborene Anomalien wie einer ursprünglichen LAD (Ramus interventricularis anterior) aus der Pulmonalarterie kann zu einer myokardialen Ischämie und Infarzierung im Kindesalter, jedoch äußerst selten im Erwachsenenalter, führen. Eine myokardiale Ischämie kann auftreten wenn der Sauerstoffbedarf deutlich erhöht, und vor allem wenn die koronare Durchblutung reduziert ist. Dies zeigt sich am Beispiel einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer Aortenklappenstenose. Letzter kann zu einer Angina pectoris führen, die sich klinisch nicht von einer durch eine atherosklerotisch hervorgerufenen Koronarstenose unterscheiden lässt. Oftmals existieren zwei oder mehrere Ursachen für eine ischämische Manifestation bei einem/einer PatientIn; wie bei einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer arteriellen

Hypertonie und einer reduzierten myokardialen Sauerstoffversorgung infolge einer atherosklerotischen Koronarstenose und Anämie (13). Bei jungen PatientInnen ( $\leq 35$ ) mit akutem Koronarsyndrom zeigte sich in einer Studie, dass diese vorwiegend übergewichtig und RaucherInnen waren. Die Manifestation eines Thrombus bei einer fehlenden zugrundeliegenden Koronarerkrankung legt dabei ein thrombembolisches Geschehen nahe, oder einen thrombotischen Verschluss de novo. Dies spiegelt möglicherweise eine hämostatische Fehlfunktion in einer beträchtlichen Anzahl junger PatientInnen wieder (133). Ebenso ergab eine Studie, dass eine Anämie einen signifikanten Risikofaktor für eine ischämische Herzkrankheit darstellte und ebenso mit einem Fortschreiten dieser, sowie einer Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und einer höheren Mortalität korrelierte (134). Kontraktile Abweichungen oder eine inadäquate Vasodilatation der koronaren Widerstandsgefäße können zu einer Ischämie führen. Sollte dies eine Angina pectoris provozieren, so weist dies auf einen Zustand hin, der als *mikrovaskuläre Angina* bezeichnet wird (13).

### **1.3.3 Einfluss parodontaler Erkrankungen auf kardiovaskuläre Manifestationen**

In dieser prospektiven epidemiologischen Studie wurde der Zusammenhang einer KHK und einer parodontalen Erkrankung analysiert. 466 PatientInnen unterzogen sich einer Koronarangiographie und wurden anschließend auf das Vorhandensein einer parodontalen Erkrankung untersucht. Alle PatientInnen durchliefen eine körperliche, laboranalytische, kardiale und parodontale Untersuchung, welche auch röntgenologische Bildgebungen des Zahnhalteapparats umfasste. Die parodontalen Befunde und die koronaren Angiogramme wurden daraufhin von einem Zahnarzt beziehungsweise zwei Kardiologen beurteilt. Eine Koronarstenose von über 50% wurde als KHK bezeichnet. Die parodontale Erkrankung wurde mithilfe des Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) erhoben. 349 PatientInnen (74,9%) hatten eine über die Koronarangiographie ermittelte KHK. 55,6% der PatientInnen mit bekannter KHK hatten ebenso eine manifeste parodontale Erkrankung, während 41,9% der PatientInnen mit manifester parodontaler Erkrankung, keine KHK hatten. Die CPITN Scores waren bei PatientInnen mit einer KHK signifikant höher, als bei jenen ohne. Nach Anpassung des Alters, Geschlechts und atherosklerotischen Risikofaktoren mit einer

zusätzlichen Analyse von C-reaktivem Protein und der Blutsenkungsgeschwindigkeit, stand die parodontale Erkrankung signifikant mit einer KHK in Beziehung. Andere Risiken für eine KHK waren das männliche Geschlecht, Alter, niedriges HDL-Cholesterin und Diabetes mellitus (135). Das Ziel einer weiteren Studie war es den Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen (Gingivitis und Parodontitis) und bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Metabolische Syndrom) in einer brasilianischen Bevölkerungsgruppe zu untersuchen. Es wurden dabei 539 ProbandInnen ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung im Rahmen eines Gesundheitsförderungsprogramms evaluiert. Bei 63,2% der ProbandInnen hatten eine parodontale Erkrankung (Gingivitis 50,6% und Parodontitis 12,6%). Diese fand sich vor allem bei älteren, adipösen und Diabetikern, im Vergleich zu nicht parodontal erkrankten TeilnehmerInnen. Unter allen ausgewerteten kardiovaskulären Risikofaktoren konnte die Adipositas mit einer Parodontitis assoziiert werden, jedoch galt diese nach Adaptierung der Mundhygiene als statistisch nicht signifikant (136). Um den Zusammenhang zwischen Zahnverlust und atherosklerotischen Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall bei einer älteren Bevölkerungsgruppe zu analysieren, wurden 392 ProbandInnen, welche gemeinschaftlich zusammenlebten, untersucht. Die benötigten Daten wurden mithilfe von Fragebögen, einer klinischen Untersuchung und bereits erhobenen Krankengeschichten evaluiert. Die Hauptkriterien für die Studienaufnahme waren ein anamnestisch diagnostizierter Myokardinfarkt und ein anamnestisch diagnostizierter Schlaganfall. Zahnlose hatten im Vergleich zu jenen mit vorhandenen Zähnen, eine gering erhöhte Wahrscheinlichkeit anamnestisch einen Myokardinfarkt oder einen ischämischen Insult gehabt zu haben. Dieses Ergebnis galt allerdings als statistisch nicht signifikant. Interessanterweise konnten bei jenen mit einer höheren Zahnanzahl, ebenfalls häufiger ein Myokardinfarkt oder ein Insult vorgefunden werden, im Vergleich zu ProbandInnen mit weniger Zähnen. Auch hier galt dieses Resultat als statistisch nicht signifikant (137).

## **1.4 Zerebral-arterielle Verschlusskrankheit, zAVK**

### **1.4.1 Epidemiologie**

Die zerebrovaskulären Erkrankungen umfassen den *ischämische Insult*, die *intrazerebrale Blutung*, sowie die *Subarachnoidalblutung (SAB)* und gehören zu den verheerendsten klinischen Ereignissen weltweit.

Die Anzahl von Schlaganfällen nimmt mit der zunehmend älter werdenden Bevölkerung weiter zu (138). Dem European Journal of Neurology zufolge, das epidemiologische Daten europäischer Nationen analysierte, fanden sich die niedrigsten Prävalenzen eines Schlaganfalls bei Männern aus Frankreich und aus der Schweiz. Die WHO schätzt, dass in Österreich die Häufigkeit bei Männern über 85 Jahren bei 10 619, und bei Frauen bei 8733 Schlaganfällen liegt. Frauen hatten die wenigsten Schlaganfallgeschehen in Frankreich, in der Schweiz und in der Slowakei. Sehr hohe Prävalenzen wurden in Griechenland bei beiden Geschlechtern gefunden (139). Das männliche Geschlecht galt lange Zeit als ein „zerebro-ischämischer Risikofaktor“. Dennoch ereignen sich aufgrund der höheren Lebenserwartung bei Frauen jährlich 55 000 Schlaganfälle mehr als bei Männern (140).

### **1.4.2 Definition**

Ein Insult wird als ein abrupt eintretendes neurologisches Defizit bezeichnet, das auf einen fokalen vaskulären Ursprung zurückzuführen ist. Die Definition eines Schlaganfalls ist eine klinische, die anhand von Bildgebungen gestellt wird. Aufgrund der anatomischen Komplexität des Gehirns und dessen vaskulärer Versorgung kann die klinische Manifestation eines Schlaganfalls durchaus unterschiedlich ausgeprägt sein. Die *Zerebrale Ischämie* ist durch einen verminderten Blutstrom gekennzeichnet, der für gewöhnlich einige Sekunden bis Minuten andauern kann. Die neurologischen Symptome manifestieren sich allerdings binnen Sekunden, da das Nervengewebe bei einer unzureichenden arteriellen Gylkogenversorgung einen prompten Energieverlust erleidet. Sollte die unterbrochene arterielle Blutzufuhr einige Minuten von Bestand sein, so manifestiert sich eine Infarzierung des Hirngewebes. Bei einem wiederhergestellten Blutfluss kann sich das Nervenparenchym vollständig erholen und die Symptome des/der PatientIn erscheinen nur vorübergehend. Dieser Zustand wird *Transitorische Ischämische Attacke (TIA)* genannt. Die Definition sagt

aus, dass alle neurologischen Erscheinungsbilder und Symptome binnen 24 Stunden ohne ersichtliche Infarzierungszeichen des Hirngewebes bei bildgebenden Untersuchungen enden (13). *Johnston et al.* identifizierten 5 Risikofaktoren die unabhängig voneinander mit einem erhöhten 3-Monatsrisiko eines rezidivierenden Schlaganfalls bei einer TIA- Kohorte assoziiert waren. Dazu zählten das Alter über 60 Jahre, die Symptombdauer länger als 10 Minuten, Kraftlosigkeit/Schwäche, Sprachstörungen, und Diabetes mellitus. Ein rein sensorisches Defizit oder eine Sehstörungen waren mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko assoziiert (141). Man spricht von einem Schlaganfall wenn die neurologischen Anzeichen und Symptome über 24 Stunden persistieren, oder eine Infarzierung des Hirngewebes ersichtlich ist. Ein generell verminderter Blutfluss aufgrund einer arteriellen Hypotonie (beispielsweise Herzrhythmusstörungen, MI, oder Schock) verursacht in der Regel Synkopen. Ein langandauernder verminderter zerebraler Blutfluss kann zu Grenzzoneninfarkten („*Letzte Wiesen*“) zwischen großen zerebralarteriellen Versorgungsgebieten führen. Eine fokale Ischämie oder Infarzierung wird im Gegensatz dazu durch Thrombosen der arteriellen Zerebralgefäße selbst, durch Embolien einer proximal gelegenen arteriellen Läsion, oder des Herzens verursacht. Die *Intrakranielle Hämorrhagie* wird durch eine direkte Blutung ins Parenchym oder um das Gehirn herum verursacht. Die neurologischen Symptome werden hierbei durch eine Masseneinwirkung an den neurologischen Strukturen, den toxischen Auswirkungen des Blutes selbst, oder durch einen zunehmenden Anstieg des intrakraniellen Drucks hervorgerufen (13). Von allen Schlaganfällen sind 88% ischämischen Ursprungs, 9% werden durch eine intrakranielle Blutung verursacht, und 3% sind Subarachnoidalblutungen (SAB) (142). Eine Studie ergab, dass depressive Episoden häufiger nach einem Schlaganfallgeschehen bei jüngeren PatientInnen (52-60 Jahre), sowie bei Frauen, bei PatientInnen nach einem lokalisierten Insult in der medialen linken Hemisphäre, und bei PatientInnen mit einer nachfolgenden ausgeprägten Behinderung, zu finden waren (143).

### **1.4.3 Symptome**

Eine rasche Abklärung ist notwendig für den möglichen Einsatz einer nur temporär einsetzbaren Behandlungsmöglichkeit wie einer Thrombolyse. Dennoch veranlasst ein Schlaganfall den/die PatientIn oftmals selbst zu keiner Inanspruchnahme

medizinischer Versorgung, da er/sie seltener Schmerzen empfindet und ihm/ihr die Wahrnehmung für seine/ihre Beeinträchtigung verloren gehen könnte. Häufig verständigt erst ein Mitglied der Familie oder jemand in unmittelbarer Umgebung des/der PatientIn den Notruf. Daher sollte bei folgenden Zustandsbildern unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden: Halbseitiger Verlust der Sensibilität und/oder der motorischen Funktion, plötzliche Veränderung der Sehschärfe, des Gangbildes, oder der Artikulation oder Sprachverständnisses; oder ein plötzlich eintretender schwerer Kopfschmerz. Andere Ursachen von plötzlich eintretenden neurologischen Symptomen, die einem Schlaganfall ähneln sind: Krämpfe, intrakranieller Tumor, Migräne, und eine *metabolische Enzephalopathie* (13). Eine Studie untersuchte mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Symptome und Präsentation eines ischämischen Schlaganfalls. Dabei zeigten sich bei Frauen häufiger ein allgemeines Schwächegefühl und Bewusstseinsstörungen. Männer hingegen präsentierten sich häufiger mit Parästhesien, Ataxie, und Diplopie. Dazu fand sich bei Männern vermehrt ein Nystagmus während der Erstuntersuchung. Frauen zeigten bei der klinischen Untersuchung vor allem Müdigkeit, Orientierungslosigkeit, und Fieber. Sensorische Defizite fanden sich hingegen bei Männern häufiger (144). Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien ergab, dass eine Migräne mit einem erhöhten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert war (145). Eine Empfindungsstörung ist hierbei vorwiegend wahrzunehmen. Im Gegensatz zu einem Schlaganfall, bei dem sich für gewöhnlich ein Defizit binnen weniger Sekunden ereignet, verläuft die Symptomatik bei der azephalischen Migräne mehrere Minuten. Die Diagnosestellung einer Migräne ist wahrscheinlicher wenn typische visuelle Erscheinungsbilder wie oszillierende Gesichtsfeldausfälle vorhanden sind. Sobald ein Schlaganfall diagnostiziert wird, erfolgt eine bildgebende Untersuchung, um eine ischämische von einer hämorrhagischen Ursache unterscheiden zu können (13).

Die Computertomographie (CT) des Gehirns ist hierbei die Methode der Wahl um eine intrakranielle Blutung zu erkennen (146). Eine Studie ergab, dass die Kombination aus Perfusions-CT und CT-Angiographie (CTA) am besten geeignet ist, um die Stelle der Okklusion, den Infarkt kern, das therapieprofitierende Gewebe, und die Kollateralstromgebiete bei PatientInnen mit Verdacht auf akuten Insult zu beurteilen (147). Die CTA eignet sich besonders gut als diagnostische

Methode für zerebrale Gefäßstenosen >70%, wobei das Perfusions-CT eine hohe Spezifität bei der Erkennung von ischämischen Zonen und infarzierten Arealen vorweist (148).

#### **1.4.4 Pathophysiologie**

Der ischämische Schlaganfall resultiert aus einer gravierenden Mangel durchblutung des Gehirns, welche durch eine Vielzahl von Mechanismen wie Oxidativem Stress, Inflammation, Apoptose und einer Peri-Infarkt-Depolarisation zu einem Zelluntergang führt (149). Innerhalb der Zonen einer inadäquaten Perfusion erfolgt eine Nekrose binnen weniger Minuten. Dies spiegelt den „Kern“ des Infarktes wieder. Allerdings werden Zellen in der anliegenden Grenzzone von Kollateralgefäßen versorgt und werden als „ischämische Penumbra“ bezeichnet. Dieses Areal kann von einer standardgerechten Therapie profitieren (150, 151). Ischämische Schlaganfälle haben verschiedene Ursachen. 25% sind kardioembolischen Ursprungs, 25% atheroembolisch, 25% lakunär (small-vessel disease) und 25% entstehen aufgrund anderer Ursachen, die in den einzelnen Populationen ganz unterschiedlich sein können (152). Kleine, tiefgelegene ischämische Läsionen stehen häufig mit einer intrinsischen *small-vessel disease* in Zusammenhang. Infarkte aufgrund einer verminderten intrakraniellen Durchblutung werden durch hochgradige proximal gelegene Stenosen und mangelhaften Kollateralgefäßen verursacht, die durch hypotensive Episoden ausgelöst werden können. Intrakranielle Blutungen resultierten am häufigsten aufgrund einer Ruptur eines Aneurysmas oder kleiner Gefäße innerhalb des Hirnparenchyms (146). Beobachtungen zeigten, dass eine intraventrikuläre Blutung (IVH) besonders mit verheerenden Folgen wie Koma, erhöhter Mortalität und Langzeitbeeinträchtigungen assoziiert war. Ein beeinträchtigter Bewusstseinszustand bei der Erstvorstellung war stark mit dem Vorhandensein von Blut in den Ventrikeln assoziiert (153). Das unterschiedliche Ausmaß der Genesung nach einem Schlaganfall hängt von den zuvor gebildeten Kollateralgefäßen, dem Blutdruck und der Lokalisation der Schädigung ab. Sollte die arterielle Perfusion vor dem Zelluntergang wieder hergestellt sein, könnten sich womöglich nur transiente Symptome wie bei einer TIA manifestieren (146).

#### **1.4.5 Ischämischer Schlaganfall**

Der abrupte und dramatische Beginn fokal neurologischer Störungen sind charakteristisch für einen ischämischen Schlaganfall. Die Symptome spiegeln das Areal der inadäquaten arteriellen Perfusion wieder. Eine transiente monokulare Erblindung (Amaurosis fugax) ist eine spezielle Form der TIA, bei der es durch eine retinale Ischämie zu einer kurzzeitigen Erblindung kommt. PatientInnen sprechen dabei von einem „herabfallenden schwarzen Vorhang“ (49). Die häufigsten Symptome eines ischämischen Schlaganfalls sind Sprachstörungen und eine subjektive Halbseitenschwäche. Weniger häufig finden sich auch Parästhesien und Kopfschmerzen (154, 155). Eine Patientenbefragung ergab, dass 40% der eingewiesenen PatientInnen mit Verdacht auf einen Schlaganfall, keine Warnsignale, Symptome oder Risikofaktoren dieser Erkrankung nennen konnten (156).

#### **1.4.6 Intrakranielle Blutung**

Erbrechen und Benommenheit treten in manchen Fällen auf; bei etwa der Hälfte der PatientInnen zeigen sich Kopfschmerzen. Die Merkmale und Symptome sind oftmals nicht auf ein vaskuläres Areal begrenzt. Die Ursachen hierfür sind verschieden, allerdings stellen die Folgen der arteriellen Hypertonie den häufigsten Grund dar. Hypertensive Blutungen und ihre Auswirkungen treten vorwiegend in folgenden Regionen auf (49):

- Putamen: Kontralaterale Hemiparese, oft vergesellschaftet mit einer homonymer Hemianopsie.
- Thalamus: Hemiparese mit auffällig ausgeprägtem sensorischen Defizit.
- Pons: Quadroplegie, stecknadelkopfgroße Pupillen, horizontale Ophthalmoplegie
- Cerebellum: Kopfschmerzen, Erbrechen, Gangataxie (49).

Eine Studie verglich die Symptome eines hämorrhagischen mit einem ischämischen Infarkt. Es fanden sich dabei dilatierte Pupillen, Agitiertheit (Unruhe), ein plötzlich eintretender Kopfschmerz, ein niedrigerer Glasgow Coma Score, Krampfanfälle und eine gestörte Blickfolgeleistung signifikant häufiger bei hämorrhagischen Schlaganfällen. Dennoch war ein progressives Fortschreiten der

Kopfschmerzen bei ischämischen Schlaganfällen signifikant häufiger vorzufinden. Diese unterschiedlichen Anzeichen können allerdings eine Bildgebung nicht ersetzen, einen Schlaganfall genauer zu differenzieren (157).

#### **1.4.7 Einfluss parodontaler Erkrankungen auf zerebrovaskuläre Manifestationen**

Chronisch-infektiöse Erkrankungen, einschließlich gingivale Entzündung und parodontale Erkrankung, zeigten eine Beteiligung bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, und deuteten ebenso auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko hin (158). Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte, ob eine Gingivitis ein erhöhtes Schlaganfallrisiko mit sich bringen könnte. Es wurden dabei 1678 randomisierte Fälle zwischen den Jahren 1985 bis 2012 verfolgt. Von den 1676 klinisch untersuchten ProbandInnen erlitten 39 TeilnehmerInnen (2,3%; 22 Männer, 17 Frauen) einen Schlaganfall während des Follow-up. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern galt statistisch allerdings als nicht signifikant. Die Raucheranamnese in pack-years war signifikant höher bei Schlaganfall-PatientInnen als bei jenen, ohne anamnestischen Insult. In der Gruppe mit einem dokumentierten Schlaganfall waren 7 Frauen Raucherinnen, 4 Exraucherinnen und 6 Nichtraucherinnen. Bei den Männern fanden sich 11 Raucher, 4 Exraucher bzw. 7 Nichtraucher. Der Gingiva Indexscore und der Zahnstein Index-Score waren dabei signifikant höher in der Schlaganfallgruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit oder ohne Schlaganfall hinsichtlich Alter, Ausbildung, Einkommen, Zahnplaque- Indexscore, oder anhand der Anzahl fehlender Zähne (159).

In dieser Fallkontrollstudie wurde bei 303 PatientInnen nach einem ischämischen Schlaganfall oder nach einer transitorischen ischämischen Attacke klinisch und röntgenologisch der parodontale Zustand untersucht. Die eingeschlossenen 300 KontrollprobandInnen waren neurologisch asymptomatisch. Der individuell parodontale Haftverlust, welcher an vier Seiten pro Zahn ermittelt wurde, diente als Indikator für die unterschiedliche Ausprägung einer Parodontitis. Die zAVK-PatientInnen hatten dabei einen größeren Haftverlust als die Kontrollgruppe. Nach der Anpassung des Alters, Geschlechts, Anzahl der Zähne, vaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, sozioökonomische und Lebensstilfaktoren, hatte ein durchschnittlicher Haftverlust von >6mm ein 7,4-fach, ein

Zahnfleischindex über 1,2 einen 18,3-fach, und ein radiographischer Knochenverlust ein 3,6-fach höheres Langzeitrisiko für eine zerebrovaskuläre Ischämie als jene ProbandInnen, ohne Parodontitis bzw. Gingivitis (160). Eine iranische Fall-Kontroll-Studie konnte nachweisen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Schlaganfallgeschehen und dem Ausmaß des parodontalen Index' gab; allerdings lag dieser nicht zwischen einem Schlaganfall und dem gingivalen Index vor (161).

## 1.5 Parodontale Erkrankungen

Mit dem Begriff „Parodontale Erkrankungen“ werden Erkrankungen beschrieben, die das Zahnfleisch (Gingiva), das zahnunterstützende Bindegewebe und den Alveolarknochen, welcher die Zähne fest in den Kiefern verankert, betreffen, und gehören zu den weltweit häufigsten chronischen Erkrankungen der Menschheit (162). Einer leichten Entzündung des Zahnfleisches (Gingivitis) kann durch regelmäßiges Zähneputzen und dem Gebrauch von Zahnseide vorgebeugt werden. Dies verhindert zudem die Bildung von Zahnstein (verhärtete Plaque) entlang der Zahnfleischlinie, welcher sich nur noch durch eine professionelle Zahnreinigung entfernen lässt. Eine gravierendere Infektion des Zahnhalteapparats wird Parodontitis genannt. Sie kann in kritischen Fällen zu einem Verlust des Alveolarknochens und sekundär zu einem Zahnverlust führen (163).

### 1.5.1 Aufbau des Parodontiums

Der Begriff „Parodontium“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „um den Zahn herum.“ Es umfasst alle Strukturen und Gewebe, die den Zahn schützen und ihm Halt geben. Zu diesen Strukturen gehören das Zahnfleisch (Gingiva), das Zahnzement, die parodontalen Ligamente, und der Alveolarknochen (Alveolarfächer) (164, 165).



**Abbildung 1:** Zu sehen ist eine gesunde Gingiva mit blassrosiger Färbung und einem scharfen, festhaftenden Zahnfleischrand (166).

### 1.5.2 Klassifikation parodontaler Erkrankungen

Gingivale Erkrankungen werden in *plaque*, und *nicht plaque-induzierte* Erkrankungen unterteilt, während der Schweregrad einer Parodontitis vom alveolaren Knochenverlust abhängig ist. Bei einer Gingivitis sind häufig Bakterien vorzufinden, allerdings können auch systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine Leukämie zu einer Exazerbation einer Gingivitis führen. Nicht plaque-induzierte gingivale Schäden können durch bakterielle Erreger wie *Neisseria gonorrhoeae*, sowie durch Viren oder aufgrund einer mykotischen Infektionen resultieren (167).

Eine milde Parodontitis bezeichnet einen Knochenverlust von weniger als einem Drittel der Wurzeloberfläche. Eine moderate Parodontitis zeigt einen Verlust von mehr als einem Drittel aber weniger als zwei Drittel. Eine schwergradige Parodontitis hat einen Knochenverlust von über zwei Drittel der Wurzeloberfläche. Das Ausmaß der Erkrankung kann zufällig (ein Zahn betroffen), lokalisiert (2-7 Zähne betroffen) oder generalisiert (mehr als 7 Zähne betroffen) sein (168).

Die grundlegende Erhebung einer Parodontitis, abgesehen von Zahnfleischbluten und röntgenologisch-diagnostiziertem Knochenverlust, erfolgt anhand eines manifesten Haftverlusts (Distanz zwischen Schmelz-Zement-Grenze und dem Boden der Zahnfleischtasche in mm) und der Sondierungstiefe (169).

### 1.5.3 Ätiologie

Parodontale Erkrankungen werden vorwiegend durch pathogene Mikroorganismen, welche in dentalen Biofilmen oder Plaque gefunden werden, verursacht (170). Höchstwahrscheinlich werden parodontale Erkrankungen durch eine Anstieg von gram negativen Bakterien und Anaerobiern in den subgingivalen Plaque hervorgerufen (171, 172). Zu den häufigsten Erregern zählen *Aggregatibacter (Actinobacillus)*, *Prophyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, und *Spirochaete Treponema denticola* (173). Neben bakteriellen Erregern spielen auch genetische, neoplastische und metabolische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Parodontitis (174).

### 1.5.4 Gingivits

Wie bereits zuvor erwähnt, werden gingivale Erkrankungen in *plaque*, und *nicht plaque-induzierte* Läsionen eingeteilt. Plaque-induzierte Erkrankungen können dabei rein plaque-bedingt sein, oder durch Komorbiditäten wie systemische

Infektionen, Medikamente, oder Fehlernährung hervorgerufen werden. Per definitionem manifestiert sich eine Gingivitis am Parodontium ohne ersichtlichen Haftverlust, kann jedoch auch von einem geringgradigen Haftverlust begleitet werden, der allerdings nicht progredient ist. Eine nicht plaque-induzierte Gingivitis umfasst spezifische bakterielle Erreger, virale und mykotische Infektionen, genetische und systemische Erkrankungen, Fremdkörper und Traumen (175).



**Abbildung 2:** Zu sehen ist eine Gingivitis mit (a) einem getröteten, ödematösen Zahnfleisch. Abbildung (b) zeigt eine schwere ödematöse Gingivitis mit markantem Erythem und ödematöser Schwellung, die sich über den Zahnfleischrand ausbreitet (166).

## 1.5.5 Parodontitis

### 1.5.5.1 Chronische Parodontitis

Obwohl eine chronische Parodontitis häufiger bei Erwachsenen gesehen wird, findet man sie auch gelegentlich bei Kindern und in der Adoleszenz (174). Die chronische Parodontitis ist durch ein langsames Fortschreiten charakterisiert, bei

der gelegentlich Episoden einer rapiden Destruktion vorzufinden sind (176). Sie wird weiter unterteilt in eine lokalisierte Erkrankung, bei der weniger als 30% der Zahnflächen befallen sind, und in eine generalisierte Parodontitis, bei der über 30% der Zahnflächen betroffen sind (165, 170). Zusätzlich wird sie noch in drei Schweregrade unterteilt, leicht (1-2mm Haftverlust), moderat (3-4mm Haftverlust) und schwer ( $\geq 5$ mm Haftverlust) (176).

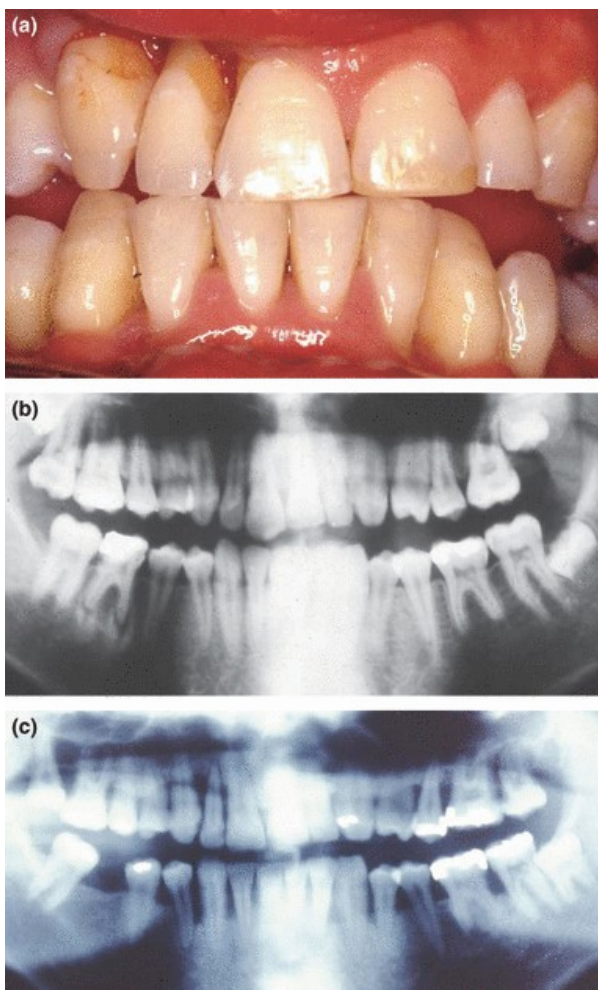


**Abbildung 3:** Zu sehen ist eine chronische generalisierte Parodontitis einer 55-Jährigen Frau (a) mit einer generalisierten Rückbildung des Zahnfleisches, Plaque, Zahnstein und einer anterioren Migration der Zähne mit Lückenbildung. Die röntgenologische Aufnahme (b) zeigt einen generalisierten fortgeschrittenen Knochenverlust, der sich horizontal, als auch vertikal manifestiert (166).

#### **1.5.5.2 Aggressive Parodontitis**

Sie wird auch als „Juvenile Parodontitis“ bezeichnet, da sie vor allem bei Kindern und in der Adoleszenz vorzufinden ist (170, 176). Sie ist durch einen rapiden Verlust der haftenden Strukturen und des Alveolarknochens charakterisiert, und ist häufig familiär vorzufinden (176). Sie wird einerseits durch eine pathogene bakterielle Flora verursacht, andererseits auch durch eine abnorme

immunologische Abwehrfunktion hervorgerufen (170). Die aggressive Parodontitis kann weiter in eine lokalisierte und generalisierte Erkrankung unterteilt werden. PatientInnen mit einer lokalisierten aggressiven Parodontitis zeigen einen interproximalen Haftverlust an bis zu zwei Zähnen, wobei die Schneidezähne und die ersten bleibenden Molaren ausgenommen werden. Die generalisierte aggressive Parodontitis hat einen interproximalen Haftverlust an mindestens drei Zähnen, welche nicht die ersten bleibenden Molaren oder Schneidezähne sind (170, 177).



**Abbildung 4:** Zu sehen ist eine generalisierte aggressive Parodontitis bei einem 21-Jährigen Patienten mit einer anterioren gingivalen Rückbildung (a) aufgrund eines Haftverlustes. Die Entzündung ist nicht ausgeprägt aufgrund einer adäquaten Therapie und Remission der Erkrankung. Eine ältere röntgenologische Aufnahme (b) zeigt normale Knochenstrukturen. Eine aktuelle Aufnahme (c) zeigt einen fortgeschrittenen Knochenverlust und spiegelt die schnelle Destruktion der Erkrankung wieder (166).

## **1.5.6 Risikofaktoren einer parodontalen Erkrankung**

### **1.5.6.1 Zigarettenrauchen**

Bei RaucherInnen finden sich vermehrt parodontale Erkrankungen (178, 179). Degenerative Veränderungen des Zahnhalteapparats werden durch den Zigarettenkonsum hervorgerufen (180). Nikotin scheint dabei auch die inflammatorische Antwort des/der PatientIn zu unterdrücken (181). Dies zeigt sich anhand von minder ausgeprägten Entzündungszeichen und Zahnfleischblutungen bei RaucherInnen im Vergleich zu NichtraucherInnen (182). Bei ExraucherInnen fand man in Studien einen geringer ausgeprägten Haftverlust als bei RaucherInnen, jedoch war dieser schwerwiegender als bei NichtraucherInnen. Außerdem lag eine Abhängigkeit der konsumierten Zigaretten in Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad der parodontalen Erkrankung vor (173).

### **1.5.6.2 Diabetes mellitus**

Die Auswirkungen von Diabetes zeigen sich in der Mundhöhle als eine Gingivitis und/oder Parodontitis. Vor allem eine ungenügende Therapie dieser Erkrankung führt zu einem höheren Risiko parodontaler Erkrankungen. Im Gegensatz dazu führt eine adäquate Therapie zu einer langanhaltenden parodontalen Gesundheit und einem besseren Ansprechen auf eine parodontale Therapie (183-185). Eine Studie ergab, dass der Schweregrad einer parodontalen Erkrankung bei Typ-2 DiabetikerInnen ausgeprägter war als bei Typ-1 (186).

### **1.5.6.3 Medikamentöse Einflüsse**

Einige pharmakologische Therapeutika haben einen erheblichen Einfluss auf die Speichelproduktion. Zu einer solchen Reduktion führen beispielsweise Anticholinergika, Antihypertensiva, Narkotika, Antihistaminika und Antimetabolite. Andere Medikamente die zuckerhaltig und gekaut werden müssen, verändern den oralen pH-Wert und begünstigen so eine Plaquebildung (187). Ein therapeutischer Nutzen von intravenös verabreichten Bisphosphonaten bei KrebspatientInnen konnte in einer Studie zu keiner signifikanten Verdickung des Zements oder einer Festigung der Zahnwurzel führen (188).

#### **1.5.6.4 Adipositas**

Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für parodontale Erkrankungen (189, 190). In einem Review von *Neiva RF et al.* wurden die Auswirkungen der Ernährung auf parodontale Erkrankungen zusammengefasst. Die mangelnde Aufnahme von Vitamin C scheint hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein. Dies wurde vor allem bei Jugendlichen erkannt, die sich fehlernährten. Bei Erwachsenen fand man wiederum einen mangelnden Konsum von kalziumreichen Lebensmitteln (191). In einer Fall-Kontrollstudie waren Übergewicht/Adipositas, unabhängig von anderen Risikofaktoren, mit einer häufigeren Manifestation einer Parodontitis assoziiert, im Vergleich zu normalgewichtigen Individuen (192).

#### **1.5.6.5 Hormonelle Veränderungen**

Abweichungen der hormonellen Homöostase können bei Frauen den parodontalen Gesundheitszustand verändern (193). Diese Veränderungen können sich während der Pubertät, während der Schwangerschaft oder in der Menopause manifestieren. Hormonbasierte Kontrazeptiva werden ebenfalls damit assoziiert. Bei Schwangeren findet man vor allem eine „Schwangerschafts-Gingivitis.“ Im Rahmen einer Hormonersatztherapie und der Gebrauch von Kontrazeptiva zeigten Frauen vermehrt entzündetes Zahnfleisch (194, 195).

## **2 Fragestellung und Zielsetzung**

Die Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Kernfrage, ob parodontale Erkrankungen mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen assoziiert sind.

Sollte dies der Fall sein, inwiefern stünde der unterschiedliche Schweregrad einer parodontalen Erkrankung mit dem Ausmaß einer klinischen arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) in den einzelnen Organsystemen in Verbindung.

Dabei soll zunächst ermittelt werden, ob eine Korrelation zwischen dem Schweregrad einer parodontalen Erkrankung (Gingivitis und Parodontitis) und dem Ausmaß einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) besteht. Zusätzlich werden auch atherosklerotische Folgeerscheinungen wie eine koronare Herzkrankheit (KHK), sowie eine zerebral-arterielle Verschlusskrankheit (zAVK) als atherosklerotische Komorbiditäten erfasst, und mit dem Ausmaß einer parodontalen Erkrankung korreliert.

Obwohl der zugrundeliegende Pathomechanismus noch nicht eindeutig geklärt wurde, legen zahlreiche Studien einen möglichen Zusammenhang nahe. Somit könnte in Zukunft die Behandlung parodontaler Erkrankungen ein wichtiger Bestandteil der Therapie atherosklerotischer Folgeerscheinungen darstellen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Korrelationsanalyse. Die dafür entnommenen klinischen Daten stammten aus der klinischen Studie *PARO-KLIF 256-B00*, einer fächerübergreifenden Studie der Universitätsklinik für Angiologie und der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz, welche zum Zeitpunkt der Entstehung dieser Diplomarbeit gerade durchgeführt wurde. Ein Votum der Ethikkommission wurde hierbei von der Medizinischen Universität Graz zuvor eingeholt, und musste daher nicht erneut beantragt werden. An der Klinischen Abteilung für Angiologie wurden die PatientInnen erfasst, welche für die Studie, PARO-KLIF 256-B00 in Frage kamen, und die nötigen Einschlusskriterien erfüllt hatten. Das Screening erfolgte von März 2013 bis Dezember 2015 und umfasste insgesamt 412 PatientInnen. Die Schweregrade der pAVK wurden an der Klinischen Abteilung für Angiologie erhoben. Das Vorhandensein einer manifesten KHK und/oder einer zAVK wurde anamnestisch, bzw. via Einsichtnahme in die Krankengeschichte der PatientInnen erfasst. Die Erhebung der parodontalen Erkrankungen und deren Schweregrade wurden an der Zahnklinik ermittelt.

#### **3.2 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien für die PARO-KLIF 256-B00 Studie umfassten dabei eine symptomatische pAVK und eine parodontale Erkrankung. Die pAVK wurde nach Fontaine klassifiziert und benötigte als Einschlusskriterium ein Stadium II mit claudicatiformen Beschwerden und eine dokumentierte Gefäßstenose >70% in der sonographischen Bildgebung oder in der Angiographie. Ebenso wurden PatientInnen mit einer pAVK nach Fontaine Stadium III (Kritische Extremitätenischämie) und dokumentierte Gefäßstenose >70% im Ultraschall oder in Angiographie in die Studie aufgenommen. Anschließend wurden an der Zahnklinik die unterschiedlichen Schweregrade der parodontalen Erkrankungen in leicht bzw. moderat und schwer unterteilt und gleichzeitig deren Häufigkeit erfasst. Die Screeninguntersuchung an der Zahnklinik beinhaltete dabei eine ausführliche parodontale Anamnese, eine Untersuchung der Mundhöhle, eine Sondierung der

gesamten Zähne und bildgebende Untersuchungen. Zu den parodontalen Einschlusskriterien zählten eine schwere Parodontitis, welche mit dem Vorhandensein von mindestens 6 eigenen Zähnen inklusive den dritten Molaren definiert wurde, von denen zumindest drei eine Sondierungstiefe von über 4mm hatten. Zusätzlich mussten mindestens zwei Zähne einen interproximalen Haftverlust von über 2mm haben,- und über 10% der Zahnflächen nach Sondierung bluten. Ausgenommen waren jene Zähne, die für eine Extraktion vorgesehen waren.

### **3.3 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien der PARO-KLIF 256-B00 Studie umfassten dabei eine pAVK Fontaine Stadium IV, eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten, eine instabile kardiovaskuläre,- oder zerebrovaskuläre Erkrankung, eine akut infektiöse Erkrankung (z.B. Pneumonie, symptomatischer HWI), eine Zahnbehandlung binnen der letzten 6 Monate während der Studie, eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, eine Stomatitis sine Parodontitis, ein nicht therapierter Diabetes Mellitus, eine Schwangerschaft, Minderjährigkeit, eine Allergie gegen Penicillin oder Metronidazol, sowie die Einnahme von Medikamenten, welche Auswirkungen auf das Parodontium hätten. Nachdem die PatientInnen die oben erwähnten Einschlusskriterien erfüllten, wurde ihnen die freiwillige Teilnahme an der Studie angeboten.

### **3.4 Erhebung klinischer und anthropometrischer Parameter**

Zunächst wurde die Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen in unserem Kollektiv erfasst, anschließend wurden empirische Größen wie das Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße, body mass index (BMI), waist to hip ratio, sowie der systolische und diastolische Blutdruck erhoben, und deren Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Längen,- und Masseneinheiten wurden nach dem Internationalen Einheitensystem (SI) festgelegt.

### **3.5 Erhebung metabolischer Parameter**

Diese wurden in ein Glukose,- und in ein Lipidprofil eingeteilt. Das Glukoseprofil umfasste dabei die Nüchternplasmaglukose (mg/dl) sowie den HbA1c (mmol/mol).

Das Lipidprofil bestand aus dem Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, und LDL-Cholesterin, Triglyzeride und Lipoprotein a. Die Einheit der Lipide wurde in mg/dl angegeben.

### **3.6 Erhebung parodontaler Parameter**

Diese umfassten die Anzahl der Zähne, den DMF-T Index, sowie den PISA-Score. Der DMF-T Index ist ein Kariesindex und summiert die Anzahl kariöser (decayed), fehlender (missing) und plombierter (filled) Zähne. So führen beispielsweise ein kariöser, zwei fehlende und ein plombierter Zahn zu einem DMF-T von 4. Eine Erhöhung des Index sprach demzufolge für einen ausgeprägteren Zahnschaden. Der PISA-Score erhebt die gesamte parodontale Entzündungsfläche in mm<sup>2</sup>. Analog zum DMF-T ist auch dieser bei einem zunehmenden Zahnschaden erhöht.

### **3.7 Erhebung von Gingivitis und Parodontitis inkl. Schweregrade nach parodontaler Grunduntersuchung (PGU)**

Abhängig vom Ausmaß des erkrankten Zahnhalteapparats, wurde dieser entweder in eine Gingivitis oder in eine Parodontitis eingeteilt. Jede dieser beiden Erkrankungen wurde zusätzlich nach ihrem Schweregrad in entweder leicht bzw. moderat oder schwer unterschieden.

### **3.8 Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren**

Zu den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren zählten: Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Adipositas. Anschließend wurden mittels deskriptiver Statistik die Häufigkeiten dieser Risikofaktoren bei den PatientInnen ermittelt, und nach ihrem Geschlecht unterschieden.

### **3.9 Erhebung atherosklerotischer Manifestationen bzw. klinischer Events**

Zu den atherosklerotischen Manifestationen zählten die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die koronare Herzkrankheit (KHK) und die zerebral-arterielle Verschlusskrankheit (zAVK). Die pAVK umfasste PatientInnen mit einem Stadium nach Fontaine IIa, IIb und III und/oder einer durchgeführten endovaskulären Rekanalisation inklusive lokaler Lysetherapie und/oder einer

Bypassoperation der unteren Extremitäten. Bei PatientInnen mit einer zAVK wurde anamnestisch ein Insult oder eine TIA erhoben. PatientInnen mit einer KHK hatten ein koronares Ereignis wie eine Angina pectoris oder einen Myokardinfarkt, die sich anschließend gegebenenfalls einer perkutanen koronaren Intervention, oder einer Bypassoperation unterzogen.

### **3.10 Gruppeneinteilung anhand der klinischen Manifestationen der arteriellen Verschlusskrankheit, AVK**

Hierbei wurden die PatientInnen anhand ihrer manifestierten arteriellen Verschlusskrankheit in vier klinische Gruppen eingeteilt. Dabei umfasste Gruppe 1 nur PatientInnen mit einer diagnostizierten pAVK der unteren Extremitäten. Gruppe 2 inkludierte pAVK-PatientInnen mit einer zusätzlich bekannten KHK. Gruppe 3 bestand aus PatientInnen mit einer pAVK und einer zusätzlich dokumentierten zAVK. Gruppe 4 umfasste alle zuvor erwähnten vaskulären Erkrankungen und involvierte somit PatientInnen mit einer manifesten pAVK, KHK, sowie einer zAVK. Zur Verdeutlichung dient die unten angeführte Tabelle 2.

<b>Gruppeneinteilung anhand der AVK</b>
Klinische Gruppe 1: pAVK
Klinische Gruppe 2: pAVK und KHK
Klinische Gruppe 3: pAVK und zAVK
Klinische Gruppe 4: pAVK, KHK und zAVK

**Tabelle 2:** Einteilung der PatientInnen anhand ihrer klinischen AVK in vier Gruppen.

## 4 Statistische Analyse

Die aus der PARO-KLIF 256-B00 Studie erhobenen Daten wurden mithilfe von SPSS 23 analysiert, Tabellen wurden zuvor mittels Windows Excel erstellt. Zunächst musste erhoben werden, ob es sich bei den zu untersuchenden Daten um normal,- oder nicht-normal verteilte Variablen handelte. Um dies visualisieren zu können, wurden in den Histogrammen die Schleife und die Kurtosis eingezeichnet, da sie als optische Hilfe einer möglichen Normalverteilung dienen. Der anschließende Shapiro-Wilk Test zeigte anhand der Signifikanz von  $p > 0,05$ , dass es sich tatsächlich um normal-verteilte Daten handelte. Eine Signifikanz von  $p < 0,05$  bedeutete, dass keine Normalverteilung vorlag.

Um eine Assoziationsanalyse zwischen zwei nominal-skalierten Gruppen durchführen zu können, wurde der  $\chi^2$ -Test angewandt. Der Kruskal-Wallis-Test diente um mögliche Unterschiede der Häufigkeitsverteilung einer metrisch-skalierten Variable zwischen mehreren Gruppen ausfindig zu machen. Der anschließende Paarvergleichstest (Post-hoc) sollte im Falle eines signifikanten Ergebnisses diesen Unterschied zwischen den Gruppierungen aufdecken. Der Paarvergleichstest erfolgte nach der Bonferroni-Korrektur. Testergebnisse wurden mit Hilfe von Balkendiagrammen und Box-Plots dargestellt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Häufigkeitsverteilung beider Geschlechter

Für diese Diplomarbeit wurden Daten von insgesamt 412 PatientInnen analysiert. Das Patientenkollektiv umfasste dabei 297 (72,1%) Männer und 115 (27,9%) Frauen. Die unten angeführte Tabelle 3 dient der Veranschaulichung.

Geschlecht	Anzahl	Prozent (%)
männlich	297	72,1
weiblich	115	27,9
Gesamt	412	100

**Tabelle 3:** Häufigkeitsverteilung der Männer und Frauen.

### 5.2 Häufigkeitsverteilung klinischer und anthropometrischer Parameter

Die unten angeführte Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der metrisch-skalierten Parameter. Da bei 12 PatientInnen der DMF-T Index nicht erhoben wurde, reduzierte sich die Anzahl bei diesem Parameter auf 400. Die Anzahl der Zähne konnte bei 9 PatientInnen nicht ermittelt werden, sodass sich hier die Anzahl auf 403 reduzierte. Der PISA-Score wurde nur bei PatientInnen mit einer schweren Gingivitis bzw. einer moderaten und schweren Parodontitis erhoben.

Parameter	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Std. Abw.
Alter	412	39	90	63,33	63	10,07
Größe	412	1,43	1,94	1,7	1,7	0,08
Gewicht	412	62	109,1	83,76	80	13,4
Body Mass Index	412	16,9	41,52	27,27	27,1	4
RR systolisch	412	105	210	148,86	145	21,08
RR diastolisch	412	50	155	83,08	80	11,06
DMF-T Index	400	5	28	22,92	24	5,3
Anzahl der Zähne	403	1	32	16,7	18	7,83
Waist to hip ratio	411	0,94	1,12	1,02	1,02	0,05
PISA-Score	81	289,56	1346,17	704,37	580,11	330,24
Lipoprotein a	409	9,3	153	55	37,2	47,33
Triglyzeride	410	39	326	142,47	126	80,17
Gesamtcholesterin	410	117	314	186,65	180	55
Nüchtern glukose	410	72	210	112,88	95	37,95
HbA1c	323	28	71	47,59	41	14,28
HDL	406	30	93	52,76	51	14,89
LDL	394	37	219	105,59	102	52,72

**Tabelle 4:** Häufigkeitsverteilung metrisch-skalierten Parameter.

### 5.3 Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die unten angeführte Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren im gesamten Patientenkollektiv. Zu diesen zählten Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Adipositas.

Unter den 412 PatientInnen waren insgesamt 98 (23,8%) adipös, davon waren 67 Männer und 31 Frauen betroffen. 314 (76,2%) ProbandInnen waren nicht fettleibig. Ein Diabetes mellitus fand sich bei 114 (27,7%) der untersuchten PatientInnen wieder, von diesem 80 Männer und 34 Frauen betroffen waren. Bei insgesamt 393 (95,4%) konnte eine Hyperlipidämie bzw. eine Therapie mit Statinen nachgewiesen werden. Davon waren 283 Männer und 110 Frauen betroffen. Eine arterielle Hypertonie fand sich bei insgesamt 332 (80,6%) PatientInnen vor. Diese konnte bei 237 Männern und 95 Frauen nachgewiesen werden. Die Anzahl der RaucherInnen betrug in Summe 148 (35,9%) PatientInnen. 69 (16,7%) waren Nichtraucher und 195 (47,3%) hatten mit dem Rauchen aufgehört (Exraucher). Unter den Rauchern fanden sich 112 Männer, 26 waren Nichtraucher und 159 Männer hatten mit dem Rauchen aufgehört. Insgesamt waren 36 Frauen Raucherinnen, 36 Nichtraucherinnen und 43 beendeten ihren Zigarettenkonsum.

Risikofaktor	ja	nein	Exraucher
Raucher	148 (35,9%)	69 (16,7%)	195 (47,3%)
Diabetes	114 (27,7%)	298 (72,3%)	
Hyperlipidämie	393 (95,4%)	19 (4,6%)	
Hypertonie	332 (80,6%)	80 (19,4%)	
Adipositas	98 (23,8%)	314 (76,2%)	

**Tabelle 5:** Häufigkeitsverteilung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren.

#### 5.4 Häufigkeitsverteilung parodontaler Erkrankungen bei Männern und Frauen

Während der parodontalen Grunduntersuchung (PGU) an der Zahnklinik konnten 12 PatientInnen die nötigen Voraussetzungen für die Studie nicht erfüllen, womit sich die Anzahl auf 400 reduzierte. Die unten angeführte Tabelle 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der parodontalen Erkrankungen (Gingivitis und Parodontitis) inklusive deren Schweregrade bei Männern und Frauen.

Parodontale Erkrankung	Männer	Frauen	Gesamt
moderate Gingivitis	5 (1,7%)	5 (4,5%)	10 (2,5%)
schwere Gingivitis	70 (24,2%)	42 (37,8%)	112 (28,0%)
moderate Parodontitis	46 (15,9%)	16 (14,4%)	62 (15,5%)
schwere Parodontitis	168 (58,1%)	48 (43,2%)	216 (54,0%)
Gesamt	289 (100%)	111(100%)	400 (100%)

**Tabelle 6:** Häufigkeitsverteilung der parodontalen Erkrankungen in beiden Geschlechtern.

#### 5.5 Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen

Die unten abgebildete Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen 1 bis 4 anhand ihrer arteriellen Verschlusskrankheit (AVK), wobei in jeder Gruppe eine pAVK und in Gruppe 4 die meisten atherosklerotischen Komorbiditäten zu finden waren.

Klinische Gruppe	Häufigkeit	Prozent (%)
Gruppe 1 (pAVK)	295	71,6
Gruppe 2 (pAVK+ KHK)	73	17,7
Gruppe 3 (pAVK+ zAVK)	25	6,1
Gruppe 4 (pAVK+ KHK+ zAVK)	19	4,6
Gesamt	412	100,0

**Tabelle 7:** Häufigkeitsverteilung der Gruppen 1 bis 4.

## 5.6 Häufigkeitsverteilung der Gingivitis und Parodontitis in klinischen Gruppen

Die unten angeführte Tabelle 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Gingivitis und Parodontitis inklusive deren Schweregrade, welche im Rahmen der parodontalen Grunduntersuchung (PGU) erhoben wurden, in den klinischen Gruppen 1 bis 4 verteilt.

<b>Gingivitis und Parodontitis in Gruppe 1 bis 4</b>						
Schweregrade der parodontalen Grunderkrankung nach PGU	<b>Gruppe</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Anzahl</b>
	moderate Gingivitis	8	0	1	1	10
	schwere Gingivitis	73	24	9	6	112
	moderate Parodontitis	47	11	3	1	62
	schwere Parodontitis	156	37	12	11	216
	<b>Gesamt</b>	<b>284</b>	<b>72</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>400</b>

**Tabelle 8:** Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen 1 bis 4 mit ihren zugehörigen parodontalen Erkrankungen und Schweregraden.

## 5.7 Häufigkeitsverteilung des DMF-T Index in klinischen Gruppen

Die unten angeführte Tabelle 9 zeigt den Mittelwert, Median und die Standardabweichung des DMF-T Index in den klinischen Gruppen 1 bis 4.

<b>DMF-T</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Anzahl</b>
Gruppe 1	22,55	23,00	5,21485	286
Gruppe 2	23,39	25,00	5,74078	71
Gruppe 3	23,8	24,00	5,13971	25
Gruppe 4	25,66	28,00	4,33861	18
<b>Insgesamt</b>	<b>22,92</b>	<b>24,00</b>	<b>5,3028</b>	<b>400</b>

**Tabelle 9:** Mittelwert und Standardabweichung des DMF-T Index in den Gruppen 1 bis 4.

## 5.8 Erhebung von normal,- und nicht normal verteilten Daten

Um mit den erhobenen Daten Korrelationsanalysen und Testverfahren auf signifikante Unterschiede bzw. Zusammenhänge durchführen zu können, musste bei allen Parametern auf ihre Skalierung geachtet, ob es sich um nominal, ordinal,- oder metrisch-skalierte Daten handelte, und anschließend herausgefunden werden, ob diese normal oder nicht normal verteilt waren. Dies wurde bei folgenden metrisch-skalierten Parametern durchgeführt:

- Alter
- Gewicht
- Body mass index (BMI)
- RR systolisch
- RR diastolisch
- Waist to hip ratio
- DMF-T Index
- Anzahl der Zähne
- PISA Score
- Nüchternplasmaglukose
- HbA1c
- Lipide (Triglyceride, Lipid A, HDL und LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin)

Die Darstellung der Schleife und Kurtosis konnten als erste Hinweise einer möglichen Normalverteilung in den Histogrammen eingezeichnet werden. Die unten angeführte Abbildung 5 zeigt anhand des Parameters *Gewicht*, dass es sich hierbei um eine normal verteilte Variable handeln könnte.

Um dies zu verifizieren, wurde anschließend der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Lag dieser bei  $p > 0,05$ , so galt die Variable als normal verteilt. Ein p-Wert von  $p < 0,05$  bedeutete keine Normalverteilung des untersuchten Parameters.

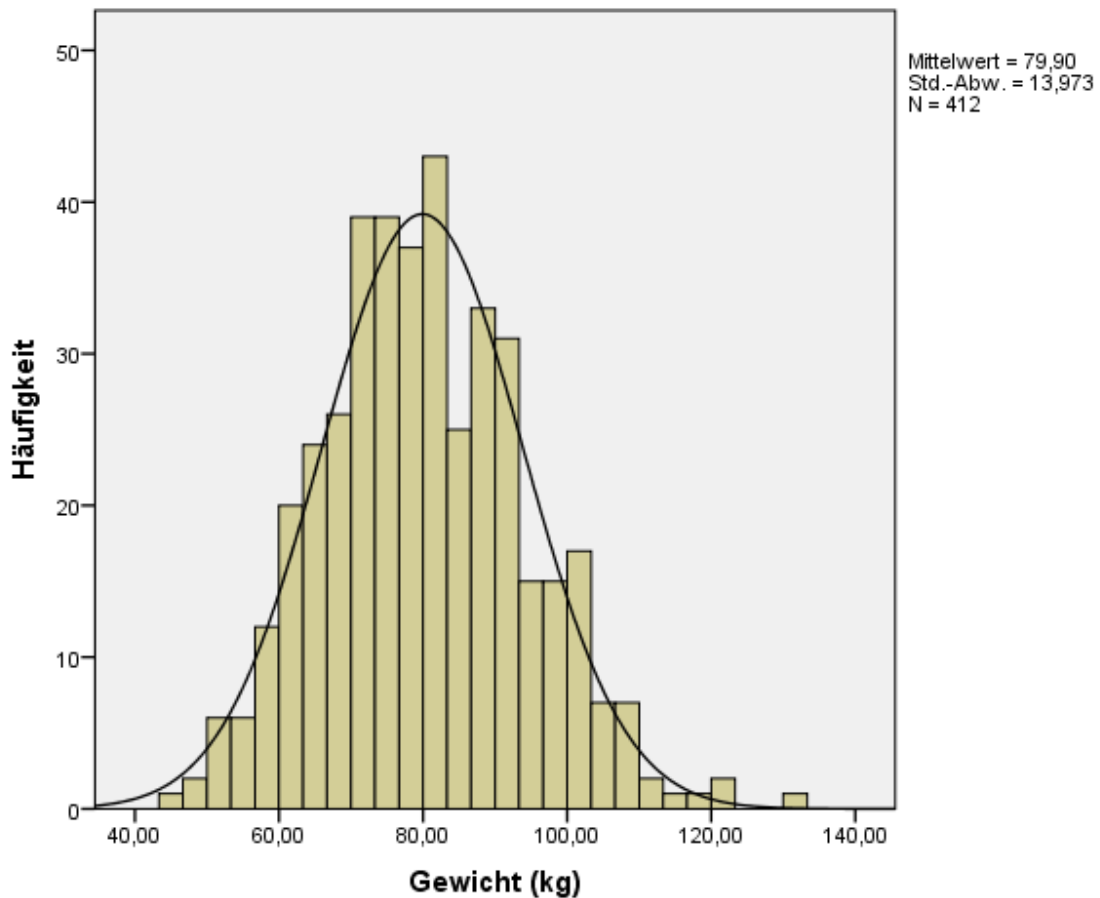
Dabei zeigte sich, dass das *Gewicht* mit  $p = 0,057$  die Nullhypothese erfüllte, und somit ein normal-verteilter Parameter war. Ebenso waren alle folgenden Variablen normal verteilt: Alter, BMI, waist to hip ratio, RR systolisch, DMF-T Index, Anzahl der Zähne, PISA Score, Gesamtcholesterin, HbA1c, HDL, und LDL-Cholesterin.

Zu den nicht normal verteilten Parametern zählten: RR diastolisch, Lipoprotein a, Triglyzeride, und Nüchternplasmaglukose.

In der unten angeführten Tabelle 10 finden sich die aufgelisteten Parameter mit ihren Signifikanzen nach dem Shapiro-Testverfahren.

Shapiro-Wilk Test	Signifikanz
Alter	0,379
Gewicht (kg)	0,328
body Mass Index	0,259
waist to hip ratio	0,693
Blutdruck systolisch	0,304
Blutdruck diastolisch	0,029
DMF-T Index	0,063
Anzahl der Zähne	0,233
PISA-Score	0,201
Lipoprotein a	0,025
Triglyzeride	0,045
Gesamtcholesterin	0,066
Nüchtern glukose	0,009
HBA1C	0,146
HDL	0,063
LDL	0,166

**Tabelle 10:** Der Shapiro-Wilk Test zeigt anhand der Signifikanz, ob ein Parameter normal oder nicht normal verteilt war. ( $p > 0,05$ , bzw.  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 5:** Anhand der Kurtosis kann beim Parameter *Gewicht* von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

## 5.9 Lipidparameter der klinischen Gruppen

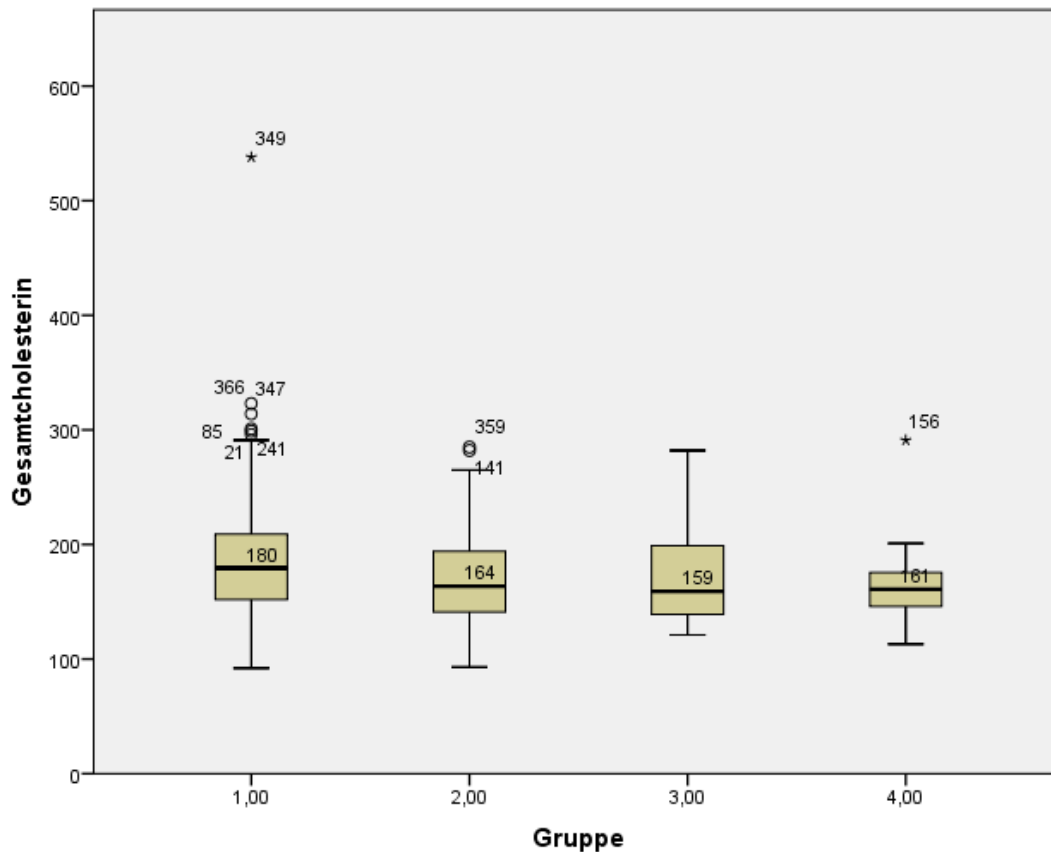
Bei dieser Analyse sollte untersucht werden, ob sich Plasmalipide, abhängig von der Lokalisation und dem Ausmaß einer AVK, zwischen den klinischen Gruppen 1 bis 4 unterscheiden würden. Die dafür herangezogenen Parameter waren: Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride und Lipoprotein a. Der Kruskal Wallis Test fand dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den klinischen Gruppen und dem LDL-Cholesterin ( $p= 0,043$ ), sowie dem Gesamtcholesterin ( $p= 0,007$ ). Triglyzeride ( $p= 0,296$ ), Lipoprotein a ( $p= 0,711$ ) und HDL-Cholesterin ( $p= 0,268$ ) galten statistisch als nicht signifikant. Der nachfolgende Paarvergleichstest (Tabelle 12) konnte anhand der korrigierten Signifikanz allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und dem LDL-Cholesterin festmachen, jedoch lagen bei PatientInnen mit einer

alleinigen pAVK die LDL-Plasmaspiegel im Median am höchsten (95mg/dl), jene mit einer zusätzlichen zAVK hatten die niedrigsten (78mg/dl).

Der Paarvergleichstest zwischen dem Gesamtcholesterin und den Gruppen (Tabelle 13) ergab nach der korrigierten Signifikanz, dass sich dieses zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 signifikant unterschied ( $p= 0,043$ ). PatientInnen mit einer alleinigen pAVK hatten ein signifikant höheres Gesamtcholesterin als jene mit einer zusätzlichen KHK (180mg/dl vs. 164mg/dl). In Gruppe 3 lag das Gesamtcholesterin bei 159mg/dl, und war somit am niedrigsten. Diese PatientInnen hatten neben einer pAVK auch eine zAVK. In Gruppe 4 lag das Gesamtcholesterin bei PatientInnen mit einer generalisierten AVK im Median bei 161mg/dl. Die unten angeführte Tabelle 11 sowie die Abbildung 6 sollen dies verdeutlichen. Die beiden Paarvergleichstests von LDL,- und Gesamtcholesterin finden sich darunter in Tabelle 12 und 13.

<b>Lipidparameter in klinischen Gruppen</b>					
Gruppe	Gesamtcholesterin	HDL	LDL	LPA	Triglyzeride
1	179,50	49,00	95,00	15,30	120,00
2	163,50	49,00	85,50	19,25	106,50
3	159,00	56,00	78,00	23,00	121,00
4	161,00	45,00	83,50	19,30	132,00

**Tabelle 11:** Die Tabelle zeigt den Median der einzelnen Fettparameter in den klinischen Gruppen 1 bis 4. Das Gesamtcholesterin war bei einer alleinigen pAVK (180mg/dl) signifikant höher als bei einer zusätzlichen KHK (164mg/dl) ( $p= 0,043$ ).



**Abbildung 6:** PatientInnen mit alleiniger pAVK hatten ein signifikant höheres Gesamtcholesterin als jene mit zusätzlicher KHK.

Paarvergleichstest: LDL-Cholesterin					
Gruppen	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
3,00-2,00	14,55	26,532	0,548	0,583	1
3,00-4,00	-15,856	35,201	-0,45	0,652	1
3,00-1,00	46,958	23,766	1,976	0,048	0,289
2,00-4,00	-1,306	30,094	-0,043	0,965	1
2,00-1,00	32,408	15,212	2,13	0,033	0,199
4,00-1,00	31,103	27,687	1,123	0,261	1

**Tabelle 12:** Die Korrektur fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und LDL-Cholesterin.

Paarvergleichstest: Gesamtcholesterin					
Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
4,00-3,00	5,612	36,064	0,156	0,876	1
4,00-2,00	11,486	30,562	0,376	0,707	1
4,00-1,00	53,373	28,049	1,903	0,057	0,342
3,00-2,00	5,874	27,507	0,214	0,831	1
3,00-1,00	47,761	24,686	1,935	0,053	0,318
<b>2,00-1,00</b>	<b>41,887</b>	<b>15,581</b>	<b>2,688</b>	<b>0,007</b>	<b>0,043</b>

**Tabelle 13:** Nach der Korrektur unterschied sich das Gesamtcholesterin signifikant zwischen pAVK-PatientInnen und jenen mit zusätzlicher KHK.

## 5.10 Glukoseprofil der klinischen Gruppen

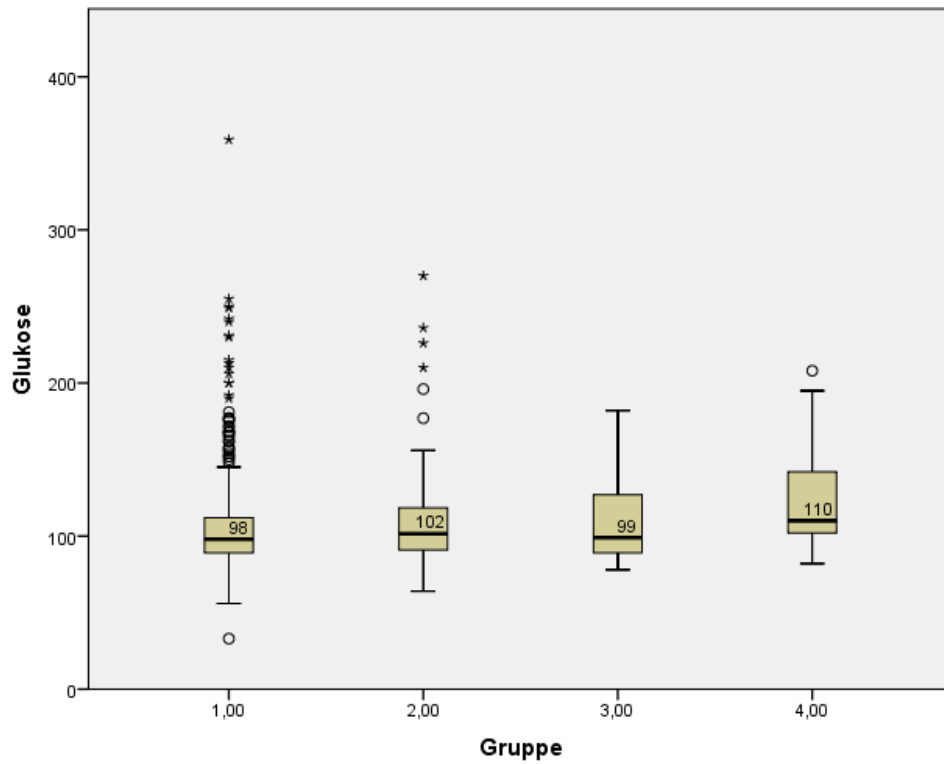
Das Glukoseprofil umfasste in diesem Fall zwei Parameter: Nüchternplasmaglukose und HbA1c. Bei diesen sollte ermittelt werden, ob sich die erhobenen Plasmaspiegel zwischen den einzelnen klinischen Gruppen unterscheiden würden. Der Kruskal-Wallis Test bestätigte, dass sich sowohl die Nüchternplasmaglukose ( $p=0,027$ ) als auch der HbA1c ( $p=0,007$ ) zwischen den Gruppen signifikant unterschieden. Anschließend wurde der Paarvergleichstest (Tabelle 15) bei beiden Parametern, beginnend mit der Nüchternplasmaglukose, durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich die Nüchternplasmaglukose zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 signifikant unterschied ( $p=0,031$ ). PatientInnen mit alleiniger pAVK hatten einen medianen Plasmaglukosespiegel von 98mg/dl, während dieser bei PatientInnen mit einer generalisierten AVK bei 109mg/dl lag. Somit war eine generalisierte AVK mit einem signifikant höheren Nüchternplasmaglukosespiegel als eine alleinige pAVK verbunden. In Gruppe 2 lag die Plasmaglukose bei 100mg/dl, in Gruppe 3 bei 102mg/dl.

Der nachfolgende Paarvergleichstest (Tabelle 16) mit dem HbA1c zeigte, dass sich dieser zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 4 nach der Korrektur signifikant unterschied ( $p=0,019$ ). So lag der HbA1c in Gruppe 1 bei 39mmol/mol, in Gruppe 4 allerdings bei 46mmol/mol. In Gruppe 2 lag der HbA1c bei 41mmol/mol und in Gruppe 3 bei 38mmol/mol. Zusammenfassend waren nicht nur die Nüchternplasmaglukose, sondern auch der HbA1c bei einer generalisierten AVK signifikant höher, als bei einer alleinigen pAVK.

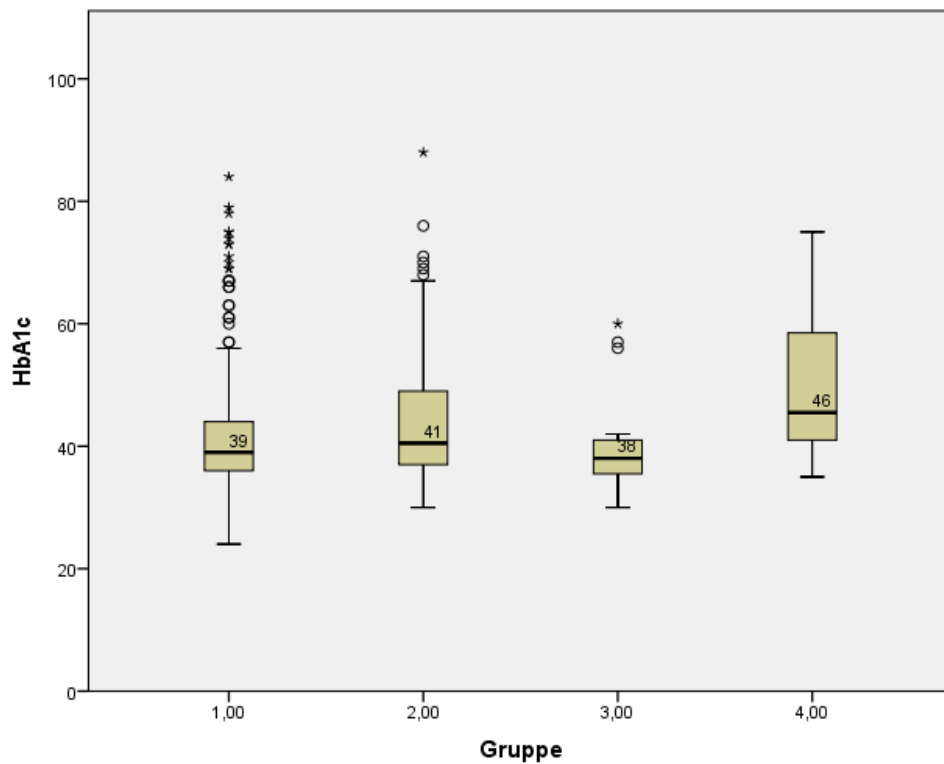
Die unten angeführte Tabelle 14 zeigt den Median des HbA1c und der Nüchternplasmaglukose in den klinischen Gruppen 1 bis 4. Die beiden Abbildungen 7 und 8 zeigen den Median der Nüchternplasmaglukose bzw. des HbA1c in den vier klinischen Gruppen.

<b>HbA1c und Nüchternplasmaglukose</b>		
Gruppe	HbA1c	Glukose
1	39,00	98,00
2	40,50	100,50
3	38,00	102,50
4	45,50	109,00

**Tabelle 14:** Median für HbA1c und Nüchternplasmaglukose in den Gruppen 1 bis 4.



**Abbildung 7:** Die Nüchternplasmaglukose fand sich bei einer generalisierten AVK signifikant höher als bei einer alleinigen pAVK.



**Abbildung 8:** Der HbA1c war bei einer generalisierten AVK signifikant höher als bei einer alleinigen pAVK.

Paarvergleichstest: Nüchternplasmaglukose					
Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
1,00-3,00	-17,785	24,681	-0,721	0,471	1
1,00-2,00	-22,168	15,578	-1,423	0,155	0,928
<b>1,00-4,00</b>	-78,29	28,043	-2,792	0,005	<b>0,031</b>
3,00-2,00	4,382	27,502	0,159	0,873	1
3,00-4,00	-60,504	36,057	-1,678	0,093	0,56
2,00-4,00	-56,122	30,555	-1,837	0,066	0,398

**Tabelle 15:** Die Nüchternplasmaglukose unterschied sich signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und der Gruppe 4.

Paarvergleichstest: HbA1c					
Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
3,00-1,00	14,535	24,086	0,603	0,546	1
3,00-2,00	40,67	26,426	1,539	0,124	0,743
3,00-4,00	-85,781	32,959	-2,603	0,009	0,056
1,00-2,00	-26,135	13,863	-1,885	0,059	0,356
<b>1,00-4,00</b>	-71,247	24,086	-2,958	0,003	<b>0,019</b>
2,00-4,00	-45,112	26,426	-1,707	0,088	0,527

**Tabelle 16:** Der HbA1c unterschied sich nach der Korrektur signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und der Gruppe 4.

### 5.11 Anzahl der Zähne in klinischen Gruppen

Bei dieser Analyse sollte untersucht werden, ob eine arterielle Verschlusskrankheit mit einer unterschiedlichen Zahnanzahl assoziiert war. Dabei ergab der Kruskal Wallis Test einen signifikanten Zusammenhang ( $p= 0,045$ ), der nachfolgende Paarvergleichstest (Tabelle 18) konnte diesen allerdings nicht bestätigen. Bei PatientInnen mit einer pAVK und zusätzlichen zAVK wurden die wenigsten Zähne (13 Zähne) gefunden, jene mit einer alleinigen pAVK hatten die meisten (19 Zähne). Bei einer zusätzlichen KHK (17 Zähne) waren mehr Zähne vorhanden als bei einer generalisierten AVK (14 Zähne). Die unten angeführte Tabelle 17 zeigt die mediane Anzahl der Zähne in den Gruppen 1 bis 4.

Anzahl der Zähne	
Klinische Gruppe	Median
1	19,00
2	17,00
3	13,00
4	14,00

**Tabelle 17:** Mediane Anzahl der Zähne in Gruppe 1 bis 4.

Paarvergleichstest: Anzahl der Zähne					
Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
4,00-3,00	11,188	35,975	0,311	0,756	1
4,00-2,00	44,697	30,711	1,455	0,146	0,873
4,00-1,00	59,208	28,272	2,094	0,036	0,217
3,00-2,00	33,509	27,065	1,238	0,216	1
3,00-1,00	48,02	24,261	1,979	0,048	0,287
2,00-1,00	14,511	15,415	0,941	0,347	1

**Tabelle 18:** Die Anzahl der Zähne unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht signifikant.

## 5.12 PISA-Score der klinischen Gruppen

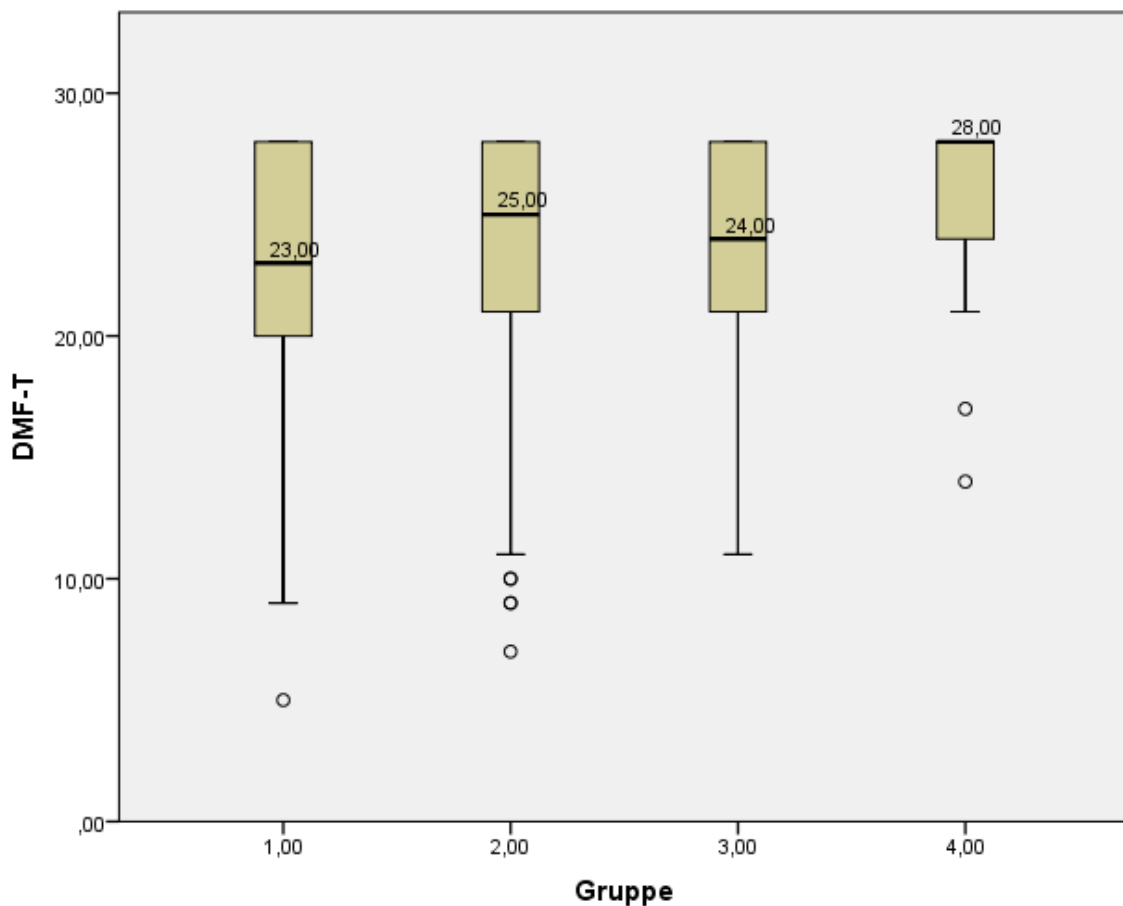
Der PISA-Score ermittelte die Fläche des entzündeten Parodontiums in  $\text{mm}^2$ . Um einen möglichen Unterschied der Entzündungsfläche zwischen den klinischen Gruppen ausfindig machen zu können, wurde der Kruskal-Wallis Test herangezogen. Dieser ergab dabei keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,06$ ), allerdings war das Ausmaß des entzündeten Parodontiums bei PatientInnen mit einer pAVK und einer zusätzlichen zAVK am größten ausgeprägt ( $1148,89\text{mm}^2$ ). Jene mit pAVK und KHK hatten median die kleinste Entzündungsfläche ( $561,98\text{mm}^2$ ). Eine generalisierte AVK war von einer kleineren Entzündungsfläche begleitet als eine alleinige pAVK ( $680,56$  vs.  $735,90\text{mm}^2$ ). Die unten angeführte Tabelle 19 zeigt den medianen PISA-Score in den klinischen Gruppen 1 bis 4.

PISA-Score	
Gruppe	Median
1	735,90
2	561,98
3	1148,89
4	680,56

**Tabelle 19:** Medianer PISA-Score in den klinischen Gruppen 1 bis 4.

### 5.13 DMF-T Index der klinischen Gruppen

Der DMF-T Index ergab sich aus der Summe kariöser, fehlender und plombierter Zähne. Es sollte nun analysiert werden, ob sich dieser zwischen den Gruppen unterscheiden würde. Der Kruskal-Wallis Test ergab einen signifikanten Unterschied von  $p=0,009$ , der anschließende Paarvergleichstest (Tabelle 20) zeigte dabei einen signifikanten Unterschied des DMF-T Index zwischen der klinischen Gruppe 1 und der Gruppe 4 ( $p= 0,02$ ). Somit war eine generalisierte AVK signifikant von einem größeren Kariesbefall betroffen als eine alleinige pAVK (28 vs. 23). PatientInnen mit einer pAVK und zusätzlichen KHK hatten einen höheren DMF-T Index (25) als jene mit einer zusätzlichen zAVK (24). Die unten angeführte Abbildung 9 soll dies illustrieren.



**Abbildung 9:** Der DMF-T Index unterschied sich signifikant zwischen der klinischen Gruppe 1 und 4 ( $p= 0,02$ ). Eine generalisierte AVK war mit einem größeren Kariesbefall assoziiert als eine alleinige pAVK.

Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
1,00-2,00	-25,83	14,91	-1,732	0,083	0,49
1,00-3,00	-32,34	23,58	-1,371	0,17	1
<b>1,00-4,00</b>	-80,72	27,47	-2,938	0,003	<b>0,02</b>
2,00-3,00	-6,51	26,24	-0,248	0,804	1
2,00-4,00	-54,88	29,79	-1,842	0,065	0,39
3,00-4,00	-48,37	34,94	-1,384	0,166	0,99

**Tabelle 20:** Der DMF-T Index unterscheidet sich nach korrigierter Signifikanz zwischen Gruppe 1 und 4 ( $p=0,02$ ).

### 5.14 Klinisch/anthropometrischer Parameter in klinischen Gruppen

Zuletzt sollte auch überprüft werden, ob sich klinisch/anthropometrische Parameter zwischen den einzelnen klinischen Gruppen signifikant unterscheiden würden. Hierfür wurden das Gewicht, der systolische und diastolische Blutdruck, sowie der BMI und die waist to hip ratio als Variablen herangezogen. Dabei zeigte der Kruskal-Wallis Test einen signifikanten Unterschied zwischen den klinischen Gruppen und der waist to hip ratio ( $p=0,04$ ). Der anschließende Paarvergleichstest (Tabelle 22) konnte allerdings nach der korrigierten Signifikanz keinen Unterschied feststellen, weshalb sich die waist to hip ratio zwischen den einzelnen Gruppen nicht unterschied. Gemäß dem BMI war jede klinische Gruppe im Median übergewichtig, jedoch nicht adipös. Die waist to hip ratio lag sowohl bei Männern als auch bei Frauen über der geschlechtsspezifischen Norm. Ebenfalls lag der Blutdruck in jeder Gruppe im systolisch-hypertensiven Bereich. Die unten angeführte Tabelle 21 soll dies veranschaulichen.

Klinisch/anthropometrische Parameter					
Gruppe	Gewicht	BMI	waist to hip ratio	RR syst.	RR dia.
1	79,00	26,98	1,00	145,00	80,00
2	78,00	27,05	1,01	145,00	80,00
3	82,00	27,47	1,00	150,00	80,00
4	87,00	28,40	1,03	145,00	80,00

**Tabelle 21:** Median der anthropometrischen Parameter in Gruppe 1 bis 4.

Gruppe	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
1,00-3,00	-16,708	24,744	-0,675	0,5	1
1,00-2,00	-32,716	15,532	-2,106	0,035	0,211
1,00-4,00	-61,016	28,116	-2,17	0,03	0,18
3,00-2,00	16,008	27,524	0,582	0,561	1
3,00-4,00	-44,308	36,15	-1,226	0,22	1
2,00-4,00	-28,3	30,59	-0,925	0,355	1

**Tabelle 22:** Nach der Korrektur konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppierungen und der waist to hip ratio aufgedeckt werden.

### 5.15 Lipidprofil bei parodontalen Erkrankungen

In dieser Analyse sollte nun untersucht werden, ob der Schweregrad einer parodontalen Erkrankung mit Lipidparametern wie dem Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin, Lipoprotein a und den Triglyzeriden assoziiert ist. Der Kruskal Wallis Test konnte zwischen den parodontalen Erkrankungen und den einzelnen Lipidparametern allerdings keinen signifikanten Unterschied feststellen. Bei Gesamtcholesterin lag die Signifikanz bei  $p=0,187$ , für LDL bzw. HDL wurde eine Signifikanz von  $p=0,159$  bzw.  $p=0,850$  ermittelt. Die Triglyzeride hatten einen p-Wert von  $p=0,272$  und Lipoprotein a war mit  $p=0,378$  ebenfalls statistisch nicht signifikant. Bei einer moderaten Gingivitis fanden sich das Gesamtcholesterin, sowie das LDL-Cholesterin als auch das Lipoprotein a am höchsten vor. Die höchsten Triglyzeridplasmaspiegel konnten bei einer schweren Parodontitis gefunden werden. Das HDL-Cholesterin lag bei einer moderaten Parodontitis am höchsten. Die unten angeführte Tabelle 23 zeigt den Median aller Lipidparameter bei parodontalen Erkrankungen.

Lipidparameter bei parodontalen Erkrankungen					
Parodontale Erkrankung	Cholesterin	HDL	LDL	LPA	Triglyzeride
moderate Gingivitis	216,00	51,50	131,50	33,35	112,50
schwere Gingivitis	170,00	51,00	91,00	19,30	113,00
moderate Parodontitis	162,00	52,00	85,00	18,10	104,00
schwere Parodontitis	175,00	49,00	91,00	14,50	124,00

**Tabelle 23:** Median der Lipidparameter bei parodontalen Erkrankungen.

### 5.16 Glukoseprofil bei parodontalen Erkrankungen

Bei den beiden Parametern HbA1c und Nüchternplasmaglukose sollte untersucht werden, ob sich diese, abhängig vom Schweregrad einer parodontalen Erkrankung, unterscheiden würden. Dabei fand der Kruskal Wallis Test keinen signifikanten Unterschied zwischen einer parodontalen Erkrankung und dem HbA1c bzw. der Nüchternplasmaglukose vor ( $p= 0,645$  bzw.  $p= 0,824$ ). Allerdings waren beide Parameter bei einer moderaten Parodontitis am höchsten vorzufinden, während eine moderate Gingivitis die niedrigsten Plasmaspiegel hatte. Die unten angeführte Tabelle 24 zeigt die durchschnittlichen Werte der Nüchternplasmaglukose und des HbA1c bei parodontalen Erkrankungen.

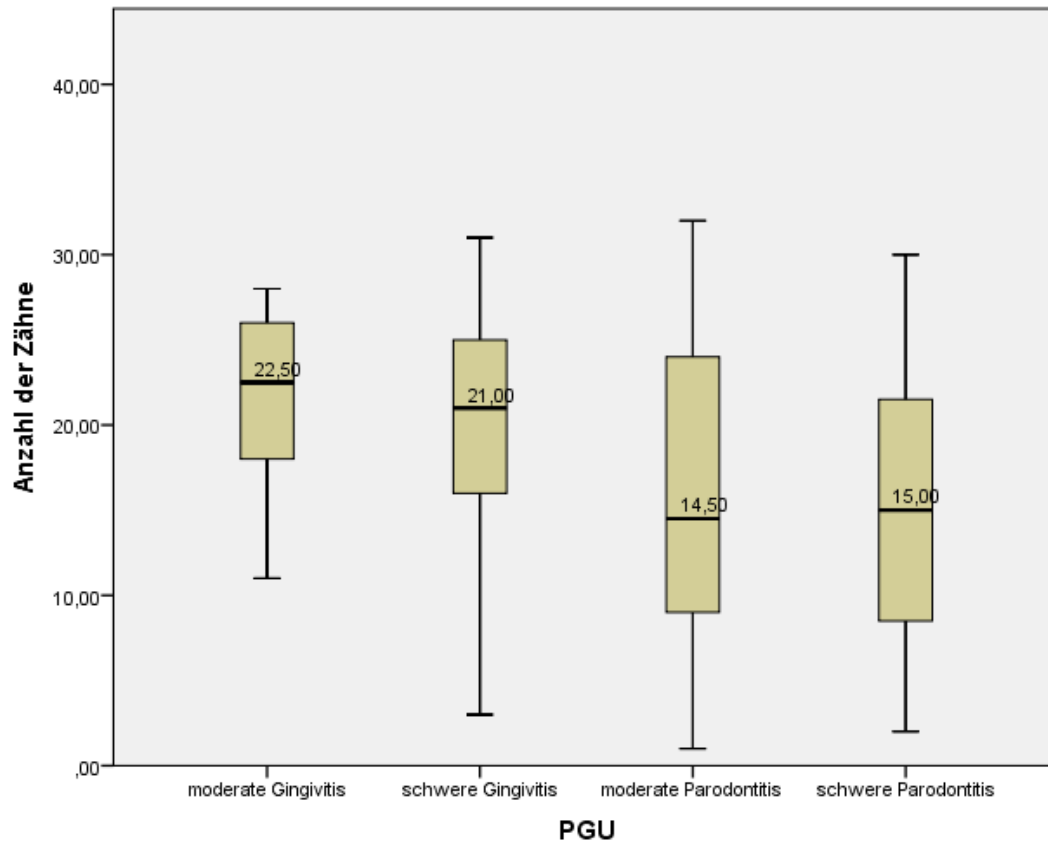
Nüchternplasmaglukose und HbA1c bei parodontalen Erkrankungen		
PGU	Glukose	HbA1c
moderate Gingivitis	99,00	37,50
schwere Gingivitis	98,00	39,00
moderate Parodontitis	101,00	40,00
schwere Parodontitis	99,00	39,00

**Tabelle 24:** Median der Nüchternplasmaglukose und des HbA1c bei parodontalen Erkrankungen.

### 5.17 Anzahl der Zähne bei parodontalen Erkrankungen

Bei dieser Analyse sollte ermittelt werden, ob sich die Anzahl der Zähne zwischen einer Gingivitis und einer Parodontitis, inklusiver deren Schweregrade, unterscheiden würde. Der Kruskal-Wallis Test ergab dabei einen signifikanten Unterschied von  $p<0,0001$  weshalb nachfolgend der Paarvergleichstest (Tabelle 25) durchgeführt wurde. Dieser zeigte, dass sich die Zahnanzahl zwischen einer schweren Parodontitis und einer schweren Gingivitis signifikant unterschied ( $p<0.0001$ ). Ebenfalls war dieser Unterschied zwischen einer schweren Gingivitis und einer moderaten Parodontitis zu finden ( $p= 0,006$ ). So hatten PatientInnen mit einer schweren Parodontitis signifikant weniger Zähne als jene mit einer schweren Gingivitis. (15 Zähne vs. 21 Zähne). Ebenso war eine moderate Parodontitis mit signifikant weniger Zähnen assoziiert, im Vergleich zu einer schweren Gingivitis (14,5 Zähne vs. 21 Zähne). Auffällig war allerdings, dass eine *moderate* Parodontitis mit einer geringeren Zahnanzahl behaftet war als eine *schwere*

Parodontitis (14,5 vs. 15 Zähne). Die unten angeführte Abbildung 10 soll dies verdeutlichen.



**Abbildung 10:** Bei einer schweren Parodontitis waren signifikant weniger Zähne vorzufinden als bei einer schweren Gingivitis. Dieser signifikante Unterschied fand sich auch zwischen einer moderaten Parodontitis und einer schweren Gingivitis vor.

Paarvergleichstest: Parodontale Erkrankungen					
Parodontale Erkrankung	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
schwere Parodontitis-moderate Parodontitis	6,987	16,602	0,421	0,674	1
<b>schwere Parodontitis-schwere Gingivitis</b>	66,796	13,457	4,964	0	<b>&lt;0.0001</b>
schwere Parodontitis-moderate Gingivitis	97,666	37,272	2,62	0,009	0,053
<b>moderate Parodontitis-schwere Gingivitis</b>	59,809	18,269	3,274	0,001	<b>0,006</b>
moderate Parodontitis-moderate Gingivitis	90,679	39,266	2,309	0,021	0,126
schwere Gingivitis-moderate Gingivitis	30,87	38,044	0,811	0,417	1

**Tabelle 25:** Die Zahnanzahl unterschied sich signifikant zwischen einer schweren Parodontitis und einer schweren Gingivitis, sowie zwischen einer moderaten Parodontitis und einer schweren Gingivitis.

### 5.18 PISA-Score bei parodontalen Erkrankungen

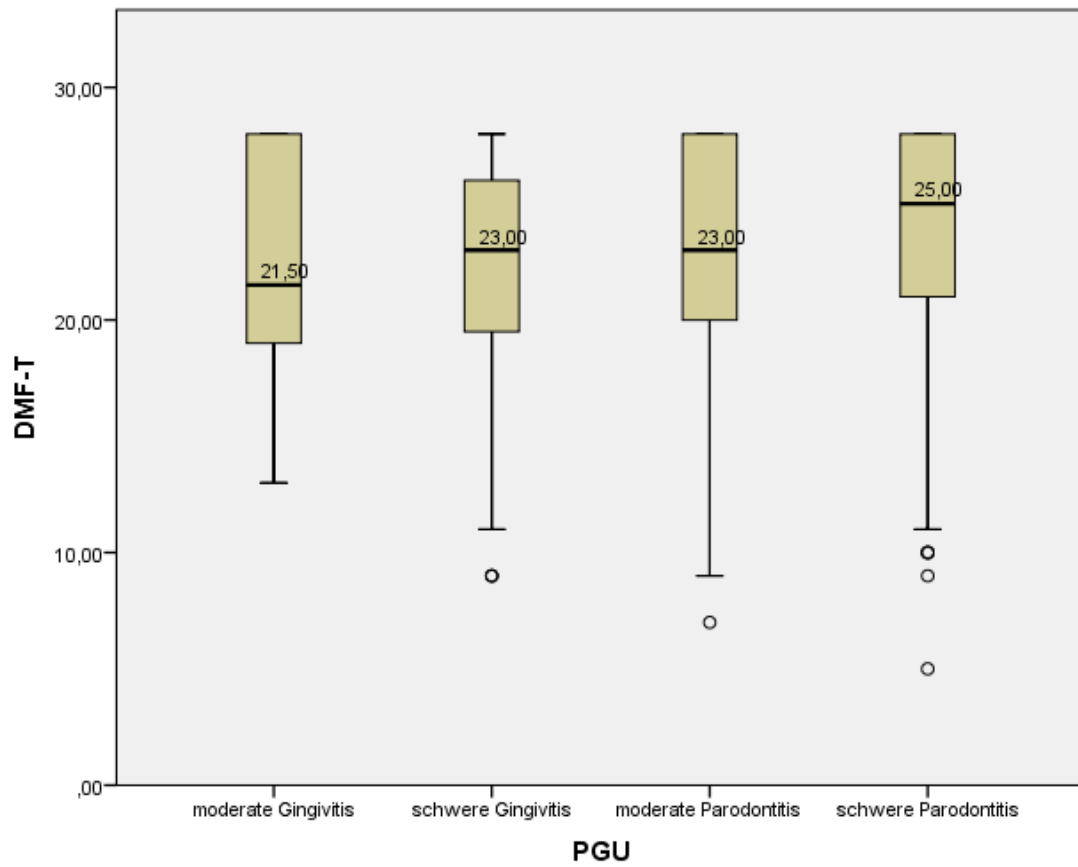
Hierbei wurde untersucht, ob sich der PISA-Score, und somit die Entzündungsfläche, zwischen einer Gingivitis bzw. einer Parodontitis, und deren Schweregrade unterscheiden würde. Allerdings wurde dieser Score nicht bei einer moderaten Gingivitis erhoben. Der Kruskal Wallis Test fand keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Erkrankungen ( $p= 0,951$ ). Bei einer schweren Parodontitis war das Ausmaß einer parodontalen Entzündung am größten vorzufinden ( $PISA= 751,25\text{mm}^2$ ), bei einer schweren Gingivitis am geringsten ( $PISA= 695,44\text{mm}^2$ ). Die unten angeführte Tabelle 26 zeigt den Median des PISA-Scores bei parodontalen Erkrankungen.

<b>PISA-Score bei parodontalen Erkrankungen</b>	
PGU	Median
schwere Gingivitis	695,44
moderate Parodontitis	737,65
schwere Parodontitis	751,25

**Tabelle 26:** Die Tabelle zeigt den Median des PISA-Scores bei parodontalen Erkrankungen.

### **5.19 DMF-T Index bei parodontalen Erkrankungen**

Da der DMF-T Index vom Schweregrad einer parodontalen Erkrankung abhängig ist, sollte bei dieser Analyse ermittelt werden, zwischen welchen parodontalen Schweregraden sich dieser unterscheiden würde. Der Kruskal Wallis Test ergab dabei einen signifikanten Unterschied von  $p=0,006$ . Der anschließenden Paarvergleichstest (Tabelle 27) zeigte, dass sich der DMF-T Index nur zwischen einer schweren Gingivitis und einer schweren Parodontitis signifikant unterschied ( $p= 0,007$ ). So hatten PatientInnen mit einer schweren Parodontitis einen signifikant ausgeprägteren Kariesbefall (DMF-T= 25) im Vergleich zu jenen mit einer schweren Gingivits (DMF-T = 23). PatientInnen mit einer moderaten Gingivits hatten einen DMF-T von 21,5. Ein DMF-T von 23 fand sich bei einer moderaten Parodontitis. Eine schwere Parodontitis hatte demnach den höchsten DMF-T Index, dieser war allerdings bei einer schweren Gingivits und bei einer moderaten Parodontitis gleich hoch vorzufinden (DMF-T = 23). Den niedrigsten Index, und somit den geringsten Kariesbefall, hatte eine moderate Gingivitis (DMF-T = 21,5). Die unten angeführte Abblindung 11 soll dies verdeutlichen.



**Abbildung 11:** Der DMF-T Index war bei einer schweren Parodontitis signifikant höher als bei einer schweren Gingivitis (25 vs. 23).

Paarvergleichstest: DMF-T Index					
Parodontale Erkrankung	Teststatistik	Standardfehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig.
schwere Gingivitis-moderate Gingivitis	7,495	37,129	0,202	0,84	1
schwere Gingivitis-moderate Parodontitis	-8,342	17,83	-0,468	0,64	1
<b>schwere Gingivitis-schwere Parodontitis</b>	-42,591	13,144	-3,24	0,001	<b>0,007</b>
moderate Gingivitis-moderate Parodontitis	-0,847	38,323	-0,022	0,982	1
moderate Gingivitis-schwere Parodontitis	-35,095	36,38	-0,965	0,335	1
moderate Parodontitis-schwere Parodontitis	-34,249	16,211	-2,113	0,035	0,208

**Tabelle 27:** Der DMF-T Index unterschied sich signifikant zwischen einer schweren Gingivitis und einer schweren Parodontitis.

## 5.20 Klinisch/anthropometrische Parameter bei parodontalen Erkrankungen

Bei dieser Analyse sollte untersucht werden, ob sich das Gewicht, der BMI, die waist to hip ratio und der systolische bzw. diastolische Blutdruck, abhängig vom Schweregrad einer parodontalen Erkrankung, unterscheiden würden. Der durchgeführte Kruskal-Wallis Test ergab dabei keine signifikanten Unterschiede. Das Gewicht war mit einem p-Wert von  $p=0,482$  statistisch nicht signifikant mit einer parodontalen Erkrankung assoziiert. Ebenso wenig konnten der BMI ( $p=0,556$ ), die waist to hip ratio ( $p=0,823$ ) und der systolische bzw. diastolische Blutdruck ( $p=0,590$  bzw.  $p=0,194$ ) mit einer Gingivitis bzw. Parodontitis assoziiert werden. Bei jedem Schweregrad befand sich der BMI über der Norm; dies galt auch für die waist to hip ratio. PatientInnen mit einer moderaten Gingivitis waren

systolisch prähypertensiv, während bei den restlichen parodontalen Schweregraden systolisch hypertensive Werte gefunden wurden. Der Diastolische Wert entsprach in jeder klinischen Gruppe der Norm. Die unten angeführte Tabelle 28 zeigt den Median der erhobenen Parameter.

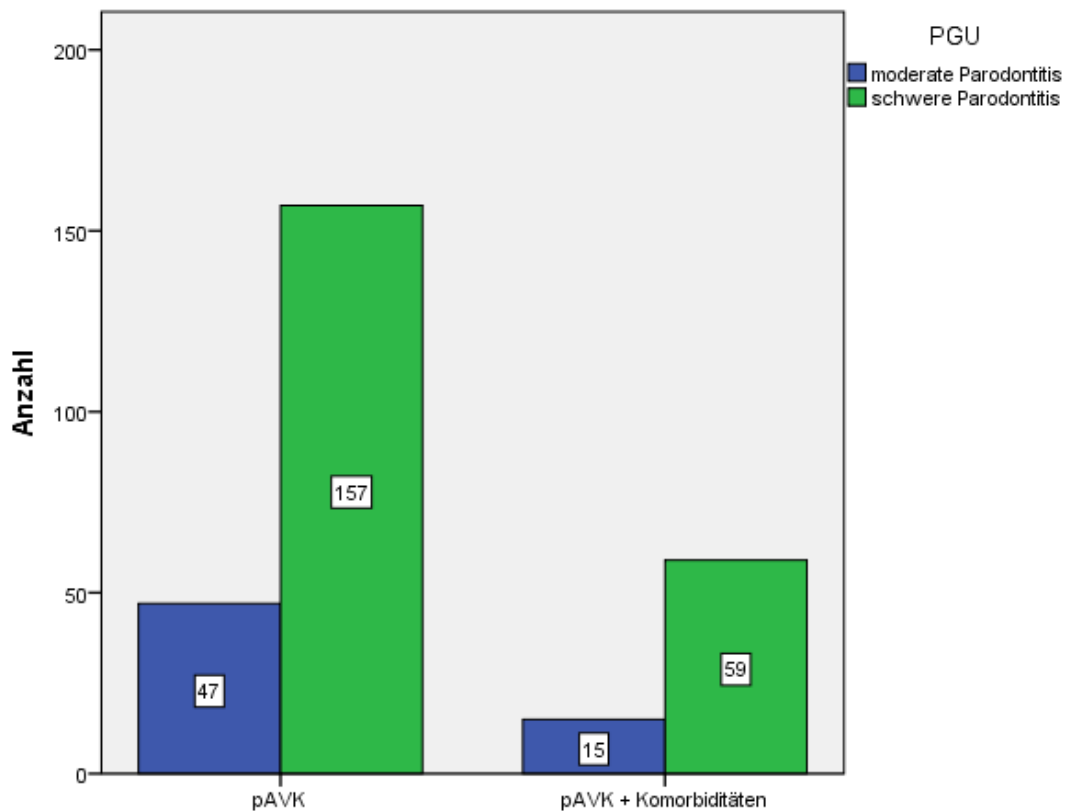
<b>Klinisch/anthropometrische Parameter</b>					
Parodontale Erkrankung	Gewicht	BMI	waist to hip ratio	RR sys.	RR dia.
moderate Gingivitis	80,30	28,26	0,98	137,50	80,00
schwere Gingivitis	77,00	27,28	1,00	150,00	80,00
moderate Parodontitis	81,00	27,39	0,99	145,00	80,00
schwere Parodontitis	79,00	26,83	1,01	145,00	80,00

**Tabelle 28:** Median klinisch/anthropometrischer Parameter bei parodontalen Erkrankungen.

### **5.21 Assoziation zwischen Parodontitis und pAVK inklusive kardiovaskuläre Komorbiditäten**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer pAVK ausfindig machen zu können, wurden für diese Analyse nur PatientInnen herangezogen, die entweder an einer moderaten oder einer schweren Parodontitis litten. Gingivitiden wurden bei dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die vier klinischen Gruppen mit bekannter AVK wurden auf zwei reduziert. In Gruppe 1 befanden sich wie zuvor nur PatientInnen mit einer alleinigen pAVK, jene mit zusätzlichen kardiovaskulären Komorbiditäten wie einer KHK und/oder einer weiteren zAVK, bildeten die zweite Gruppe.

Der Chi<sup>2</sup>-Test konnte bei dieser Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer pAVK bzw. einer zusätzlichen KHK oder zAVK ausfindig machen ( $p=0,624$ ), wobei bei allen PatientInnen eine schwere Parodontitis am häufigsten vorgefunden werden konnte (Tabelle 29). Demnach fand sich in beiden klinischen Gruppen eine Parodontitis, unabhängig vom Schweregrad, gleich verteilt. Die unten angeführte Abbildung 12 soll dies darstellen.

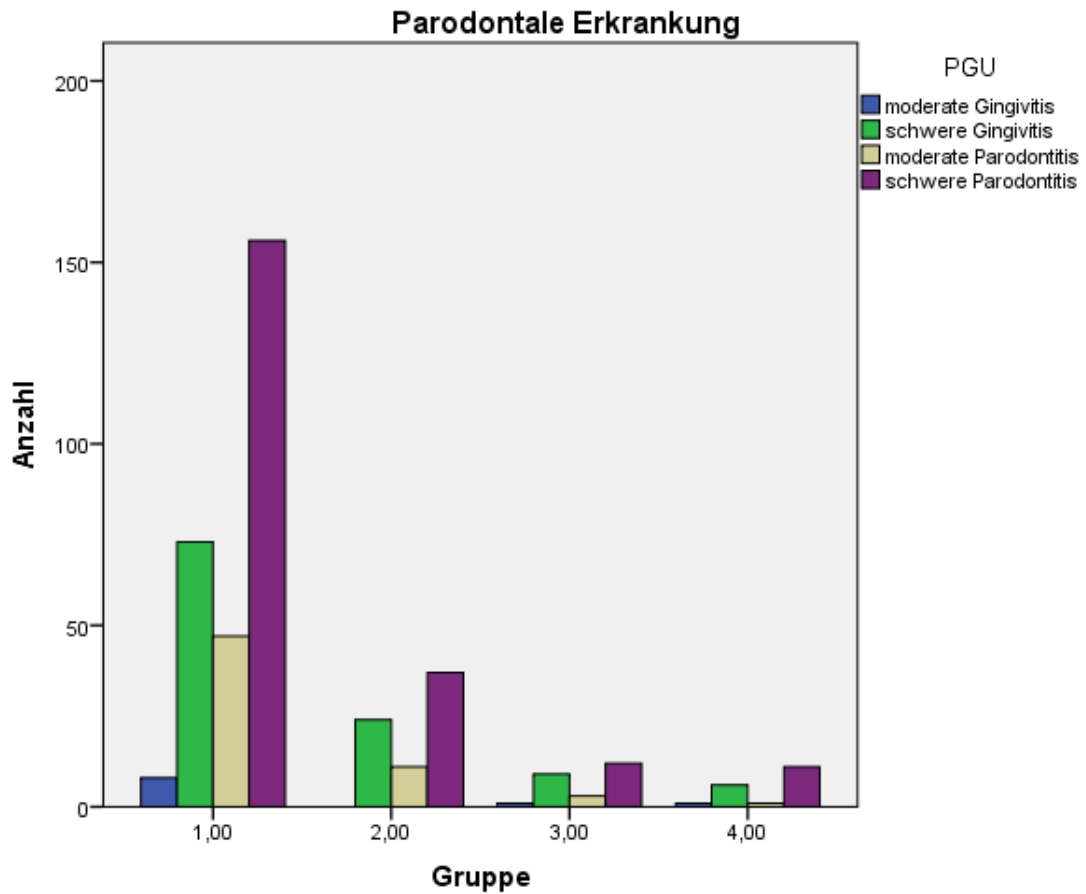


**Abbildung 12:** Eine Parodontitis fand sich zwischen beiden klinischen Gruppen gleich verteilt, wobei eine schwere Parodontitis in jeder Gruppe am häufigsten vorzufinden war.

Arterielle Verschlusskrankheit	Moderate Parodontitis	Schwere Parodontitis	Gesamt
pAVK	47	157	204
pAVK + Komorbidität	15	59	74
Gesamt	62	216	278

**Tabelle 29:** Häufigkeitsverteilung der Parodontitis zwischen den Gruppen.

Die unten angeführte Abbildung 13 zeigt sowohl die Gingivitiden als auch die Parodontitiden, inklusive Schweregrade, in den vier klinischen Gruppen verteilt. Auch hier lässt sich deutlich erkennen, dass in jeder Gruppe eine schwere Parodontitis am häufigsten vorzufinden war. Zudem konnte in jeder Gruppe eine schwere Gingivitis am zweithäufigsten vorgefunden werden.



**Abbildung 13:** Eine schwere Parodontitis fand sich in jeder Gruppe am häufigsten, gefolgt von einer schweren Gingivitis.

## 6 Diskussion

### 6.1 Metabolische Parameter bei AVK und Parodontitis

Unseren Ergebnissen zufolge unterschieden sich alle erhobenen Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL,- und HDL-Cholesterin, sowie Triglyzeride und Lipoprotein a), in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Ausdehnung einer arteriellen Verschlusskrankheit, zwischen den klinischen Gruppen nicht signifikant, wobei das vor allem atherogen wirkende LDL-Cholesterin bei PatientInnen mit einer alleinigen pAVK am höchsten lag. Jene mit einer zusätzlichen KHK hatten das niedrigste LDL-Cholesterin in unserem Patientenkollektiv. Dies lag vermutlich daran, dass sich diese PatientInnen aufgrund ihrer zusätzlichen kardiovaskulären Komorbidität, einer strengeren LDL-Cholesterin senkenden Therapie unterziehen mussten. Ebenso konnten wir demonstrieren, dass das Gesamtcholesterin bei pAVK-PatientInnen mit einer zusätzlichen KHK signifikant niedrigerer war, als bei jenen mit einer alleinigen pAVK. Das strenge lipidsenkende Regime bei KHK-PatientInnen konnte auch in folgender Studie aufgezeigt werden, bei der im Rahmen einer US-amerikanischen nationalen Ärztebefragung das von Ärzten berichtete Behandlungsverhalten, die Kenntnis, und die Therapiebereitschaft hinsichtlich atherosklerotischer Risikofaktoren bei PatientInnen mit pAVK dokumentiert wurden. Unter den Teilnehmern fanden sich Allgemeininternisten (N= 406), Fachärzte für Allgemeinmedizin (N= 435), Kardiologen (N= 473), und Gefäßchirurgen (N= 264). Die Ärzte waren der Ansicht, dass eine plättchenhemmende,- und cholesterolsenkende Therapie äußerst wichtig wäre, und signifikant häufiger für KHK,- als für pAVK-PatientInnen verschrieben werden würde. Im Vergleich zu anderen Fachrichtungen, hatten Kardiologen die geringsten „Hemmungen“ eine lipidsenkende Medikation bei pAVK–PatientInnen zu starten, wohingegen Gefäßchirurgen die größten Schwellen hatten (196). Generell ist bei allen pAVK PatientInnen das therapeutische Ziel einen LDL-Cholesterin-Wert von  $\leq 70$ mg/dl zu erreichen. Der LDL-Cholesterin Median befand sich in unserem Patientenkollektiv bei 102mg/dl.

Sowohl die Nüchternplasmaglukose als auch der HbA1c waren unseren Ergebnissen zufolge bei einer generalisierten AVK signifikant höher vorzufinden,

als bei einer alleinigen pAVK. Eine ungenügende antidiabetische Therapie könnte in diesem Fall zu einer generalisierten AVK wesentlich beigetragen haben.

Bei PatientInnen mit einer moderaten Gingivitis lagen das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin am höchsten vor, jedoch unterschieden sich diese Plasmaspiegel nicht signifikant zwischen den parodontalen Schweregraden. Ob eine Dyslipoproteinämie tatsächlich einen Risikofaktor für parodontale Erkrankungen darstellt, ist zwar noch Gegenstand der Forschung, wurde allerdings in zahlreichen Studien in Assoziation gebracht (197, 198). Proinflammatorische Zytokine könnten dabei eine kritische Rolle spielen. Es wird angenommen, dass eine parodontale Erkrankung nicht nur mit dem Ausmaß einer Dyslipoproteinämie assoziiert ist, sondern auch ein weiterer Anstieg der Blutfette den inflammatorischen Zustand des Parodontiums begünstigt würde (199).

## **6.2 Anzahl der Zähne bei AVK und parodontalen Erkrankungen**

In unserem Patientenkollektiv fanden sich die meisten Zähne bei jenen mit einer alleinigen pAVK. Die geringste Zahnanzahl hatten allerdings PatientInnen mit einer zusätzlich zAVK, und nicht wie erwartungsgemäß, jene mit einer generalisierten AVK. Dieser Unterschied galt allerdings als statistisch nicht signifikant. Allerdings lässt sich dadurch ableiten, dass eine geringere Anzahl von Zähnen, mit einer zusätzlichen kardiovaskulären Komorbidität wie einer KHK oder zAVK assoziiert war. So zeigte *Joshiyura et al.*, dass männliche Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, und mit einer Zahnanzahl von Null bis 24, ein um 80% erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu jenen mit 25 oder mehr Zähnen hatten (200). In einer Follow-up Studie konnte gezeigt werden, dass, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer Zahnanzahl von 25 oder mehr Zähnen, das relative Risiko für eine KHK bei Männern, mit einer zu Beginn erhobenen Zahnanzahl von 0-10 Zähnen, bei 1,36 und für Frauen bei 1,64 lag. Alle TeilnehmerInnen hatten zu Beginn der Studie keine manifeste KHK. Eine signifikante Assoziation zwischen einem Zahnverlust während des Follow-up und einer KHK konnte nicht gefunden werden (201). In einer Studie aus Brasilien, in der sich 382 PatientInnen einer Koronarangiographie unterzogen, fand sich eine

Assoziation zwischen einer mangelnden Mundhygiene, der Anzahl der vorhandenen Zähne und koronar-atherosklerotischen Schäden (202).

### **6.3 PISA-Score und DMF-T Index bei AVK-PatientInnen und parodontalen Erkrankungen**

Zwischen unseren klinischen Gruppen konnten wir keinen signifikanten Unterschied des PISA-Scores, und somit der Fläche des entzündeten Parodonts, ausfindig machen. Interessanterweise war dieser Score bei jenen mit einer pAVK und einer zusätzlichen zAVK am größten. Bei einer generalisierten AVK war die Entzündungsfläche kleiner ausgeprägt, als bei einer alleinigen pAVK. Der DMF-T Index, und somit der Kariesbefall, war bei einer generalisierten AVK signifikant am höchsten ausgeprägt, im Vergleich zu einer alleinigen pAVK. Dies spiegelt auch die Hypothese wieder, dass die Summe kardiovaskulärer Komorbiditäten mit einem größeren Zahnschaden in Beziehung steht. Dass eine Schädigung des Parodontiums mit Gefäßerkrankungen assoziiert war, konnte in mehreren Studien bereits gezeigt werden. So diente der DMF-T Index während einer progredienten Karotisstenose als Vorhersagewert (203), auch eine erhöhte Anzahl fehlender Zähne konnte mit einer pAVK assoziiert werden (204). Womöglich könnte der DMF-T Index in Zukunft vorzeitig Auskunft über eine noch nicht klinisch präsente Gefäßerkrankung geben. Der PISA-Score unterschied sich zwischen den parodontalen Schweregraden nicht signifikant, hatte jedoch erwartungsgemäß, den größten Wert bei einer schweren Parodontitis.

### **6.4 Anthropometrische Parameter bei AVK-PatientInnen und parodontalen Erkrankungen**

Anhand unserer Analysen konnten wir feststellen, dass jede klinische Gruppe im Median nicht nur übergewichtig war, sondern auch die waist to hip ratio über der geschlechtsspezifischen Norm lag. Übergewicht und eine abnorme waist to hip ratio könnten womöglich zur Progression einer parodontalen Erkrankung beitragen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die waist to hip ratio bei Männern unabhängig mit einer pAVK assoziiert war. Hatte diese den Median überschritten, fand sich unter den Patienten eine pAVK doppelt so häufig (205). Galt Fettgewebe lange Zeit als ein Reservoir von vorwiegend Triglyzeriden, wird

es heutzutage als „endokrines Organ“ betrachtet, welches eine Unzahl von bioaktiven Substanzen, den Adipokinen, lagert (206). Ihre immunologische Funktion könnte eine tragende Rolle bei der Entstehung einer parodontalen Erkrankung spielen, wie in Metaanalysen bereits gezeigt werden konnte (207, 208). *Han et al.* kamen zu dem Entschluss, dass vor allem das viszerale Fettgewebe zur parodontalen Schädigung beitragen würde, und als wesentlicher Risikofaktor gilt (209). Obwohl diese Metaanalyse von einer positiven Assoziation zwischen Adipositas und Parodontitis spricht, bleibt die klinische Bedeutung dieser Beziehung jedoch noch unklar, v.a. weil entsprechende Interventionsstudien fehlen.

In unserem Patientenkollektiv waren alle PatientInnen im systolisch-hypertensiven Bereich. Der Hypertonus war allerdings eine Momentaufnahme die womöglich, aufgrund einer „white coat hypertension“ während des Screenings, falsch erhöht war. Jedoch könnte bei hypertensiven PatientInnen eine Parodontitis zum Organschaden beitragen, da es sich sowohl bei der dieser, als auch bei der Atherosklerose um zwei entzündliche Prozesse handelt (210, 211). Diese mögliche Beziehung bleibt allerdings noch unklar. Ein möglicher Ansatzpunkt zur Aufklärung wäre die Auswirkungen einer Parodontitis auf den arteriellen Blutdruck zu untersuchen, bzw. das Ausmaß einer parodontalen Verschlechterung zu bestimmen, sobald sich der Blutdruck erhöhen sollte.

## **6.5 Zusammenhang zwischen pAVK und Parodontitis**

Wir konnten zwischen einer pAVK, bzw. einer pAVK inklusive kardiovaskulärer Komorbiditäten, und dem Schweregrad einer Parodontitis keinen signifikanten Zusammenhang aufdecken, allerdings wurde bei allen PatientInnen eine schwere Parodontitis am häufigsten vorgefunden. Dies zeigte, dass unabhängig von der Lokalisation und dem Ausmaß einer AVK, bei den meisten PatientInnen die Schädigung des Parodontiums bereits am schwersten ausgeprägt war. An dieser Stelle sei allerdings zu erwähnen, dass diese Erkenntnis nicht als Kausalität interpretiert werden darf. Ein möglicher Ansatz die Sensitivität und Spezifität unserer Untersuchung zu erhöhen, wäre die quantitative Bestimmung von Mikroorganismen, die sich bei PatientInnen mit einer generalisierten AVK von

jenen mit einer ausschließlichen pAVK unterscheiden könnten. So wurden in einer Studie parodontale Mikroorganismen bei 25 PatientInnen mit einer diagnostizierten und bereits operierten aortoiliakalen und/oder femoropoplitealen Verschlusskrankheit untersucht. 32 PatientInnen, ohne bekannte Grundkrankheit, dienten als Kontrollgruppe. Eine Polymerase Kettenreaktion (PCR) wurde herangezogen um *Porphyromas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Cytomegalievirus (CMV)*, *Chlamydia pneumoniae*, und *Helicobacter pylori* in Gewebeproben zu identifizieren, welche an den Anastomosen der Bypässe entnommen wurden. Parodontopathische Bakterien wurden in 13 aus 25 (52%) der atherosklerotischen Gewebeproben identifiziert. *CMV* oder *C. pneumoniae* wurde in einer aus 25 (4%) Gewebeproben gefunden; *H pylori* wurde in keiner Probe identifiziert. PatientInnen mit Fontaine Grad III oder IV zeigten einen vermehrten Befall von *P. gingivalis* als Fontaine Grad II-PatientInnen. Nach der Anpassung des Geschlechts, Alters, Diabetes und Rauchen, erhöhte eine Parodontitis das Risiko für eine pAVK um das Fünffache. Es gab vorzeitige Anzeichen dafür, dass eine Parodontitis mit erhöhten IL-6 und TNF-alpha Serumspiegeln assoziiert sein könnte. (212). Den Ergebnissen der *Health Professionals Follow-Up* Studie (213) und der *Physicians' Health* Studie (214) zufolge, konnte kein Zusammenhang zwischen einer parodontalen Erkrankung und einer KHK, oder einem Insult bei mehr als 66 000 amerikanischen männlichen Ärzten gefunden werden. Ein wesentlicher Kritikpunkt war allerdings, dass die Teilnehmer via Fragebogen zu ihrem parodontalen Status Auskunft geben mussten, und sich nicht einer parodontalen Grunduntersuchung unterzogen hatten. Ebenso handelte es sich bei den zu untersuchenden Probanden nur um männliche und im Gesundheitswesen tätige Teilnehmer. Die daraus gewonnenen Ergebnisse dürften somit nicht wesentlich auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sein. Nichtsdestotrotz scheint die Behandlung einer parodontalen Erkrankung Endothelschäden vorzubeugen (215).

## **6.6 Limitationen der Diplomarbeit**

Diese Arbeit analysierte erhobene Daten von parodontal,- und atherosklerotisch-erkrankten PatientInnen, die anhand ihrer Gefäßläsionen in vier klinische Gruppen eingeteilt wurden. Die Anzahl der PatientInnen unterschied sich in diesen Gruppen

allerdings erheblich. 295 PatientInnen waren in Gruppe 1 allein von einer pAVK betroffen, während sich in Gruppe 4 insgesamt nur 19 Individuen mit einer generalisierten AVK befanden. Von einer schweren Parodontitis waren mit 216 über 50% aller PatientInnen betroffen, eine moderate Gingivitis hatten lediglich nur 10. Zusätzlich wurden die meisten PatientInnen aufgrund ihrer Gefäßerkrankung medikamentös z.B. mit Statinen therapiert, wodurch sich eventuell signifikante Zusammenhänge zwischen den Gruppen abschwächten. Dennoch konnten wir einige kardiovaskuläre Risikofaktoren aufdecken, die sich trotz adäquater Therapie, über der Norm befanden.

### **6.7 Schlussfolgerung**

Auch wenn wir im Rahmen unserer Studie keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer arteriellen Verschlusskrankheit und dem Schweregrad einer parodontalen Erkrankung vorfinden konnten, zeigten unsere Ergebnisse dennoch, dass die Mehrheit der PatientInnen, unabhängig vom Ausmaß ihrer AVK, von einer schweren Parodontitis betroffen war. Aufgrund der erhöhten Prävalenz von parodontalen Erkrankungen bei PatientInnen mit pAVK ist jedenfalls eine zahnärztliche Untersuchung im Rahmen des Managements dieses PatientInnenkollektivs empfehlenswert.

## Literaturverzeichnis

1. Soltero-Perez I. Toward a new definition of atherosclerosis including hypertension: a proposal. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Suppl 1:S23-5.
2. Zerbino DD, Solomenchuk TN. [Is atherosclerosis a specific arterial lesion or a "unified" group definition? Search for the causes of arteriosclerosis: an ecologic conception]. *Arkh Patol*. 2006;68(4):49-54.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
4. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
5. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
6. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Forouzanfar MH, Naghavi M, Connor M, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014;9(1):107-12.
7. Wong MC, Zhang DX, Wang HH. Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: a systematic review of coronary atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(4):257-69.
8. Rodriguez-Saldana J, Rodriguez-Flores M, Cantu-Brito C, Aguirre-Garcia J. A pathological study of the epidemiology of atherosclerosis in Mexico city. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:264205.
9. Cimminiello C. PAD. Epidemiology and pathophysiology. *Thromb Res*. 2002;106(6):V295-301.
10. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e8.
11. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-42.
12. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
13. Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts and five others . ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
15. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2016;84:1-7.

16. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP, Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research G. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):184-90.
17. Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M. Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol*. 1986;123(1):109-25.
18. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):12-22.
19. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Guerraty MA, Passerini AG. Endothelial heterogeneity associated with regional athero-susceptibility and adaptation to disturbed blood flow in vivo. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(3):265-75.
20. Davies PF. Endothelial transcriptome profiles in vivo in complex arterial flow fields. *Ann Biomed Eng*. 2008;36(4):563-70.
21. Passerini AG, Polacek DC, Shi C, Francesco NM, Manduchi E, Grant GR, et al. Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(8):2482-7.
22. Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T, Cybulsky MI. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9052-7.
23. Manduteanu I, Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *J Cell Mol Med*. 2012;16(9):1978-90.
24. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):812-9.
25. Raines EW, Ferri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res*. 2005;46(6):1081-92.
26. Goettsch C, Rauner M, Hamann C, Sinnigen K, Hempel U, Bornstein SR, et al. Nuclear factor of activated T cells mediates oxidised LDL-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Diabetologia*. 2011;54(10):2690-701.
27. Barlic J, Zhang Y, Murphy PM. Atherogenic lipids induce adhesion of human coronary artery smooth muscle cells to macrophages by up-regulating chemokine CX3CL1 on smooth muscle cells in a TNFalpha-NFkappaB-dependent manner. *J Biol Chem*. 2007;282(26):19167-76.
28. Chen L, Frister A, Wang S, Ludwig A, Behr H, Pippig S, et al. Interaction of vascular smooth muscle cells and monocytes by soluble factors synergistically enhances IL-6 and MCP-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(4):H987-96.
29. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):266-74.
30. Han CI, Campbell GR, Campbell JH. Circulating bone marrow cells can contribute to neointimal formation. *J Vasc Res*. 2001;38(2):113-9.

31. Tiwari RL, Singh V, Barthwal MK. Macrophages: an elusive yet emerging therapeutic target of atherosclerosis. *Med Res Rev.* 2008;28(4):483-544.
32. Tabas I, Tall A, Accili D. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression. *Circ Res.* 2010;106(1):58-67.
33. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
34. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(12):2108-14.
35. Leclercq A, Houard X, Loyau S, Philippe M, Sebbag U, Meilhac O, et al. Topology of protease activities reflects atherothrombotic plaque complexity. *Atherosclerosis.* 2007;191(1):1-10.
36. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-73.
37. Lijnen HR. Metalloproteinases in development and progression of vascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):275-81.
38. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaitre V, Tipping P, et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet.* 1997;17(4):439-44.
39. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):614-24.
40. Lupu F, Heim DA, Bachmann F, Hunni M, Kakkar VV, Kruithof EK. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(9):1444-55.
41. Orbe J, Barrenetxe J, Rodriguez JA, Vivien D, Orset C, Parks WC, et al. Matrix metalloproteinase-10 effectively reduces infarct size in experimental stroke by enhancing fibrinolysis via a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-mediated mechanism. *Circulation.* 2011;124(25):2909-19.
42. Dhume AS, Soundararajan K, Hunter WJ, 3rd, Agrawal DK. Comparison of vascular smooth muscle cell apoptosis and fibrous cap morphology in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Ann Vasc Surg.* 2003;17(1):1-8.
43. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(7):508-19.
44. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165-97.
45. Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2527-35.
46. Kolodgie FD, Nakazawa G, Sangiorgi G, Ladich E, Burke AP, Virmani R. Pathology of atherosclerosis and stenting. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17(3):285-301, vii.
47. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014;21(34):3936-48.

48. Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men: 2-year ultrasonographic follow-up. *Circ J*. 2012;76(12):2884-91.
49. Longo DL, Harrison TR. *Harrison's Manual of medicine*. New York: McGraw-Hill Medical; 2013. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1140>.
50. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
51. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B, Gouni-Berthold I, et al. [New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk : Statement of the D\*A\*CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology]. *Internist (Berl)*. 2014;55(5):601-6.
52. Naylor M, Vasani RS. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison With International Guidelines. *Circulation*. 2016;133(18):1795-806.
53. Fan LH, He Y, Xu W, Tian HY, Zhou Y, Liang Q, et al. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes. *Nutrition*. 2015;31(7-8):955-8.
54. Adamarczuk-Janczyszyn M, Zdrojowy-Welna A, Rogala N, Zatonska K, Bednarek-Tupikowska G. Evaluation of Selected Atherosclerosis Risk Factors in Women with Subclinical Hypothyroidism Treated with L-Thyroxine. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(3):457-63.
55. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause*. 2011;18(4):376-84.
56. Rodriguez CJ, Swett K, Agarwal SK, Folsom AR, Fox ER, Loehr LR, et al. Systolic blood pressure levels among adults with hypertension and incident cardiovascular events: the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1252-61.
57. Hagensen MK, Mortensen MB, Kjolby M, Stillits NL, Steffensen LB, Bentzon JF. Type 1 diabetes increases retention of low-density lipoprotein in the atherosclerosis-prone area of the murine aorta. *Atherosclerosis*. 2017;263:7-14.
58. Wang Q, Zhang M, Torres G, Wu S, Ouyang C, Xie Z, et al. Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Diabetes*. 2017;66(1):193-205.
59. Al-Mashhadi RH, Bjorklund MM, Mortensen MB, Christoffersen C, Larsen T, Falk E, et al. Diabetes with poor glycaemic control does not promote atherosclerosis in genetically modified hypercholesterolaemic minipigs. *Diabetologia*. 2015;58(8):1926-36.
60. Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, Hu Y, Yu S, Miller RG, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metab*. 2013;17(5):695-708.
61. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.

62. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1561-75.
63. Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(12):493-513.
64. Fairweather D, Petri MA, Coronado MJ, Cooper LT. Autoimmune heart disease: role of sex hormones and autoantibodies in disease pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(3):269-84.
65. Cabrera-Rego JO, Navarro-Despaigne D, Staroushik-Morel L, Diaz-Reyes K, Lima-Martinez MM, Iacobellis G. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and sub-clinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler*. 2017.
66. Pu Y, Wei N, Yu D, Wang Y, Zou X, Soo YOY, et al. Sex Differences Do Not Exist in Outcomes among Stroke Patients with Intracranial Atherosclerosis in China: Subgroup Analysis from the Chinese Intracranial Atherosclerosis Study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):48-54.
67. Gu H, Gao Y, Wang H, Hou Z, Han L, Wang X, et al. Sex differences in coronary atherosclerosis progression and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(5):367-72.
68. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91.
69. Arce-Esquivel AA, Kreutzer KV, Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise does not attenuate early CAD progression in a pig model. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1):27-38.
70. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):e149-61.
71. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ*. 2004;328(7446):977-80.
72. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke*. 2000;31(11):2751-66.
73. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
74. Steptoe A, Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70.
75. Itoh T, Nakajima S, Tanaka F, Nishiyama O, Matsumoto T, Endo H, et al. Impact of the Japan earthquake disaster with massive Tsunami on emergency coronary intervention and in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(3):195-203.

76. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo HB, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):29-33.
77. Engler H, Dawils L, Hoves S, Kurth S, Stevenson JR, Schauenstein K, et al. Effects of social stress on blood leukocyte distribution: the role of alpha- and beta-adrenergic mechanisms. *J Neuroimmunol.* 2004;156(1-2):153-62.
78. Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(6):315-21.
79. Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, et al. Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1446-51.
80. Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, Du Y, Oguchi S, Yamamoto M. Aggregatibacter actinomycetemcomitans accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(2):143-51.
81. Olsen I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci.* 2008;39(2):173-8.
82. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(1):64-8.
83. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(5):553-8.
84. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(8):1405-11.
85. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: a review. *Vasc Med.* 2013;18(2):95-111.
86. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart.* 2014;9(1):145-58 e21.
87. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800.
88. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):279-85.
89. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40.
90. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
91. Murrant CL. Structural and functional limitations of the collateral circulation in peripheral artery disease. *J Physiol.* 2008;586(24):5845.

92. Jalkanen JM, Wickstrom JE, Venermo M, Hakovirta HH. The extent of atherosclerotic lesions in crural arteries predicts survival of patients with lower limb peripheral artery disease: A new classification of crural atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;251:328-33.
93. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
94. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954;21(5-6):499-533.
95. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-38.
96. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-906.
97. Mulligan SA, Matsuda T, Lanzer P, Gross GM, Routh WD, Keller FS, et al. Peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of MR angiography and color duplex US with conventional angiography. *Radiology*. 1991;178(3):695-700.
98. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120(21):2053-61.
99. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
100. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med*. 1994;9(8):445-9.
101. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(16):1588-96.
102. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.

103. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465-508.
104. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017.
105. Mahmoud AN, Elgendy AY, Rambarat C, Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin in patients with peripheral vascular disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175283.
106. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32-40.
107. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217-27.
108. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
109. Alnaeb ME, Alobaid N, Seifalian AM, Mikhailidis DP, Hamilton G. Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(5):696-705.
110. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
111. Hsu CY, Chen YT, Su YW, Chang CC, Huang PH, Lin SJ. Statin Therapy Reduces Future Risk of Lower-Limb Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2373-81.
112. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*. 2011;123(1):87-97.
113. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125(1):130-9.
114. Katsanos K, Al-Lamki SA, Parthipun A, Spiliopoulos S, Patel SD, Paraskevopoulos I, et al. Peripheral Stent Thrombosis Leading to Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(3):351-9.

115. Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, van Dijk LC, de Vries JPM, Vos JA, et al. Long-Term Follow-up of the PADI Trial: Percutaneous Transluminal Angioplasty Versus Drug-Eluting Stents for Infrapopliteal Lesions in Critical Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4).
116. Zen K, Takahara M, Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Nanto S, et al. Drug-eluting stenting for femoropopliteal lesions, followed by cilostazol treatment, reduces stent restenosis in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2017;65(3):720-5.
117. American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Performance M, American College of R, Society for Cardiac A, Interventions, Society for Interventional R, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). Developed in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; the American Diabetes Association; the Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention; the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; the Society of Cardiovascular Computed Tomography; and the PAD Coalition. Endorsed by the American Academy of Podiatric Practice Management. *J Vasc Surg.* 2010;52(6):1616-52.
118. Wiseman JT, Fernandes-Taylor S, Saha S, Havlena J, Rathouz PJ, Smith MA, et al. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Surg.* 2017;265(2):424-30.
119. Bennett KM, Kent KC, Schumacher J, Greenberg CC, Scarborough JE. Targeting the most important complications in vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2017;65(3):793-803.
120. Haga M, Yamamoto S, Okamoto H, Hoshina K, Asakura T, Watanabe T. Histological Reactions and the In Vivo Patency Rates of Small Silk Vascular Grafts in a Canine Model. *Ann Vasc Dis.* 2017;10(2):132-8.
121. Hung HC, Willett W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;107(8):1152-7.
122. Munoz-Torres FJ, Mukamal KJ, Pai JK, Willett W, Joshipura KJ. Relationship between Tooth Loss and Peripheral Arterial Disease among Women. *J Clin Periodontol.* 2017.
123. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480-6.
124. Cassar A, Holmes DR, Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1130-46.
125. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.

126. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9.
127. Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings. Washington (DC)2010.
128. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115(3):500-8.
129. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2079-87.
130. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240-9.
131. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res*. 1996;32(4):668-78.
132. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3134-46.
133. Davidson L, Wilcox J, Kim D, Benton S, Fredi J, Vaughan D. Clinical features of precocious acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2014;127(2):140-4.
134. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(1):16-8.
135. Berent R, Auer J, Schmid P, Krennmair G, Crouse SF, Green JS, et al. Periodontal and coronary heart disease in patients undergoing coronary angiography. *Metabolism*. 2011;60(1):127-33.
136. Goulart AC, Armani F, Arap AM, Nejm T, Andrade JB, Bufarah HB, et al. Relationship between periodontal disease and cardiovascular risk factors among young and middle-aged Brazilians. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(3):226-33.
137. Syrjala AM, Ylostalo P, Hartikainen S, Sulkava R, Knuutila ML. Number of teeth and myocardial infarction and stroke among elderly never smokers. *J Negat Results Biomed*. 2009;8:6.
138. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
139. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):581-98.
140. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915-26.
141. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284(22):2901-6.
142. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151.

143. Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Nakicevic A, Todorovic L, Tiric-Campara M. Post stroke depression. *Med Arch*. 2014;68(1):47-50.
144. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gend Med*. 2011;8(5):312-9.
145. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24.
146. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
147. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):533-43.
148. Sabarudin A, Subramaniam C, Sun Z. Cerebral CT angiography and CT perfusion in acute stroke detection: a systematic review of diagnostic value. *Quant Imaging Med Surg*. 2014;4(4):282-90.
149. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):399-415.
150. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:2-8.
151. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol*. 1994;36(4):553-4.
152. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97.
153. Qureshi AI, Safdar K, Weil J, Barch C, Bliwise DL, Colohan AR, et al. Predictors of early deterioration and mortality in black Americans with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995;26(10):1764-7.
154. Hand PJ, Haisma JA, Kwan J, Lindley RI, Lamont B, Dennis MS, et al. Interobserver agreement for the bedside clinical assessment of suspected stroke. *Stroke*. 2006;37(3):776-80.
155. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):727-34.
156. Kothari R, Sauerbeck L, Jauch E, Broderick J, Brott T, Khoury J, et al. Patients' awareness of stroke signs, symptoms, and risk factors. *Stroke*. 1997;28(10):1871-5.
157. Ojaghiahghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med*. 2017;8(1):34-8.
158. Joshipura K. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease. *J Am Dent Assoc*. 2002;133 Suppl:23S-30S.
159. Soder B, Meurman JH, Soder PO. Gingival Inflammation Associates with Stroke--A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137142.

160. Dorfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jorss D, et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol.* 2004;31(5):396-401.
161. Hashemipour MA, Afshar AJ, Borna R, Seddighi B, Motamedi A. Gingivitis and periodontitis as a risk factor for stroke: A case-control study in the Iranian population. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10(5):613-9.
162. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med.* 1990;322(6):373-82.
163. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. JAMA patient page. Periodontal disease. *JAMA.* 2008;299(5):598.
164. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007;49(1):1-12.
165. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
166. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54 Suppl 1:S11-26.
167. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc.* 2000;66(11):594-7.
168. Mittal V, Bhullar RP, Bansal R, Singh K, Bhalodi A, Khinda PK. A practicable approach for periodontal classification. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10(6):697-703.
169. Ramfjord SP. The Periodontal Disease Index (PDI). *J Periodontol.* 1967;38(6):Suppl:602-10.
170. Oh TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol.* 2002;29(5):400-10.
171. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(9):648-57.
172. Ramberg P, Sekino S, Uzel NG, Socransky S, Lindhe J. Bacterial colonization during de novo plaque formation. *J Clin Periodontol.* 2003;30(11):990-5.
173. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(1):3-7.
174. Almas K, Paul T. Periodontal diseases of children and adolescents. An update. *Indian J Dent Res.* 1996;7(1):17-20.
175. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent.* 2000;79(6):31-5.
176. Clerehugh V, Tugnait A. Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents. *Periodontol 2000.* 2001;26:146-68.
177. Clerehugh V, Tugnait A. Periodontal diseases in children and adolescents: I. Aetiology and diagnosis. *Dent Update.* 2001;28(5):222-30, 32.
178. 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;11:1.
179. 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;11(4):250-7.

180. Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):229-35.
181. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126(9):1131-4.
182. Bergstrom J. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scand J Dent Res*. 1990;98(6):497-503.
183. Stegeman CA. Oral manifestations of diabetes. *Home Healthc Nurse*. 2005;23(4):233-40; quiz 41-2.
184. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol*. 2005;76(3):418-25.
185. Meng HX. [Association between periodontitis and diabetes mellitus]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;39(1):18-20.
186. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. Severity of periodontal disease in adult patients with diabetes mellitus in relation to the type of diabetes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(1):117-23.
187. Cohen DW. Periodontal medicine in the next millennium. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000;20(1):6-7.
188. de Pauli Paglioni M, Gomes Silva W, Pereira J, Migliorati CA, Lopes MA, de Almeida OP, et al. Intravenous bisphosphonate therapy does not thicken cementum or change periodontal ligaments of cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(5):591-9.
189. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(5):e381-404.
190. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010;81(12):1708-24.
191. Neiva RF, Steigenga J, Al-Shammari KF, Wang HL. Effects of specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment. *J Clin Periodontol*. 2003;30(7):579-89.
192. Suvan JE, Petrie A, Nibali L, Darbar U, Rakmanee T, Donos N, et al. Association between overweight/obesity and increased risk of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2015.
193. Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(2):132-41.
194. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol*. 2000;27(10):753-7.
195. Zachariassen RD. Oral manifestations of menopause. *Compendium*. 1993;14(12):1584, 6-91; quiz 92.
196. McDermott MM, Hahn EA, Greenland P, Cella D, Ockene JK, Brogan D, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease: results of a national physician survey. *J Gen Intern Med*. 2002;17(12):895-904.
197. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol*. 1999;70(12):1429-34.

198. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28(9):865-8.
199. Fentoglu O, Koroglu BK, Hicyilmaz H, Sert T, Ozdem M, Sutcu R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):8-16.
200. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):47-52.
201. Hung HC, Joshipura KJ, Colditz G, Manson JE, Rimm EB, Speizer FE, et al. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. *J Public Health Dent*. 2004;64(4):209-15.
202. Gomes MS, Chagas P, Padilha DM, Caramori P, Hugo FN, Schwanke CH, et al. Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. *Braz Oral Res*. 2012;26(5):436-42.
203. Schillinger T, Kluger W, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, et al. Dental and periodontal status and risk for progression of carotid atherosclerosis: the inflammation and carotid artery risk for atherosclerosis study dental substudy. *Stroke*. 2006;37(9):2271-6.
204. Soto-Barreras U, Olvera-Rubio JO, Loyola-Rodriguez JP, Reyes-Macias JF, Martinez-Martinez RE, Patino-Marin N, et al. Peripheral arterial disease associated with caries and periodontal disease. *J Periodontol*. 2013;84(4):486-94.
205. Planas A, Clara A, Pou JM, Vidal-Barraquer F, Gasol A, de Moner A, et al. Relationship of obesity distribution and peripheral arterial occlusive disease in elderly men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(7):1068-70.
206. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl*. 2012;6(1-2):91-101.
207. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2001;80(7):1631-6.
208. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*. 2003;74(5):610-5.
209. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek DM, Kim HD. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *J Clin Periodontol*. 2010;37(2):172-9.
210. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1245-9.
211. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005;112(14):2193-200.
212. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(2):153-8.
213. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996;75(9):1631-6.

214. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):445-50.
215. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005;149(6):1050-4.