

Diplomarbeit

**Einfluss der parodontalen Therapie auf den
kardiovaskulären Biomarker TMAO bei Patient*innen
mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

eingereicht von

Elias Windisch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

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

Graz, 19.11.2024

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 19.11.2024

Elias Windisch eh.

Danksagungen

Mein Dank gilt all den Menschen, die mich auf dem Weg während meines Studiums unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer ao. Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost bedanken, der mich während des gesamten Betreuungszeitraums mit Geduld, kritischen Hinweisen und hilfreichen Anmerkungen begleitet und unterstützt hat.

In besonderer Weise möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die in jeder Hinsicht ein verlässlicher Rückhalt waren und mich in sämtlichen Lebenslagen bedingungslos unterstützt und durch ihr Vertrauen stets motiviert haben. Das Wirken und Handeln meiner Eltern war für mich stets ein Vorbild und hat mich nachhaltig geprägt. Leider ist unsere Mutter jetzt nicht mehr bei uns, und ihr Verlust schmerzt sehr.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem ältesten Bruder David, der mir nicht nur fachlich, sondern auch menschlich eine enorme Hilfe in jeder Lebenslage war. Seine Ratschläge und sein starker Rückhalt waren in schwierigen Momenten eine große Hilfe. Dafür bin ich sehr dankbar.

Auch meinen weiteren fünf Geschwistern Anna, Katharina, Johannes, Sebastian und Mirjam sowie meiner Freundin Alexandra danke ich für ihre Unterstützung, Geduld und die Ermutigung während der Studienzeit. Der familiäre Zusammenhalt hat mir und uns allen stets Kraft gegeben. Für euren Rückhalt und eure Unterstützung möchte ich mich aufrichtig bedanken.

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund:

Trimethylamin-N-oxid (TMAO) ist ein Metabolit des intestinalen Mikrobioms, der zunehmend als Biomarker für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen beforscht wird. TMAO entsteht durch bakterielle Umwandlung von Nahrungsbestandteilen wie Cholin und L-Carnitin zu Trimethylamin (TMA), das in der Leber zu TMAO oxidiert wird. Hohe TMAO-Konzentrationen wurden in Studien mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und chronische Nierenerkrankungen assoziiert. Diese Arbeit untersucht den Einfluss einer parodontalen Therapie auf die TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und schwerer Parodontitis, wobei zusätzlich der Effekt einer antibiotischen Begleittherapie analysiert wird.

Material und Methoden:

Die randomisierte, kontrollierte Studie umfasste 90 Patient*innen mit diagnostizierter PAVK und fortgeschrittener Parodontitis. Die Patient*innen wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe PT1 erhielt eine nicht-chirurgische Parodontaltherapie kombiniert mit systemischer Antibiotikatherapie (Amoxicillin/Clavulansäure und Metronidazol); Gruppe PT2 erhielt die Parodontaltherapie ohne Antibiotika; und die Kontrollgruppe (CG) erhielt keine spezifische parodontale Intervention, sondern nur Anweisungen zur Zahnhygiene. Die TMAO-Konzentrationen im Blut wurden vor und nach der Therapie gemessen. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre und entzündliche Biomarker wie NT-proBNP und Interleukin-6 (IL-6) erfasst, um die systemischen Effekte der Therapie zu beurteilen. Die statistische Auswertung erfolgte über den Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung von Gruppenunterschieden und Pearson-Korrelationen zur Analyse der Beziehung zwischen TMAO und klinischen Parametern.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe PT1, die zusätzlich zur Parodontaltherapie eine Antibiotikabehandlung erhielt, eine signifikante Senkung der TMAO-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies. Diese Reduktion lässt sich durch die antibiotisch bedingte Modulation des Mikrobioms erklären, die vermutlich zur Senkung der mikrobiellen TMA-Produktion führte. Im Gegensatz dazu zeigte die PT2-Gruppe, welche die Parodontaltherapie ohne Antibiotika erhielt, keine signifikanten Veränderungen der TMAO-Konzentrationen. Dies weist darauf hin, dass eine alleinige mechanische

Parodontaltherapie ohne Antibiotika das orale Mikrobiom in Bezug auf die TMAO-Produktion nur begrenzt beeinflusst.

Zusätzlich ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen TMAO und NT-proBNP sowie zwischen TMAO und IL-6. Diese Korrelationen unterstützen die Hypothese, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit systemischen Entzündungsprozessen und kardiovaskulären Belastungen verbunden sind. Eine weitere signifikante Korrelation zwischen TMAO und Kreatinin deutet auf eine mögliche Relevanz von TMAO im Kontext der Nierenfunktion hin. Keine signifikanten Korrelationen wurden zwischen TMAO und anderen Parametern wie CRP, BMI und Alter festgestellt.

Conclusio:

Die Ergebnisse bestätigen die Bedeutung von TMAO als Biomarker für kardiovaskuläre und renale Risiken. Insbesondere die signifikanten Korrelationen zwischen TMAO und NT-proBNP, IL-6 sowie Kreatinin heben die Relevanz dieses Biomarkers für die Bewertung von Entzündungsprozessen und kardiovaskulären Belastungen hervor. Die signifikante Reduktion der TMAO-Konzentrationen in der Gruppe mit Antibiotikabehandlung unterstützt die Annahme, dass eine gezielte Mikrobiom-Modulation TMAO beeinflussen kann. Eine solche Modulation durch nicht-antibiotische Ansätze, wie etwa diätetische Anpassungen, könnten eine risikoärmere Alternative zur nachhaltigen Senkung der TMAO-Konzentrationen bieten und sollten in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Abstract in English

Background:

Trimethylamine N-oxide (TMAO) is a metabolite produced by the gut microbiome, increasingly studied as a biomarker for cardiovascular and renal diseases. TMAO is formed through bacterial conversion of dietary compounds, such as choline and L-carnitine, into trimethylamine (TMA), which is subsequently oxidized in the liver to TMAO. Elevated TMAO levels have been associated in studies with an increased risk of myocardial infarction, stroke, and chronic kidney disease. This study investigates the impact of periodontal therapy on TMAO levels in patients with peripheral artery disease (PAD) and severe periodontitis, with additional analysis on the effect of adjunctive antibiotic therapy.

Materials and Methods:

This randomized controlled trial included 90 patients diagnosed with PAD and advanced periodontitis. Patients were assigned to one of three groups: Group PT1 received non-surgical periodontal therapy combined with systemic antibiotic therapy (amoxicillin/clavulanic acid and metronidazole); Group PT2 received periodontal therapy without antibiotics; and the control group (CG) received no specific periodontal intervention, only instructions on oral hygiene. TMAO levels in blood were measured pre- and post-therapy. Additionally, cardiovascular and inflammatory biomarkers, such as NT-proBNP and interleukin-6 (IL-6), were evaluated to assess systemic effects of the therapy. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test for group comparisons and Pearson correlations to explore relationships between TMAO and clinical parameters.

Results:

The results demonstrated that Group PT1, which received antibiotics in addition to periodontal therapy, exhibited a significant reduction in TMAO levels compared to the control group. This reduction is likely attributable to the microbiome modulation by antibiotics, potentially decreasing microbial TMA production. In contrast, Group PT2, which received periodontal therapy without antibiotics, showed no significant changes in TMAO levels, suggesting that mechanical periodontal therapy alone has limited impact on the oral microbiome with respect to TMAO production.

Significant correlations were observed between TMAO and NT-proBNP, as well as between TMAO and IL-6, supporting the hypothesis that elevated TMAO levels are associated with systemic inflammatory processes and cardiovascular stress. Furthermore, a

significant correlation between TMAO and creatinine suggests a potential relevance of TMAO in the context of renal function. No significant correlations were identified between TMAO and other parameters such as CRP, BMI, and age.

Conclusion:

The findings underscore the importance of TMAO as a biomarker for cardiovascular and renal risk. Significant correlations between TMAO and NT-proBNP, IL-6, and creatinine highlight the relevance of this biomarker in assessing inflammatory processes and cardiovascular strain. The significant reduction in TMAO levels in the antibiotic-treated group supports the hypothesis that targeted microbiome modulation can influence TMAO levels. Non-antibiotic approaches, such as dietary modifications, may represent a lower-risk alternative for sustainably reducing TMAO levels and warrant further investigation in future studies.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen (bei Bedarf)

- Zenz S, Erlacher L, Windisch E, *et al* POS0786 IDENTIFYING INDIVIDUALS AT RISK FOR SJÖGREN'S SYNDROME – THE PRE-SJÖGREN SYNDROME TARGETED IMMUNOLOGY EVALUATION (PRESTIGE) STUDY *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;**81**:680.

Inhaltsverzeichnis

Die Gliederung der Diplom- und Masterarbeit sollte im Wesentlichen dem EMED- Format entsprechen (Einleitung – Methoden- Ergebnisse- Diskussion; detaillierte Angaben siehe Vancouver Style und Harvard Style)

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Einleitung.....	4
1.1 Atherosklerose – Grundlagen und Epidemiologie.....	4
1.2 Epidemiologische Daten zu kardiovaskulären Todesursachen	5
1.3 Pathogenese der Atherosklerose.....	6
1.4 Risikofaktoren der Atherosklerose	8
1.4.1 Etablierte Risikofaktoren der Atherosklerose.....	8
1.4.2 Weniger etablierte Risikofaktoren.....	9
1.5 Die Rolle des Mikrobioms in der Atheroskleroseentstehung.....	10
1.5.1 Das Mikrobiom als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen	10
1.5.2 Bakterien und Atherom-Plaques.....	11
1.6 TMAO und kardiovaskuläres Risiko.....	11
1.6.1 Mechanismen der TMAO-abhängigen Atherosklerose.....	12
1.6.2 Trimethylamin-N-oxid (TMAO) und kardiovaskuläre Pathophysiologie...	13
1.7 Biomarker der Atherosklerose.....	16
1.8 TMAO als kardiovaskulärer Biomarker	19
1.8.1 Forschungsstand zur Bedeutung von TMAO für das kardiovaskuläre Risiko	19
1.8.2 Einflussfaktoren und Variabilität der TMAO-Konzentrationen.....	20
1.8.3 TMAO als Biomarker für andere Erkrankungen.....	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Datenquelle und Studienpopulation.....	22
2.2 Studiendesign und Endpunkte	22
2.3 Literaturrecherche.....	23
2.4 Datenaufbereitung und Analysen	23
Deskriptive Statistik	24
Diagrammerstellung	24
2.5 Studie.....	24
2.6 Statistische Analyse.....	25
2.6.1 Auswirkungen auf die vaskuläre Entzündung.....	26
3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	27
3.1 Deskriptive Statistiken.....	27
4 Diskussion	32
4.1 Antworten auf die Forschungsfragen	32
4.2 Vergleichende Erläuterungen	34
4.2.1 TMAO und Nierenfunktion	34
4.2.2 NT-proBNP und TMAO.....	35
4.2.3 IL-6 und TMAO	36
4.2.4 Einfluss von Statinen auf TMAO	37
4.2.5 Nicht signifikante Korrelationen	38
4.3 Schlussfolgerungen.....	38

4.4	Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode.....	41
4.5	Implikationen für Theorie und Praxis.....	42
4.6	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	44
	Literaturverzeichnis	46

Abkürzungen und deren Erklärung

18F-FDG-PET/CT: 18-Fluor-Desoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
BMI: Body-Mass-Index
CAEC: Endothelzellen der Karotisarterie
CDC: Kontrollgruppe
CG: Kontrollgruppe
CKD: Chronische Nierenerkrankung
CANTOS: Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study
COLCOT: Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial
CPAP: Kontinuierlicher Positiver Atemwegsdruck
CRP: C-reaktives Protein
hsCRP: Hochsensitives C-reaktives Protein
CVD: Kardiovaskuläre Erkrankungen
FDR: False Discovery Rate
FMO3: Flavin-Monooxygenase 3
IL-1 β : Interleukin-1-beta
IL-6: Interleukin-6
ICC: Intraklassenkorrelation
KHK: Koronare Herzkrankheit
LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MMPs: Matrixmetalloproteinasen
NLRP3: NOD-like Receptor Pyrin Domain Containing Protein 3
NT-proBNP: N-terminales pro-B-Typ-Natriuretisches Peptid
OSA: Obstruktive Schlafapnoe
PAVK: Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PISA: Parodontaler Entzündungsindex
PT1: Parodontaltherapie mit Antibiotika
PT2: Parodontaltherapie ohne Antibiotika
RCT: Reverser Cholesterintransport
RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SR-A1: Scavenger-Rezeptor-Klasse A1
TBR: Target-to-Background Ratio
TIA: Transiente Ischämische Attacke
TMA: Trimethylamin
TMAO: Trimethylamin-N-oxid
TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
VCAM-1: Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: *Paarweiser Vergleich der TMAO-Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen CDC, PT1 und PT2*

Tabelle 2: *Paarweiser Vergleich der TMAO-Differenzen (TMAO_diff) zwischen den Behandlungsgruppen*

Tabelle 3: *Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und NT pro BNP-Wert*

Tabelle 4: *Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und IL-6-Wert*

Tabelle 5: *Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und Kreatinin-Wert*

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der TMAO-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) in der Studienpopulation

Abb. 2: TMAO-Differenzen in den Gruppen PT1, PT2 und CDC (Kruskal-Wallis-Test)

Abb 3: Vergleich der TMAO-Konzentrationen zwischen Gruppen mit und ohne Statineinnahme

Einleitung

1.1 Atherosklerose – Grundlagen und Epidemiologie

Atherosklerose ist eine chronische Erkrankung, die durch die Ansammlung von fetthaltigem und/oder faserigem Material in der Intima der Arterien gekennzeichnet ist. Der Begriff „Atherosklerose“ stammt aus dem Griechischen, wobei „atheros“ für „Brei“ oder „Grütze“ und „sklerosis“ für „Verhärtung“ steht. Dieser Begriff beschreibt das charakteristische Erscheinungsbild des Lipidmaterials im Kern der atherosklerotischen Plaque, auch als Atherom bekannt. Im Verlauf der Erkrankung kann die Plaque zunehmend fibrotisch werden und Kalziumablagerungen ansammeln, was zu einer Verengung des arteriellen Lumens und einer Beeinträchtigung des Blutflusses führt. Diese Veränderungen können die Gewebeperfusion vermindern und zur Gewebeischämie führen. Atherome, die zunächst keine signifikante flusslimitierende Obstruktion verursachen, können rupturieren und die Bildung eines Thrombus auslösen, der das Lumen verschließt und somit einen akuten ischämischen Zustand hervorruft. (1)

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) stellen weltweit eine der führenden Todesursachen dar, wobei atherosklerotische Veränderungen eine zentrale Rolle spielen. Atherosklerose führt durch die Ablagerung von Lipiden und Entzündungszellen in den Arterienwänden zur Verengung des Gefäßlumens und beeinträchtigt die Blutversorgung entscheidender Organe. Koronare Herzerkrankungen manifestieren sich klinisch als akute Koronarsyndrome, wie Myokardinfarkt, oder chronische Zustände, wie die stabile Angina pectoris, die durch eine unzureichende Myokardperfusion charakterisiert sind. (2)

Ischämische Schlaganfälle und transiente ischämische Attacken (TIA) sind ebenfalls häufige Komplikationen der Atherosklerose. Hierbei kommt es aufgrund der Verengung oder des vollständigen Verschlusses zerebraler Arterien zu einer Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns. Aneurysmen, insbesondere der Bauchaorta, sind eine weitere mögliche Folge der atherosklerotischen Gefäßveränderungen und können bei Ruptur tödliche Blutungen verursachen (1). Atherosklerose kann zudem die peripheren Arterien betreffen und zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) führen. Diese äußert sich häufig durch Claudicatio intermittens, eine belastungsabhängige Durchblutungsstörung der Extremitäten, die in fortgeschrittenen Stadien zu Ulzerationen und Gangrän führen kann. Solche Komplikationen gefährden die Integrität der betroffenen

Extremitäten und erfordern in schweren Fällen chirurgische Interventionen wie Amputationen (1, 2).

Diese Pathologien verdeutlichen die systemische Natur der Atherosklerose und ihre Fähigkeit, multiple Organsysteme gleichzeitig zu schädigen.

Die Studie „*Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study*“ bietet eine umfassende Analyse der globalen Last durch kardiovaskuläre Erkrankungen (KVD) und beleuchtet die häufigsten Ursachen sowie deren zukünftige Entwicklung (3).

1.2 Epidemiologische Daten zu kardiovaskulären Todesursachen

Die Studie von Roth et al. (2020), veröffentlicht im *Journal of the American College of Cardiology*, untersucht die weltweite Krankheitslast durch kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) zwischen 1990 und 2019. Die Autoren betonen, dass CVD weiterhin die führende Todesursache weltweit ist, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

Während in wohlhabenden Ländern wie den USA und Europa altersstandardisierte Sterberaten durch Fortschritte in der Prävention und Behandlung von CVD gesenkt wurden, stiegen die Sterblichkeitsraten durch koronare Herzkrankheiten (KHK) und Schlaganfälle in einkommensschwachen Regionen deutlich an. Die Studie hebt die Rolle modifizierbarer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Rauchen hervor, die maßgeblich zur CVD-Last beitragen.

Die Forscher prognostizieren, dass kardiovaskuläre Erkrankungen auch bis 2030 eine der führenden Todesursachen bleiben werden, insbesondere in Regionen mit begrenztem Zugang zu medizinischen Ressourcen und Präventionsmaßnahmen. Die Autoren plädieren daher für verstärkte Anstrengungen zur Prävention von CVD, insbesondere durch die Kontrolle von Risikofaktoren und die Implementierung von Programmen zur Förderung eines gesunden Lebensstils, um die steigende Krankheitslast in einkommensschwachen Regionen einzudämmen. (3)

1.3 Pathogenese der Atherosklerose

Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Arterien, die weltweit eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall darstellt. Ihre Pathogenese ist komplex und beinhaltet die Wechselwirkung zwischen genetischen Faktoren, metabolischen Störungen und entzündlichen Reaktionen, die zu einer fortschreitenden Schädigung der Gefäßwände führen. Zu den frühesten Veränderungen gehört die Endotheldysfunktion, ein Zustand, bei dem das normalerweise schützende Endothel seine Barrierefunktion verliert. Dies erlaubt das Eindringen von Lipoproteinen, insbesondere von LDL (Low-Density-Lipoprotein), in die subendotheliale Schicht der Arterienwand. Hier wird das LDL oxidiert, was zur Bildung von oxidiertem LDL (oxLDL) führt. Dieser Prozess initiiert eine Entzündungsreaktion, die durch die Rekrutierung von Monozyten in das Endothel gefördert wird. Die Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen, welche das oxLDL aufnehmen und sich in Schaumzellen verwandeln. Diese Schaumzellen sind wesentliche Bestandteile der atherosklerotischen Plaques. (1)

Eine der Schlüsselfaktoren für das Fortschreiten der Atherosklerose ist die kontinuierliche Entzündung in der Arterienwand. Diese Entzündung wird durch verschiedene Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) verstärkt. Diese Zytokine fördern die Akkumulation von Lipiden und verstärken die Rekrutierung von Immunzellen, die die Entzündungsreaktion weiter vorantreiben (4). Die entzündeten Plaques entwickeln mit der Zeit eine fibrotische Kappe, die anfänglich stabil ist und die darunterliegende Lipidansammlung vom Blutstrom trennt. Bei chronischer Entzündung jedoch wird diese Kappe durch die Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und anderen proteolytischen Enzymen abgebaut, was zu ihrer Schwächung führt. Eine geschwächte Kappe neigt zur Ruptur, was zur Exposition des Lipidkerns gegenüber dem Blut und zur Bildung von Thromben führt. Diese Thrombosen können das Gefäßlumen verschließen und akute kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle auslösen (1, 5).

Ein weiterer entscheidender Mechanismus in der Pathogenese der Atherosklerose sind genetische Prädispositionen. Eine gut untersuchte genetische Variante betrifft das PCSK9-Gen, das eine zentrale Rolle im LDL-Stoffwechsel spielt. Mutationen, die zu einer verminderten Funktion des PCSK9-Proteins führen, sind mit einer deutlichen Senkung der

LDL-Konzentrationen im Blut assoziiert. Personen mit diesen Mutationen haben ein geringeres Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln (6).

Dies hat dazu geführt, dass PCSK9-Hemmer als eine neue Klasse von Medikamenten zur Senkung des LDL-Cholesterins entwickelt wurden, die heute in der klinischen Praxis zusätzlich oder alternativ zu Statinen eingesetzt werden.

Neben den klassischen Risikofaktoren und genetischen Einflüssen spielt auch das intestinale Mikrobiom eine zunehmend anerkannte Rolle in der Atherosklerose. Ein metabolischer Weg, der in den letzten Jahren intensiv erforscht wurde, betrifft die Umwandlung von Nahrungsbestandteilen wie Cholin und L-Carnitin durch die Darmbakterien in Trimethylamin (TMA), welches in der Leber zu Trimethylamin-N-oxid (TMAO) umgewandelt wird. Erhöhte TMAO-Konzentrationen im Blut wurden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert, da TMAO den Cholesterinstoffwechsel beeinflusst und die Entzündungsprozesse in der Arterienwand verstärkt. Studien haben gezeigt, dass höhere TMAO-Konzentrationen mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkt und Schlaganfall verbunden sind. (7-9)

Ein umfassendes Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose zeigt, dass entzündliche Prozesse sowohl für die Entstehung als auch für die Progression dieser Erkrankung von zentraler Bedeutung sind. Sowohl klassische Entzündungsmarker als auch neu entdeckte Signalwege, wie die von Mikroben beeinflussten Stoffwechselprodukte, tragen zur Schädigung der Arterienwände bei. Diese komplexen Mechanismen bieten vielversprechende Ansätze für zukünftige therapeutische Interventionen, insbesondere im Hinblick auf die Modulation von Entzündungsprozessen und des Mikrobioms. (1)

Die Prävention der Atherosklerose basiert auf der Modifikation von Risikofaktoren wie der Senkung des LDL-Cholesterins, der Kontrolle von Bluthochdruck und Diabetes mellitus sowie der Förderung eines gesunden Lebensstils. Die Fortschritte in der molekularen Forschung haben jedoch gezeigt, dass eine weitergehende Kontrolle der Entzündungsprozesse durch eine gezieltere Behandlung genetischer und metabolischer Störungen das Fortschreiten der Atherosklerose weiter hemmen kann. Die Kombination von klassischer Prävention mit neuen therapeutischen Ansätzen, wie der Modulation des Mikrobioms und der Anwendung von PCSK9-Inhibitoren, könnte in Zukunft die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen weiter senken und die Lebenserwartung von Hochrisikopatient*innen signifikant verbessern. (4)

1.4 Risikofaktoren der Atherosklerose

1.4.1 Etablierte Risikofaktoren der Atherosklerose

Hyperlipidämie: Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose spielt die Dyslipidämie, insbesondere erhöhte LDL-Cholesterinwerte (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C). Oxidiertes LDL dringt in die Intima der Arterien ein, induziert Entzündungsreaktionen und trägt maßgeblich zur Plaquebildung bei. Die Senkung des LDL-C durch Statine hat sich in zahlreichen Studien als wirksame Strategie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erwiesen. (6) (10)

Hypertonie: Bluthochdruck ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Atherosklerose. Durch den erhöhten Druck auf die Arterienwände wird die Endothelfunktion beeinträchtigt, was die Lipidablagerung und Plaquebildung begünstigt. Langfristig kann Hypertonie die Plaquestabilität verringern, was das Risiko für Plaquerupturen und thrombotische Ereignisse erhöht (11) (12).

Diabetes mellitus: Typ-2-Diabetes führt zu einer vermehrten Glykierung von LDL-C, was entzündliche Prozesse fördert und die Atherogenese beschleunigt. Intensive Blutzuckerkontrolle ist daher von entscheidender Bedeutung, um das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen bei diabetischen Patient*innen zu minimieren (13).

Rauchen/Nikotinprodukte: Rauchen ist ein entscheidender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, da es die Funktion der Endothelzellen erheblich beeinträchtigt. Die im Tabakrauch enthaltenen Schadstoffe, wie Nikotin und Kohlenmonoxid, führen zu einer Verringerung der Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), einem wesentlichen Molekül für die Gefäßweitung und -homöostase. Dieser Mechanismus fördert die Entzündungsreaktionen in den Blutgefäßen und beschleunigt die Atherosklerose, was das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle signifikant erhöht. Studien zeigen, dass auch alternative Raucherprodukte wie E-Zigaretten und Wasserpfeifen ähnliche schädliche Auswirkungen auf die Gefäße haben. Durch die Förderung oxidativen Stresses und endothelialer Dysfunktion tragen alle Formen des Rauchens zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei, was die hohe Sterblichkeitsrate durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Raucher*innen erklärt (14). Die schädlichen Effekte des Rauchens auf die Endothelfunktion und die vaskuläre Gesundheit verdeutlichen die Dringlichkeit von Maßnahmen zur Raucherentwöhnung, um kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren (15)

1.4.2 Weniger etablierte Risikofaktoren

Die Rolle von Luftverschmutzung als Risikofaktor für Atherosklerose gewinnt zunehmend an Bedeutung. Chronische Exposition gegenüber Feinstaub und anderen Schadstoffen verschärft endotheliale Dysfunktion und fördert entzündliche Prozesse, die zur Atherogenese beitragen. (16)

Das intestinale Mikrobiom hat sich als bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen herausgestellt, da es den Metabolismus und die Entzündungsprozesse im Körper beeinflusst. Besonders der Metabolit Trimethylamin-N-oxid (TMAO), der von Darmbakterien aus Nahrungsbestandteilen wie Phosphatidylcholin und L-Carnitin produziert wird, spielt hierbei eine zentrale Rolle. TMAO fördert die Atherogenese, indem es die Ablagerung von Cholesterin in den Arterien begünstigt, entzündliche Reaktionen verstärkt und die Endothelfunktion beeinträchtigt, was letztlich zu einer Plaquebildung führt (17, 18). Das Darmmikrobiom beeinflusst den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel und kann durch diätetische Maßnahmen moduliert werden. Ernährungsumstellungen, die den Konsum von tierischen Produkten wie rotem Fleisch reduzieren, könnten die TMAO-Produktion senken und somit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verringern (19).

Psychosoziale Faktoren wie Stress, Depression und soziale Isolation gelten als signifikante Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Faktoren wirken hauptsächlich über entzündliche und sympathoadrenerge Mechanismen. Stress aktiviert das sympathische Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, was zur Freisetzung von Glukokortikoiden und Katecholaminen führt. Dies verstärkt Entzündungsreaktionen und kann endothelialen Schaden verursachen, der zur Entstehung von Atherosklerose beiträgt. Studien zeigen, dass psychosozialer Stress mit einer erhöhten Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α einhergeht, welche die Plaquebildung in den Arterien fördern und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. (20, 21)

Obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die wiederholten Phasen von Sauerstoffmangel (Hypoxämie) während der Schlafapnoe führen zu oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Diese Mechanismen fördern die Entstehung von Bluthochdruck, Atherosklerose und Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern und

ventrikulären Arrhythmien. Langfristig erhöht OSA das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle. Die Behandlung der Schlafapnoe, insbesondere mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP), kann diese Risiken reduzieren und die kardiovaskuläre Gesundheit verbessern. (22) (23).

1.5 Die Rolle des Mikrobioms in der Atheroskleroseentstehung

1.5.1 Das Mikrobiom als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Das intestinale Mikrobiom hat eine zentrale Bedeutung in der Verdauung und Nährstoffaufnahme. Neben diesen Funktionen zeigt sich zunehmend, dass das Mikrobiom entscheidende Einflüsse auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen ausübt, insbesondere durch die Vermittlung komplexer metabolischer und immunologischer Mechanismen. (24)

Die Erkenntnisse der letzten Jahre verdeutlichen, dass das Mikrobiom über die Verdauung hinaus auf die Regulation des Immunsystems und die Stoffwechselprozesse einwirkt, was auch die kardiovaskuläre Gesundheit maßgeblich beeinflusst. Die Zusammensetzung des Mikrobioms kann den menschlichen Stoffwechsel tiefgreifend beeinflussen und ist eng mit der Entstehung metabolischer Störungen verbunden. In einer grundlegenden Studie von Turnbaugh et al. wurde gezeigt, dass keimfreie Mäuse, die mit einem Mikrobiom kolonisiert wurden, das mit Adipositas assoziiert ist, signifikant mehr Körperfett ansammelten als Kontrollmäuse (25). Diese Befunde weisen darauf hin, dass das Mikrobiom die Gewichtszunahme und die Entwicklung von Stoffwechselstörungen wie Insulinresistenz und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung beeinflusst (26).

Dies impliziert, dass das Mikrobiom den Energiehaushalt des Wirts steuern kann, indem es Nahrungsbestandteile effizient verwertet und die Energieausbeute erhöht. Eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung führt zu einer vermehrten Produktion kurzkettiger Fettsäuren, die den Appetit und die Fettakkumulation fördern können. Dies hat umfassende Auswirkungen auf die Entwicklung von Adipositas und die daraus resultierenden kardiovaskulären Komplikationen. Neben den metabolischen Auswirkungen kann das Mikrobiom Entzündungsprozesse regulieren, die eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielen. Chronische, niedriggradige Entzündungen, wie sie häufig bei

metabolischen Störungen auftreten, werden durch eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung verstärkt und erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (9).

1.5.2 Bakterien und Atherom-Plaques

Weitere Hinweise auf die Bedeutung des Mikrobioms in der kardiovaskulären Gesundheit ergaben sich durch den Nachweis von Bakterien-DNA in atherosklerotischen Plaques. Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Bakterienarten möglicherweise Einfluss auf die Plaquestabilität und die Entzündungsaktivität haben. In symptomatischen Patient*innen konnten erhöhte Mengen bakterieller DNA in den Plaques nachgewiesen werden, was auf eine potenzielle Beteiligung pathogener Mikroben an der Atherogenese hinweist. (27)

Diese Daten legen nahe, dass das Mikrobiom das kardiovaskuläre Risiko durch Modulation der intestinalen Permeabilität und Förderung systemischer Entzündungen beeinflussen könnte. Zusätzlich legen epidemiologische Studien nahe, dass bakterielle Infektionen und chronische Entzündungen durch das Mikrobiom zur Destabilisierung von Atherom-Plaques beitragen und somit das Risiko akuter kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall erhöhen. Auch wenn die genauen Mechanismen weiter untersucht werden müssen, verdeutlichen die aktuellen Daten, dass das Mikrobiom eine wesentliche, bisher möglicherweise unterschätzte Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. (9, 28)

1.6 TMAO und kardiovaskuläres Risiko

Ein zentraler Mechanismus, durch den das Mikrobiom die Atherogenese fördert, ist die Produktion von Trimethylamin-N-oxid (TMAO). Darmbakterien wandeln Nahrungsbestandteile wie Cholin und L-Carnitin in Trimethylamin (TMA) um, welches in der Leber durch die Flavin-Monooxygenase 3 (FMO3) zu TMAO oxidiert wird (27).

TMAO ist in den letzten Jahren als Biomarker für das kardiovaskuläre Risiko identifiziert worden, da erhöhte TMAO-Konzentrationen mit einem signifikant erhöhten Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle assoziiert sind (29).

Tierversuche bestätigen die Relevanz dieser Zusammenhänge, indem sie zeigten, dass Mäuse, die mit einer Diät reich an Cholin oder TMAO gefüttert wurden, größere atherosklerotische Plaques entwickelten als Kontrolltiere (24).

TMAO wirkt zudem nachteilig auf den Lipidstoffwechsel, da es den reversen Cholesterintransport hemmt – einen entscheidenden Mechanismus zur Entfernung von überschüssigem Cholesterin aus den Arterienwänden. Diese Studienergebnisse legen nahe, dass TMAO die Pathogenese der Atherosklerose direkt beeinflusst, indem es die Cholesterinablagerung in den Arterien verstärkt und entzündliche Prozesse initiiert. (30) Die Bedeutung von TMAO als Risikomarker wurde in weiteren Studien untermauert, die eine Korrelation hoher TMAO-Konzentrationen mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zeigten. Vermutet wird, dass TMAO auch prothrombotische Effekte aufweist, indem es die Thrombozytenaktivität stimuliert und so das Risiko für thrombotische Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle erhöht. (8, 24)

Ein weiterer Mechanismus, durch den das Mikrobiom das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst, ist die Metabolisierung von L-Carnitin, das vor allem in rotem Fleisch vorkommt. L-Carnitin wird durch bestimmte Darmbakterien zu TMA und anschließend zu TMAO umgewandelt. Eine umfassende Studie an 2.595 Teilnehmer*innen dokumentierte eine dosisabhängige Assoziation zwischen den Serumkonzentrationen von L-Carnitin und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall. Interessanterweise wurde bei keimfreien Mäusen, die über kein Mikrobiom verfügten, kein TMAO gebildet, was die wesentliche Rolle des Mikrobioms in diesem Stoffwechselweg verdeutlicht. Zusätzlich zeigten Mäuse, die mit L-Carnitin supplementiert wurden, eine signifikant erhöhte Plaquebildung in den Arterienwänden verglichen mit Kontrolltieren. Diese Effekte konnten jedoch durch die antibiotische Unterdrückung der mikrobiellen Flora erheblich reduziert werden, was die entscheidende Rolle des Mikrobioms in der Pathogenese der Atherosklerose unterstreicht. (8)

1.6.1 Mechanismen der TMAO-abhängigen Atherosklerose

TMAO wirkt auf verschiedene Mechanismen ein, die die Entwicklung und Progression der Atherosklerose fördern. Es unterstützt die Cholesterinakkumulation in den Arterienwänden, indem es die Expression proatherogener Scavenger-Rezeptoren wie CD36 und SR-A1 in Makrophagen und glatten Muskelzellen erhöht. Dies führt zu einer verstärkten Plaquebildung und einer Zunahme der atherosklerotischen Last.

Darüber hinaus beeinflusst TMAO den Gallensäurestoffwechsel negativ, indem es die Cholesterinausscheidung verringert. In präklinischen Studien wurde dokumentiert, dass

Mäuse, die mit Cholin oder L-Carnitin gefüttert wurden, eine signifikant reduzierte Effizienz des reversen Cholesterintransports aufwiesen. Dies unterstreicht die Rolle von TMAO bei der Einschränkung dieses schützenden Mechanismus gegen Atherosklerose. Eine antibiotische Behandlung, die die mikrobielle Flora unterdrückt, konnte diese Effekte vollständig verhindern, was die zentrale Bedeutung des Darmmikrobioms für diesen Prozess bekräftigt. (8, 24)

1.6.2 Trimethylamin-N-oxid (TMAO) und kardiovaskuläre Pathophysiologie

Die Rolle von Trimethylamin-N-oxid (TMAO) als Risikomarker und potenziell kausaler Faktor bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) ist in den letzten Jahren verstärkt Gegenstand der Forschung geworden. TMAO wird durch das intestinale Mikrobiom aus Trimethylamin (TMA) synthetisiert, das seinerseits aus diätetischen Vorläuferstoffen wie Cholin, L-Carnitin und Phosphatidylcholin entsteht. In der Leber wird TMA durch die enzymatische Aktivität von Flavin-monooxygenase 3 (FMO3) zu TMAO oxidiert. Es gibt umfangreiche Hinweise, dass TMAO proatherogene Eigenschaften besitzt und über verschiedene Mechanismen die Entwicklung und Progression von Atherosklerose fördern kann. (24, 31)

Die mikrobiellen und pathophysiologischen Mechanismen hinter diesen Prozessen sind jedoch komplex und beinhalten eine Vielzahl von Interaktionen zwischen dem Mikrobiom, dem Lipidstoffwechsel und prothrombotischen Effekten. Cholin und Phosphatidylcholin sind essenzielle Bestandteile der menschlichen Ernährung und kommen in verschiedenen Nahrungsmitteln wie Eiern, Fleisch und Fisch vor. Diese Substanzen sind notwendig für die Synthese von Phospholipiden, die die Integrität der Zellmembranen unterstützen und essenziell für die cholinerge Neurotransmission sind. (8)

L-Carnitin, welches in rotem Fleisch reichlich vorhanden ist, spielt eine wichtige Rolle beim Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien und dient ebenfalls als Vorläufer von TMA. Die Zufuhr von Cholin und L-Carnitin korreliert direkt mit den zirkulierenden TMAO-Konzentrationen im Plasma. Studien zeigen, dass diese Korrelation stark durch die mikrobielle Zusammensetzung des Darms beeinflusst wird, was auf eine kritische Interaktion zwischen Ernährung und Darmmikrobiom hinweist. (24, 32, 33)

Die bakterielle Flora des Darms, insbesondere bestimmte bakterielle Taxa wie Firmicutes und Proteobacteria, spielt eine zentrale Rolle bei der Umwandlung von Cholin und L-Carnitin in TMA, das dann in TMAO umgewandelt wird. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Bakterienarten wie *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium sporogenes* und *Escherichia fergusonii* TMA aus Cholin und L-Carnitin generieren können (34). Die Verabreichung von Breitspektrumantibiotika führt zu einer signifikanten Reduktion der TMAO-Konzentrationen im Plasma und verdeutlicht damit die Abhängigkeit des TMAO-Metabolismus von der mikrobiellen Kolonisation (24, 32).

Ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus von TMAO in der Atherogenese ist die Hemmung des reversen Cholesterintransports (RCT). Der RCT ist ein wichtiger Prozess, bei dem überschüssiges Cholesterin aus der arteriellen Wand entfernt und in die Leber transportiert wird, wo es in Gallensäuren umgewandelt und schließlich über den Darm ausgeschieden wird. TMAO fördert die Akkumulation von Cholesterin in Makrophagen und glatten Muskelzellen, indem es die Expression proatherogener Scavenger-Rezeptoren wie CD36 und SR-A1 erhöht, was zur Bildung von Schaumzellen und konsekutiv zur Plaqueentwicklung führt. (1, 8)

Experimentelle Studien an Tieren haben gezeigt, dass eine TMAO-reiche Diät zu einer dosisabhängigen Zunahme der atherosklerotischen Plaques in der Aorta führt, was auf eine direkte Rolle von TMAO in der Plaqueprogression hinweist (24).

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung von TMAO als Modulator des Lipidstoffwechsels und der daraus resultierenden Cholesterinakkumulation, welche die Entstehung atherosklerotischer Läsionen begünstigt. Neben dem Einfluss auf den Cholesterintransport beeinträchtigt TMAO auch den Gallensäurestoffwechsel, der eine zentrale Rolle beim Cholesterinabbau und der Ausscheidung spielt. Gallensäuren sind Cholesterinabbauprodukte, die die Cholesterinausscheidung über den Darm fördern. TMAO reduziert jedoch die Gallensäureproduktion und beeinträchtigt somit die Elimination von Cholesterin. Dies führt zu einer erhöhten Cholesterinakkumulation im Körper und begünstigt die Entwicklung und Progression atherosklerotischer Läsionen. (24, 32)

In präklinischen Studien wurde festgestellt, dass Mäuse, die eine TMAO-reiche Diät erhielten, eine verminderte Expression der intestinalen Cholesterintransporter Npc1L1 und Abcg8 aufwiesen, was die Cholesterinresorption im Darm fördert (24). Dieser Befund unterstreicht die Rolle von TMAO in der Regulation des Gallensäurestoffwechsels und legt

nahe, dass eine erhöhte TMAO-Belastung zu einer Dysregulation des Lipidstoffwechsels führen kann. Ein weiterer relevanter Mechanismus von TMAO ist seine prothrombotische Wirkung, die das Risiko atherothrombotischer Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle erhöht. Studien zeigen, dass TMAO die Thrombozytenaggregation und -aktivität fördert, was auf eine direkte Wirkung von TMAO auf thrombozytäre Signalwege hindeutet. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TMAO die Thrombozytenreaktivität durch Modulation der Kalziumkanäle in den Thrombozytenmembranen verstärkt, was zu einer erhöhten Aggregation und einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse führt. In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass eine TMAO-reiche Diät die Thrombusbildung signifikant beschleunigt, was die potenziell gefährlichen Auswirkungen von TMAO auf das kardiovaskuläre System unterstreicht. (8, 24)

L-Carnitin, ein Nahrungsbestandteil, der in hohem Maße in rotem Fleisch vorkommt, hat ebenfalls eine Bedeutung im Zusammenhang mit TMAO und dem kardiovaskulären Risiko. L-Carnitin wird durch die Darmflora in TMA umgewandelt, das dann in der Leber zu TMAO oxidiert wird. Kohortenstudien zeigen eine dosisabhängige Korrelation zwischen erhöhten L-Carnitin-Konzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen, wobei dieser Zusammenhang besonders stark bei Personen mit hohen TMAO-Konzentrationen ausgeprägt ist. Interessanterweise zeigt diese Assoziation eine deutliche Abhängigkeit vom Mikrobiom, da die L-Carnitin-abhängige TMAO-Bildung durch antibiotische Modulation der Darmflora beeinflusst werden kann. Untersuchungen an keimfreien Mäusen haben gezeigt, dass die TMAO-Bildung bei fehlender bakterieller Kolonisation stark reduziert ist, was die essenzielle Rolle des Mikrobioms bei der Konversion von L-Carnitin zu TMAO bestätigt. (8)

Genetische Faktoren tragen ebenfalls zur Variabilität der TMAO-Konzentrationen und der daraus resultierenden kardiovaskulären Risiken bei. Die Flavin-monooxygenase 3 (FMO3), die für die Oxidation von TMA zu TMAO verantwortlich ist, weist genetische Variabilitäten in ihrer Aktivität auf. Eine hohe FMO3-Expression führt zu erhöhten TMAO-Konzentrationen und korreliert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen. Diese genetischen Unterschiede legen nahe, dass bestimmte Individuen aufgrund genetischer Prädispositionen anfälliger für die proatherogenen Effekte von TMAO sind, was für eine personalisierte Risikobewertung und Prävention relevant sein könnte. (27)

Neben seiner Rolle bei der TMAO-Produktion beeinflusst das intestinale Mikrobiom auch die kardiovaskuläre Gesundheit durch die Regulation entzündlicher Prozesse und die Modulation der intestinalen Permeabilität. Studien deuten darauf hin, dass bestimmte bakterielle Metaboliten systemische Entzündungen fördern, die eine Destabilisierung atherosklerotischer Plaques begünstigen und somit das Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen können. Beispielsweise wurden bakterielle DNA und Endotoxine in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen, was auf eine direkte Beteiligung des Mikrobioms an der Plaqueinstabilität schließen lässt. Ein erhöhtes Aufkommen entzündungsfördernder Bakterien kann die vaskuläre Endothelfunktion beeinträchtigen und proinflammatorische Zytokine freisetzen, die den kardiovaskulären Zustand weiter verschlechtern. (1, 8, 32, 35, 36)

Die pathophysiologischen Mechanismen von TMAO in der Atherogenese umfassen die Förderung der Schaumzellbildung, die Hemmung des reversen Cholesterintransports, die Beeinträchtigung des Gallensäurestoffwechsels und die Förderung thrombotischer Effekte. Diese Mechanismen sind eng mit der Funktion des intestinalen Mikrobioms und genetischen Variabilitäten verknüpft, was auf eine komplexe Interaktion zwischen Ernährung, Mikrobiom und genetischen Faktoren hinweist, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen.

1.7 Biomarker der Atherosklerose

Einige Biomarker ermöglichen eine laborchemische Abbildung der vaskulären Inflammation und geben wertvolle Hinweise auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. Zu den etablierten Biomarkern zählen das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle wie VCAM-1 und ICAM-1 sowie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. (5, 32)

Mit dem hochsensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) steht ein Biomarker zur Verfügung, der bereits in niedrigen Konzentrationen aussagekräftige Informationen über das vaskuläre Risiko liefert (28).

Das hsCRP zeigt eine lineare Korrelation mit dem vaskulären Risiko über einen weiten Bereich. Konzentrationen unter 1 mg/L deuten auf eine geringe systemische Inflammation hin, während jene zwischen 1 und 3 mg/L ein moderates Risiko anzeigen. Konzentrationen

über 3 mg/L sprechen für ein erhöhtes vaskuläres Risiko. Wenn die hsCRP-Konzentrationen über 10 mg/L liegen, ist in der Regel von einem infektiösen oder akuten inflammatorischen Prozess auszugehen. Im Vergleich zum klassischen CRP integriert hsCRP Signale aus verschiedenen Entzündungskaskaden, bleibt weitgehend stabil ohne nennenswerte tageszeitliche Schwankungen und wird nur geringfügig durch Ernährungsfaktoren beeinflusst, was seine Bedeutung als zuverlässigen Biomarker unterstreicht. (37)

Ein weiterer Mechanismus, der die Entzündungsreaktion bei Atherosklerose beeinflusst, ist das NLRP3-Inflammasom. Dieser multimerische, intrazelluläre Enzymkomplex ist in der Lage, molekulare Gefahrensignale wie Cholesterinkristalle zu erkennen und daraufhin die Enzymaktivität von Caspase-1 zu aktivieren. Caspase-1 katalysiert die Umwandlung von pro-Interleukin-1-beta und pro-Interleukin-18 in deren aktive Formen, die dann die Produktion von IL-6 fördern, einem wesentlichen Mediator der Akutphase-Reaktion. (28, 38)

IL-6 wiederum führt zur Produktion von CRP, Fibrinogen und weiteren Proteinen, die eine Rolle in der Pathogenese der Atherothrombose spielen. Zu den Faktoren, die das NLRP3-Inflammasom und damit die atherosklerotische Inflammation fördern, zählen klassische Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, ein hoher Anteil viszeralen Fetts und Rauchen, aber auch Infektionen und parodontale Erkrankungen (37, 38). Die Freisetzung von Zytokinen wie IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) verstärkt die Entzündungsreaktion in den Gefäßwänden, was die Bildung atherosklerotischer Läsionen und die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördert (28).

Studien mit entzündungshemmenden Präparaten zeigen deutlich, dass die Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose spielt. Canakinumab, ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch IL-1 β neutralisiert, konnte in Phase-II-Studien eine dosisabhängige Reduktion der Konzentrationen von CRP, Fibrinogen und IL-6 erreichen (39).

Die CANTOS-Studie umfasste über 10.000 Patient*innen, die mindestens 30 Tage nach einem Myokardinfarkt kardiovaskulär stabil waren und ein hsCRP von über 2,0 mg/L aufwiesen. Diese Patient*innen erhielten zusätzlich zur Standardtherapie Canakinumab, wobei als primäre Endpunkte das erneute Auftreten von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Todesfällen festgelegt wurden. Bei Patient*innen, die eine Reduktion des hsCRP über dem Median erreichten, konnte eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität sowie der

Gesamtmortalität um mehr als 30 % beobachtet werden. Als unerwünschter Nebeneffekt wurde ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich schwerer Verläufe festgestellt, das jedoch durch eine Reduktion der Gesamtmortalität und der Inzidenz maligner Erkrankungen ausgeglichen wurde. (39)

Zusätzlich wurde im Rahmen der COLCOT-Studie (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) die Wirkung von Colchicin untersucht, einem Medikament, das aufgrund seiner entzündungshemmenden Eigenschaften zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit eingesetzt wurde. In dieser Studie, die 4.745 Patient*innen umfasste, die innerhalb der letzten 30 Tage einen Myokardinfarkt erlitten hatten, erhielten die Teilnehmer*innen entweder 0,5 mg Colchicin täglich oder ein Placebo. Die Ergebnisse zeigten, dass Colchicin das Risiko für erneute ischämische kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senken konnte. Allerdings trat in der Colchicin-Gruppe eine leicht erhöhte Pneumonie-Inzidenz auf (40). Ähnliche positive Ergebnisse wurden in der LoDoCo2-Studie berichtet, bei der Colchicin bei Patient*innen in einer stabilen Phase der koronaren Herzkrankheit eingesetzt wurde.

Die Daten aus diesen Studien betonen die Rolle entzündlicher Prozesse bei kardiovaskulären Erkrankungen und bestätigen die Wirksamkeit entzündungshemmender Therapieansätze (41).

Während die Rolle von Triglyzeriden und Cholesterin bei der Pathogenese der Atherosklerose und koronaren Herzerkrankungen gut belegt ist, bleibt die Bedeutung von Phospholipiden weniger klar. (1)

Darüber hinaus wird die Hypothese, dass Infektionen eine Rolle bei der Atherosklerose-Entwicklung spielen könnten, in der wissenschaftlichen Gemeinschaft kontrovers diskutiert. Eine Studie legt jedoch nahe, dass bestimmte Infektionserreger wie das Cytomegalievirus (CMV), *Helicobacter pylori* und *Chlamydia pneumoniae* mit der Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen assoziiert sein könnten. Diese Zusammenhänge bedürfen jedoch weiterer Untersuchung, um die Mechanismen besser zu verstehen, durch die pathogene Mikroorganismen die vaskuläre Entzündungsreaktion beeinflussen könnten. (42).

1.8 TMAO als kardiovaskulärer Biomarker

Trimethylamin-N-oxid (TMAO) gilt als relevanter Biomarker in der klinischen Diagnostik, insbesondere im Hinblick auf seine Assoziation mit kardiovaskulären und anderen systemischen Erkrankungen. Mehrere Studien belegen, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen signifikant mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse korrelieren, darunter Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität. (8, 33)

1.8.1 Forschungsstand zur Bedeutung von TMAO für das kardiovaskuläre Risiko

TMAO wird zunehmend als wertvoller Biomarker im kardiovaskulären Bereich anerkannt. Neben der signifikanten Korrelation zwischen erhöhten TMAO-Konzentrationen und dem Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wird TMAO mittlerweile als Marker für vaskuläre Gesundheit und die funktionelle Integrität von Lipidtransportmechanismen untersucht, da es mit der Modulation des Cholesterinmetabolismus in Verbindung steht. Beispielsweise beeinflusst TMAO den reversen Cholesterintransport, was zur Anreicherung von Cholesterin in Gefäßwänden führt und die Bildung atherosklerotischer Plaques fördert. (8, 33).

In jüngeren Arbeiten wird die Rolle von TMAO im Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen weiter untersucht, da TMAO als Aktivator des NLRP3-Inflammasoms und somit als Auslöser proinflammatorischer Signalwege wie TNF- α und IL-6 gilt, die zur Plaque-Instabilität beitragen (43).

Die Studie von Heianza et al. (2017) analysierte die Rolle von Trimethylamin-N-oxid (TMAO) als Biomarker zur Vorhersage kardiometabolischer Risiken und Mortalität in einer großen, prospektiven Kohorte. Die Studie umfasste eine heterogene Population mit unterschiedlichen kardiometabolischen Profilen und verfolgte deren Gesundheitsstatus über mehrere Jahre, um den Zusammenhang zwischen TMAO-Konzentrationen und langfristigen Gesundheitsergebnissen zu evaluieren. Die TMAO-Konzentrationen wurden initial im Plasma der Teilnehmer gemessen und in Bezug auf das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse sowie die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität über den Beobachtungszeitraum hinweg bewertet. Die primären Endpunkte der

Untersuchung waren das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und die kardiovaskuläre sowie Gesamtmortalität. Die Ergebnisse zeigten, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen signifikant mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert waren. Selbst nach Adjustierung der etablierten Risikofaktoren wie Blutzuckerspiegel, Body-Mass-Index und Cholesterinkonzentrationen behielten die TMAO-Konzentrationen ihre prognostische Aussagekraft und erwiesen sich als unabhängiger Prädiktor für die untersuchten Endpunkte. Die Studie identifizierte zudem eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Teilnehmer mit höheren TMAO-Konzentrationen zeigten proportional erhöhte Mortalitätsrisiken. Diese Daten unterstreichen die Relevanz von TMAO als Marker, der über traditionelle Risikofaktoren hinaus wertvolle Informationen zur kardiovaskulären und metabolischen Gesundheit liefern könnte. In ihrer Methodik und durch den großen Umfang der Kohorte (19 256 Individuen aus 19 prospektiven Studien) liefert die Untersuchung von Heianza et al. (2017) robuste Evidenz für die Rolle von TMAO als klinisch bedeutsamen Biomarker zur Prognose kardiovaskulärer Risiken. (44)

1.8.2 Einflussfaktoren und Variabilität der TMAO-Konzentrationen

Ein wesentlicher Aspekt der Eignung von TMAO als Biomarker ist die interindividuelle Variabilität der TMAO-Konzentration im Plasma. Diese Unterschiede resultieren aus genetischen und umweltbedingten Faktoren wie Ernährung, Nierenfunktion und Zusammensetzung des Mikrobioms (45). Darmbakterien sind maßgeblich an der Umwandlung von L-Carnitin und Phosphatidylcholin in Trimethylamin (TMA) beteiligt, und somit sind hohe TMAO-Konzentrationen ebenfalls Indikatoren für die bakterielle Zusammensetzung und Funktionalität des Mikrobioms (8). Genetische Unterschiede im FMO3-Enzym, das für die Umwandlung von TMA zu TMAO verantwortlich ist, tragen zur Variabilität der TMAO-Konzentrationen zwischen Individuen bei. Östrogen verstärkt die Aktivität von FMO3, was bei Frauen oft zu höheren TMAO-Konzentrationen führt, während Testosteron die FMO3-Aktivität hemmt (46). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede haben klinische Implikationen, da TMAO als Biomarker im Kontext von Geschlecht und genetischen Prädispositionen betrachtet werden sollte. Darüber hinaus spielt die Nierenfunktion eine zentrale Rolle bei der Regulation der TMAO-Konzentrationen, da TMAO primär über die Nieren ausgeschieden wird.

Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie etwa bei chronischer Niereninsuffizienz, zeigen oft stark erhöhte TMAO-Konzentrationen, da die renale Clearance vermindert ist (45). Dieser Zusammenhang ist bei der Interpretation der TMAO-Konzentrationen klinisch bedeutsam, da hohe TMAO-Konzentrationen in bestimmten Fällen auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hinweisen und nicht zwingend ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigen.

Die Ernährung hat einen bedeutenden Einfluss auf die TMAO-Produktion und wird als wichtiger Faktor bei der Risikoeinschätzung betrachtet. Ernährungsweisen mit hohem Anteil an L-Carnitin und Cholin, die vor allem in tierischen Produkten wie rotem Fleisch und Eiern vorkommen, sind mit erhöhten TMAO-Konzentrationen verbunden (8). In einer Untersuchung von Rohrmann et al. (2016) wurde außerdem gezeigt, dass fischreiche Diäten ebenfalls zu einer Erhöhung der TMAO-Konzentrationen führen (47).

1.8.3 TMAO als Biomarker für andere Erkrankungen

Neben der Anwendung im kardiovaskulären Bereich könnte TMAO als Biomarker für Stoffwechsel- und neurodegenerative Erkrankungen von Bedeutung sein. Studien deuten darauf hin, dass TMAO systemische Entzündungen und eine gestörte Endothelfunktion fördert, was bei Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes und Adipositas von Relevanz ist (43). TMAO wird zunehmend als wichtiger Faktor bei neurologischen Erkrankungen betrachtet, insbesondere im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit. Xu und Wang (2016) untersuchten die Wechselwirkungen zwischen Gehirn, Darm und Mikrobiom im Kontext neurodegenerativer Prozesse und beschrieben TMAO als eine Verbindung, die über das Darmmikrobiom entzündliche Mechanismen im zentralen Nervensystem beeinflussen kann. In ihrer Arbeit zeigten sie, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit einer verstärkten Aggregation des Amyloid-beta-Peptids assoziiert sind, einem zentralen pathologischen Merkmal der Alzheimer-Krankheit. Diese Aggregation begünstigt die Plaquebildung im Gehirn, die für die neuronale Degeneration charakteristisch ist. (48)

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass TMAO über die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms entzündliche Signalwege im Gehirn beeinflusst und zur Ausschüttung von Zytokinen wie IL-1 β und IL-6 führt. Dadurch könnten neuroinflammatorische Prozesse verstärkt werden. Zusätzlich zeigte sich in einigen Versuchen an Endothelzellen der

Karotisarterie (CAEC), dass TMAO durch die Aktivierung und Bildung proinflammatorischer Zytokine auch die Zellpermeabilität signifikant erhöht. Diese Entzündungsmechanismen stehen im Verdacht, die neuronale Degeneration bei Alzheimer-Patient*innen zu fördern und könnten auf eine systemische Verbindung zwischen Darm- und Gehirnprozessen hinweisen. (43, 48)

2 Material und Methoden

2.1 Datenquelle und Studienpopulation

In der randomisierten, kontrollierten Studie wurden 90 Patient*innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und schwerer Parodontitis untersucht. Die Patient*innen wurden randomisiert in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe PT1: erhielt eine nicht-chirurgische Parodontaltherapie in Kombination mit systemischen Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure und Metronidazol),

Gruppe PT2: erhielt die nicht-chirurgische Parodontaltherapie ohne Antibiotika,

Kontrollgruppe (CG): erhielt keine spezifische Parodontalbehandlung, sondern lediglich Anweisungen zur Zahnreinigung.

Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss einer parodontalen Behandlung auf die vaskuläre Entzündung bei Patient*innen mit fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) zu evaluieren.

Die Analyse basiert auf den Daten der Studie von Seinost et al. (49), die den Effekt einer parodontalen Therapie auf vaskuläre Entzündungsmarker bei PAVK-Patient*innen untersuchte.

2.2 Studiendesign und Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Reduktion der vaskulären Entzündung, gemessen durch das ¹⁸F-FDG-PET/CT-Verfahren an der Aorta und anderen großen Arterien. Sekundäre Endpunkte umfassten parodontale Parameter wie den Parodontalen Entzündungsindex

(PISA), vaskuläre Biomarker und das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

Die statistische Analyse konzentrierte sich auf die prozentuale Änderung des Target-to-Background-Ratios (TBR) zwischen der Baseline (BL) und der Nachuntersuchung (FU).

2.3 Literaturrecherche

Eine umfassende Literaturrecherche wurde durchgeführt, um relevante Studien zu den Hintergründen und der Bedeutung von TMAO als Biomarker sowie den Einfluss einer parodontalen Behandlung auf vaskuläre Entzündungen zu identifizieren. Die Recherche erfolgte über PubMed.

2.4 Datenaufbereitung und Analysen

Die Daten aus der Studie wurden extrahiert und in SPSS (Version 28) importiert. Es wurden spezifische Variablen wie die Entzündungsmarker vor und nach der parodontalen Behandlung sowie die klinischen Parameter der Patient*innen ausgewählt. Die Veränderung der Entzündungsmarker wurde anhand der Differenzwerte (Delta-Werte) zwischen den Messungen vor und nach der Intervention erfasst. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS durchgeführt und umfassten die folgenden Methoden:

Kruskal-Wallis-Test: Dieser Test wurde eingesetzt, um Unterschiede in den Delta-Werten der Entzündungsmarker zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (PT1, PT2, CG) zu analysieren, da die Daten nicht normalverteilt waren und mehrere unabhängige Gruppen verglichen wurden.

Asymptotische Signifikanz: 0,048.

Paarweise Vergleiche: Zur weiteren Untersuchung der signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen wurden paarweise Vergleiche durchgeführt:

Die Signifikanzwerte wurden mit der Bonferroni-Korrektur für multiple Tests angepasst.

Korrelationen: Pearson-Korrelationsanalysen wurden verwendet, um die Beziehung zwischen den Delta-Werten der Entzündungsmarker und weiteren klinischen Parametern zu untersuchen.

Mann-Whitney-U-Test: Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um Unterschiede in den Delta-Werten der Entzündungsmarker bei Patient*innen mit und ohne parodontaler Behandlung zu analysieren.

Deskriptive Statistik

Für die Delta-Werte der Entzündungsmarker wurden deskriptive Statistiken, einschließlich Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum, berechnet. Diese Statistiken dienten zur Beschreibung der Verteilung und zentralen Tendenz der Delta-Werte in den Behandlungsgruppen.

Diagrammerstellung

Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurden mit SPSS Streudiagramme und Boxplots erstellt.

2.5 Studie

Die Daten stammen aus der Studie „Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial“ von Seinost et al. (49). In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 90 Patient*innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und schwerer Parodontalerkrankung eingeschlossen.

Dreißig Patient*innen erhielten eine nicht-chirurgische Parodontaltherapie in Kombination mit systemischen Antibiotika (Gruppe PT1), weitere 30 Patient*innen die gleiche Therapie ohne Antibiotika (Gruppe PT2). Die verbleibenden 30 Patient*innen erhielten keine parodontale Behandlung und dienten als Kontrollgruppe (CG).

Neunzig Patient*innen erfüllten die zahnmedizinischen Einschlusskriterien und wurden zufällig den Gruppen PT1, PT2 und der Kontrollgruppe zugeordnet.

Alle randomisierten Patient*innen litten an Claudicatio intermittens (Rutherford-Klassifikation 2–3). Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, abgesehen von einem Fall akuter Pankreatitis in der PT1-Gruppe.

Das primäre Ziel bestand in der Reduktion der vaskulären Entzündung, gemessen drei Monate nach der Parodontaltherapie mittels 18F-FDG-PET/CT-Daten. Sekundäre Endpunkte umfassten die Änderung der entzündeten parodontalen Oberflächenfläche

(PISA), parodontale Parameter, Veränderungen vaskulärer Biomarker und das Auftreten unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

Rudd et al. (2010) konnten zeigen, dass die 18F-FDG-PET-Bildgebung zur Beurteilung atherosklerotischer Plaque-Entzündungen eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist (ICC-Werte: 0,93–0,98). Statistische Analysen zeigen, dass bei Verwendung dieser Technik in Studien weniger Probanden erforderlich sind als bei anderen bildgebenden Verfahren (50). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde die Hypothese formuliert, dass eine Parodontalbehandlung zu einer signifikanten Reduktion der vaskulären Entzündung führen könnte. Diese Reduktion wurde durch die Messung der 18F-FDG-Aufnahme in den Gefäßwänden von PAVK-Patient*innen mittels Ganzkörper-PET/CT evaluiert.

Es wurde zusätzlich geprüft, ob Unterschiede zwischen Patient*innen, die systemische Antibiotika erhielten, und jenen ohne Antibiotikatherapie bestanden.

Die Studie untersuchte die Auswirkungen nicht-chirurgischer Parodontalbehandlungen mit und ohne Antibiotikatherapie. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Sitzung mit supragingivalem Scaling, Politur und Plaquekontrollinstruktionen. Die Behandlungen wurden von erfahrenen Parodontologen durchgeführt, die nicht an der Analyse der PET/CT-Endpunkte beteiligt waren. Innerhalb einer Woche erfolgte eine vollständige Munddesinfektion.

In der Gruppe PT1 wurden während der ersten Sitzung tägliche Chlorhexidin-Spülungen und eine systemische Antibiotikatherapie (500 mg Amoxicillin/125 mg Clavulansäure sowie 500 mg Metronidazol, dreimal täglich über sieben Tage) eingeleitet. Die Mundhygiene der Patient*innen wurde bis zur Nachuntersuchung kontinuierlich kontrolliert und verbessert. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Anleitungen zur Zahnreinigung und eine Nachuntersuchung drei Monate später.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem 95 % Konfidenzintervall. Die Analyse folgte dem Intention-to-Treat-Prinzip. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung des Target-to-Background Ratios (TBR) zwischen Baseline und Follow-up, ermittelt durch PET/CT-Scans.

Da es sich bei TBR um Verhältniszahlen handelt, wurden geometrische Mittelwerte und Konfidenzintervalle berechnet. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde auf

logarithmischen Werten angewendet, um die TBR-Veränderungen zu analysieren; bei nicht-normalverteilten Daten wurden Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Sekundäre Endpunkte wurden nach demselben Verfahren analysiert. Zur Kontrolle multipler Tests wurde die False Discovery Rate (FDR) mit einem Grenzwert von $<0,05$ als signifikant betrachtet.

2.6.1 Auswirkungen auf die vaskuläre Entzündung

Die Studie untersuchte die Veränderungen der vaskulären Entzündung anhand des TBR in verschiedenen arteriellen Segmenten. Die Ausgangswerte der FDG-Aktivität waren in der Aorta höher als in den Karotis- und peripheren Arterien. Das primäre Ziel, eine Reduktion der vaskulären Entzündung in der Aorta zu erreichen, wurde in keiner der Gruppen nach der Parodontalbehandlung erreicht.

Es traten keine signifikanten Unterschiede in den TBR-Änderungen in den arteriellen Segmenten (Aorta, Karotis, periphere Arterien) zwischen den Gruppen auf. Insgesamt zeigte die Studie, dass die Parodontalbehandlung keine signifikanten Auswirkungen auf die vaskuläre Entzündung in den untersuchten Gefäßsegmenten hatte.

3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Statistiken

Der Mittelwert der TMAO-Konzentrationen betrug 5,133 $\mu\text{mol/L}$. Die Standardabweichung wurde mit 5,7843 $\mu\text{mol/L}$ berechnet. Die niedrigste gemessene TMAO-Konzentration lag bei 0,79 $\mu\text{mol/L}$, während die höchste 36,20 $\mu\text{mol/L}$ betrug

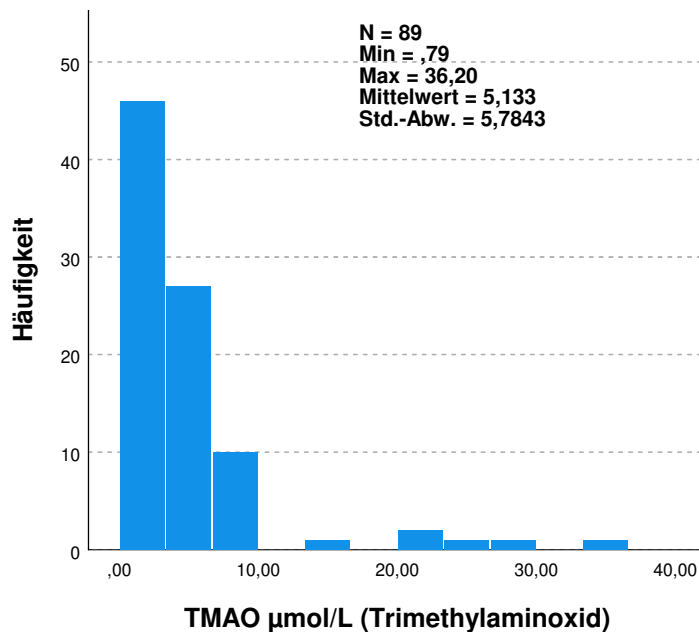


Abb. 1: Verteilung der TMAO-Konzentrationen ($\mu\text{mol/L}$) in der Studienpopulation

Beschreibung: Balkendiagramm zeigt die Häufigkeit und Verteilung der TMAO-Konzentrationen in $\mu\text{mol/L}$ mit Werten zwischen Minimum (0,79 $\mu\text{mol/L}$) und Maximum (36,20 $\mu\text{mol/L}$), Mittelwert = 5,133 $\mu\text{mol/L}$ und Standardabweichung = 5,7843 $\mu\text{mol/L}$.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde durchgeführt, um Unterschiede in der Verteilung von TMAO_diff (Differenz zwischen TMAO und TMAO_FU) über die drei Gruppen (PT1, PT2 und CDC) zu untersuchen. Die Teststatistik betrug 6,036 mit 2 Freiheitsgraden und einer asymptotischen Signifikanz von 0,049. Dies deutet darauf hin, dass signifikante Unterschiede in der Verteilung von TMAO_diff zwischen den Gruppen bestehen.

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standard fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
CDC-PT2	3,298	6,600	,500	,617	1,000
CDC-PT1	15,172	6,482	2,341	,019	,058
PT2-PT1	11,874	6,600	1,799	,072	,216

Tabelle 1: Paarweiser Vergleich der TMAO-Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen CDC (CG:Kontrollgruppe), PT1 und PT2

Beschreibung: Tabelle zeigt die Teststatistik, Standardfehler, Standardteststatistik sowie die Signifikanzwerte (Sig. und Anp. Sig.) für die paarweisen Vergleiche der TMAO-Differenzen zwischen den Gruppen CDC-PT2, CDC-PT1 und PT2-PT1. Signifikante Unterschiede werden zwischen CDC und PT1 (Sig. = ,019; Anp. Sig. = ,058) angezeigt, während die anderen Vergleiche nicht signifikant sind.

Bei den paarweisen Vergleichen der Gruppen wurden folgende Ergebnisse erzielt: Vergleich CDC-PT2: Die Teststatistik betrug 3,298 und ein nicht signifikanter p-Wert von 0,617. Im Vergleich CDC-PT1 betrug die Teststatistik 15,172 und der p-Wert lag bei 0,019, was als signifikant bewertet wurde. Die Korrelation der beiden Behandlungsarme PT2-PT1 ergab einen eine Teststatistik von 6,482 und der p-Wert lag bei 0,058, was als nicht signifikant bewertet wurde. Somit wurde festgestellt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen CDC und PT1 signifikant ist, während die Unterschiede zwischen CDC und PT2 sowie PT2 und PT1 nicht signifikant sind.

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Standard fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
CDC-PT2	3,298	6,600	,500	,617	1,000
CDC-PT1	15,172	6,482	2,341	,019	,058
PT2-PT1	11,874	6,600	1,799	,072	,216

Tabelle 2: Paarweiser Vergleich der TMAO-Differenzen (TMAO_diff) zwischen den Behandlungsgruppen; (CDC=CG:Kontrollgruppe)

Beschreibung: Tabelle zeigt paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen CDC-PT2, CDC-PT1 und PT2-PT1 mit einer Bonferroni-Korrektur. Signifikante Unterschiede werden zwischen CDC und PT1 ($p = 0,019$) angezeigt, jedoch keine Signifikanz in den anderen Vergleichen.

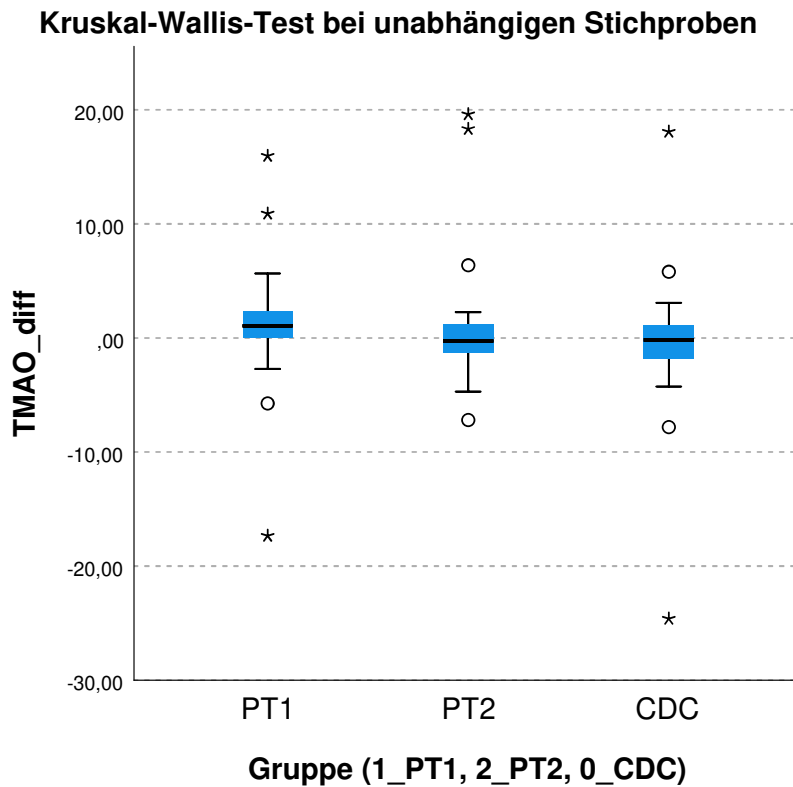


Abb. 2: TMAO-Differenzen in den Gruppen PT1, PT2 und CDC (Kruskal-Wallis-Test); (CDC=CG:Kontrollgruppe)

Beschreibung: Boxplot zeigt die Verteilung der TMAO-Differenzen (TMAO_diff) für die Gruppen PT1, PT2 und CDC mit Median und Interquartilsabstand. Ausreißer sind als Punkte markiert.

Eine signifikante positive Korrelation (Pearson Korrelation) wurde zwischen TMAO und IL-6 festgestellt, mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,346 und einem p-Wert von 0,001. Auch die Beziehung zwischen TMAO und NT pro BNP zeigte eine signifikante positive Korrelation, wobei der Korrelationskoeffizient 0,331 betrug und der p-Wert bei 0,002 lag. Weiterhin wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen TMAO und Kreatinin ermittelt, mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,253 und einem p-Wert von 0,017. Bei der Untersuchung der Korrelationen von TMAO mit weiteren Variablen wie CRP, Hämoglobin, Alter, BMI und Bauchumfang wurden keine signifikanten Beziehungen festgestellt.

		TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	NT pro BNP
TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	Pearson-Korrelation	1	,331**
	Sig. (2-seitig)		,002
	N	89	86
NT pro BNP	Pearson-Korrelation	,331**	1
	Sig. (2-seitig)	,002	
	N	86	86

Tabelle 3: Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und NT pro BNP-Wert

Beschreibung: Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen TMAO und NT pro BNP, Korrelationskoeffizient = 0,331 und p-Wert = 0,002.

		TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	IL-6
TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	Pearson-Korrelation	1	,346**
	Sig. (2-seitig)		,001
	N	89	89
IL-6	Pearson-Korrelation	,346**	1
	Sig. (2-seitig)	,001	
	N	89	89

Tabelle 4: Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und IL-6-Wert

Beschreibung: Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen TMAO und IL-6 mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,346 und einem p-Wert von 0,001.

		TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	Kreatinin
TMAO $\mu\text{mol/L}$ (Trimethylaminoxid)	Pearson-Korrelation	1	,253*
	Sig. (2-seitig)		,017
	N	89	89
Kreatinin	Pearson-Korrelation	,253*	1
	Sig. (2-seitig)	,017	
	N	89	89

Tabelle 5: Korrelation zwischen TMAO-Konzentration und Kreatinin-Wert

Beschreibung: Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen TMAO und Kreatinin mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,253 und einem p-Wert von 0,017.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um Unterschiede in der Verteilung der TMAO-Konzentrationen (in $\mu\text{mol/L}$) zwischen den Gruppen, die Statine einnehmen, und den Gruppen, die keine Statine einnehmen, zu untersuchen. Die asymptotische Signifikanz wurde mit 0,724 ermittelt.

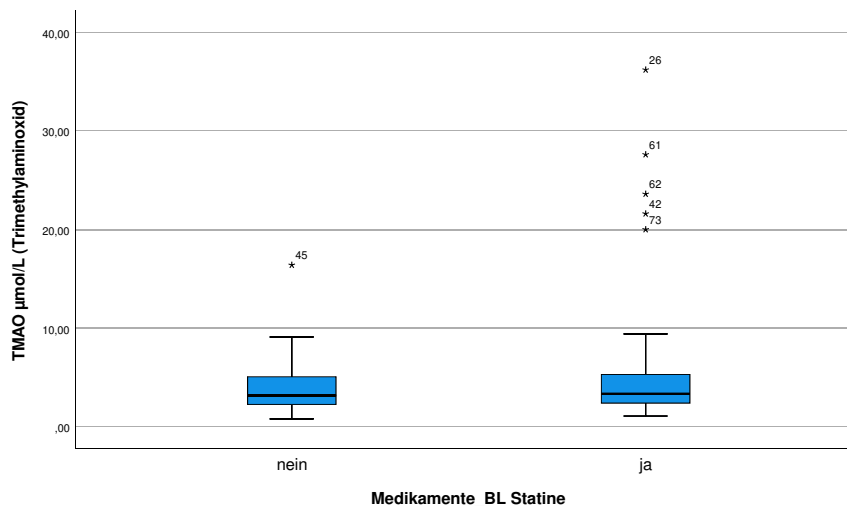


Abb. 3: Vergleich der TMAO-Konzentrationen zwischen Gruppen mit und ohne Statineinnahme

Beschreibung: Boxplot-Diagramm der TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen mit und ohne Statineinnahme, wobei der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,724$) zeigt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Nullhypothese beibehalten, welche besagt, dass es keine signifikanten Unterschiede in den TMAO-Konzentrationen zwischen den beiden Gruppen gibt. Dies deutet darauf hin, dass die Einnahme von Statinen keinen signifikanten Einfluss auf die TMAO-Konzentrationen hat.

Die Verteilung der TMAO-Konzentrationen zeigt eine hohe Streuung, die durch einige extrem hohe Konzentrationen gekennzeichnet ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass signifikante Unterschiede in der TMAO-Differenz zwischen bestimmten Gruppen festgestellt wurden. Hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede in den TMAO-Konzentrationen in Bezug auf die Einnahme von Statinen oder RAAS-Inhibitoren nachgewiesen werden. Die signifikanten Korrelationen von TMAO mit IL-6, NT pro BNP und Kreatinin deuten auf relevante Zusammenhänge hin.

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Trimethylamin-N-oxid (TMAO) ist ein Stoffwechselprodukt, das durch die bakterielle Zersetzung von Nahrungsbestandteilen wie Phosphatidylcholin und L-Carnitin im Darm entsteht. Es wurde in den letzten Jahren zunehmend als potenzieller Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) und chronische Nierenerkrankungen (CKD) identifiziert. (24, 33)

In der vorliegenden Studie wurden die TMAO-Konzentrationen in einer Population von Patient*innen gemessen, die sich einer parodontalen Therapie unterzogen haben. Die Analyse konzentrierte sich auf die Korrelation von TMAO mit laborchemischen Parametern wie Interleukin-6 (IL-6), NT-proBNP (N-terminales pro-B-Typ-Natriuretisches Peptid) und Kreatinin. Zudem wurde der Einfluss einer parodontalen Therapie, insbesondere in Kombination mit Antibiotika, auf die TMAO-Konzentrationen untersucht. Die beobachteten TMAO-Konzentrationen zeigten eine beträchtliche Variabilität, mit einem Durchschnittswert von 5,133 $\mu\text{mol/L}$ und einer Standardabweichung von 5,7843 $\mu\text{mol/L}$. Die Konzentrationen schwankten zwischen 0,79 $\mu\text{mol/L}$ und 36,20 $\mu\text{mol/L}$. Die Ergebnisse der TMAO-Konzentrationen stimmen mit früheren Studien überein, die ebenfalls eine breite Streuung von TMAO-Konzentrationen in verschiedenen Populationen berichtet haben. Die hohe Variabilität der TMAO-Konzentrationen innerhalb der untersuchten Population spiegelt die Komplexität und Vielschichtigkeit der biologischen Prozesse wider, die die TMAO-Konzentration beeinflussen (32). Beispielsweise zeigten Li et al., dass die TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen mit akuten Koronarsyndromen stark variieren können, was die Heterogenität der Patientenpopulationen in Bezug auf metabolische Profile und mikrobielle Flora widerspiegelt (51). Die Ernährung spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von TMAO, da bestimmte Nahrungsmittel wie Phosphatidylcholin und L-Carnitin die Bildung von TMAO im Darm fördern, das anschließend in der Leber zu TMAO oxidiert wird.

Eine kohortenbasierte Untersuchung von Tang et al. (2013) zeigte, dass Menschen, die eine fleischreiche Ernährung bevorzugen, signifikant höhere TMAO-Konzentrationen aufweisen als Menschen, die sich überwiegend pflanzlich ernähren (24, 33). Der Einfluss der Ernährung auf die TMAO-Konzentrationen wurde auch in einer weiteren Studie

bestätigt, die eine Assoziation zwischen dem Verzehr tierischer Produkte und erhöhten TMAO-Konzentrationen nachweisen konnte (33).

Neben der Ernährung spielt die Zusammensetzung des individuellen Mikrobioms eine entscheidende Rolle bei der Produktion von TMAO. Bestimmte Darmbakterien, insbesondere die Gattungen *Firmicutes* und *Bacteroidetes*, sind maßgeblich an der Umwandlung von Phosphatidylcholin und L-Carnitin in TMA beteiligt. Allerdings variiert die Aktivität dieser Bakterien zwischen verschiedenen Individuen stark, was sowohl durch genetische als auch durch umweltbedingte Faktoren beeinflusst wird. (8)

Die Gruppe PT1 erhielt neben einer parodontalen Therapie zusätzlich eine systemische Antibiotikatherapie, während die Gruppe PT2 keine zusätzlichen Antibiotika erhielten. Die CDC-Gruppe erhielt keine parodontale Behandlung.

Die Analyse der Daten der Studie von Seinost et al. zeigen, dass die TMAO-Konzentrationen in der Gruppe PT1 (Parodontaltherapie mit Antibiotika) signifikant niedriger waren als in der Kontrollgruppe, was durch den Einfluss der Antibiotika auf das orale Mikrobiom erklärt werden könnte (49). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine durch Antibiotika verursachte Reduktion dieser Bakterien die TMAO-Produktion signifikant verringern kann (24, 32, 33).

In der PT1-Gruppe, die eine nicht-chirurgische Parodontaltherapie mit Antibiotika erhielt, wurden im Verlauf eine signifikant stärkere TMAO-Konzentrationsabnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe (CG) gemessen. Dies lässt sich durch die Wirkung der Antibiotika erklären, die das orale Mikrobiom beeinflussen und somit die Produktion von TMA, dem Vorläufer von TMAO, reduzieren können. Antibiotika wie Amoxicillin und Metronidazol, die in der PT1-Gruppe verwendet wurden, haben nachweislich eine starke Wirkung gegen gramnegative anaerobe Bakterien, die sowohl in der Mundhöhle als auch im Darm vorkommen (52). Diese Bakterien sind entscheidend für die Umwandlung von Nahrungsbestandteilen wie Cholin und Carnitin in TMA, das anschließend in der Leber zu TMAO oxidiert wird (8). Durch die Reduktion dieser Bakterienpopulationen könnte die PT1-Gruppe eine verminderte TMAO-Produktion aufweisen, was die signifikant niedrigeren TMAO-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe erklären könnte. Im Gegensatz dazu erhielt die PT2-Gruppe die gleiche nicht-chirurgische Therapie, jedoch ohne den Einsatz von Antibiotika. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede in den TMAO-Konzentrationsunterschieden im Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Obwohl die mechanische Parodontaltherapie in der PT2-Gruppe

möglicherweise die bakterielle Belastung in der Mundhöhle verringert hat, reichte dies allein nicht aus, um eine signifikante Reduktion der TMAO-Konzentrationen zu bewirken. Dies könnte darauf hinweisen, dass die nicht-chirurgische Parodontaltherapie ohne Antibiotika nur einen begrenzten Einfluss auf das orale und gastrointestinale Mikrobiom hat, das für die TMAO-Bildung verantwortlich ist.

Eine mechanische Entfernung von Zahnbelag und Zahnstein ist zwar effektiv bei der Verbesserung der Mundgesundheit, könnte jedoch nicht ausreichend sein, um die TMAO-produzierenden Bakterien signifikant zu reduzieren (53). Diese Studien unterstreichen die Bedeutung der in unserer Studie beobachteten Reduktion der TMAO-Konzentrationen in der Gruppe PT1, die durch die Gabe von Antibiotika die bakterielle TMAO-Produktion verringern könnte. Vor diesem Hintergrund ist es interessant, dass Seinost et al. zeigen konnten, dass in der PT1 Gruppe die klinische Besserung der Parodontitis (gemessen mittels PISA) am größten war. Neben den Gruppenunterschieden wurden in der Studie signifikante Korrelationen zwischen TMAO und verschiedenen klinischen Parametern festgestellt, darunter IL-6, NT-proBNP und Kreatinin festgestellt.

4.2 Vergleichende Erläuterungen

4.2.1 TMAO und Nierenfunktion

Ein weiteres bedeutendes Ergebnis dieser Studie betrifft die Nierenfunktion, da TMAO hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird. In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen TMAO und Kreatinin festgestellt, einem etablierten Marker für die Nierenfunktion. Die Bedeutung von TMAO als Biomarker bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) und sein Zusammenhang mit kardiovaskulären Risiken hat in den letzten Jahren erheblich an Aufmerksamkeit gewonnen. Kreatinin ist ein etablierter Marker für die Nierenfunktion und die positive Korrelation zwischen TMAO und Kreatinin weist auf einen möglichen Zusammenhang zwischen TMAO und der Nierenfunktion hin. Erhöhte TMAO-Konzentrationen könnten auf eine beeinträchtigte Nierenfunktion hindeuten oder umgekehrt, da die Nieren eine wichtige Rolle beim Abbau und der Ausscheidung von TMAO spielen (54, 55). Studien haben gezeigt, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen mit CKD mit einem beschleunigten

Fortschreiten der Niereninsuffizienz und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind (55).

Eine weitere Studie konnte in diesen Zusammenhang eine beschleunigte Progression einer Nierenerkrankung bedingt durch oxidative Stressmechanismen und die Förderung von vaskulärer Dysfunktion nachweisen (24). Die konsekutiv erhöhten TMAO-Konzentrationen im Plasma wirken proatherogen und proinflammatorisch und können somit die vaskuläre Integrität weiter verschlechtern (35). Diese Befunde verdeutlichen, dass TMAO nicht nur als Biomarker für die Nierenfunktion, sondern auch für das kardiovaskuläre Risiko bei CKD- Patient*innen von Bedeutung sein könnte. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass CKD- Patient*innen mit höheren TMAO-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität aufweisen (33).

Ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus ist die proatherogene Wirkung von TMAO. Studien zeigen, dass TMAO den Cholesterinstoffwechsel beeinflusst, indem es die Cholesterinakkumulation in Makrophagen fördert und den Rücktransport von Cholesterin aus den Zellen behindert. Diese Effekte führen zu einer verstärkten Bildung von atherosklerotischen Plaques in den Arterien und erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. (8, 32)

4.2.2 NT-proBNP und TMAO

NT-proBNP ist ein Marker für Herzinsuffizienz und wird häufig zur Bewertung des Schweregrads der Herzinsuffizienz verwendet. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Li et al. (2017) untersuchte den Zusammenhang zwischen TMAO-Konzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen. Die Analyse ergab, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen signifikant mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinsuffizienz, verbunden sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass TMAO nicht nur als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen dient, sondern möglicherweise direkt an der Pathogenese der Herzinsuffizienz beteiligt ist. (51) Eine weitere Studie konnte zeigen, dass TMAO die vaskuläre Steifigkeit erhöht und die endotheliale Funktion beeinträchtigt, was zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen kann. Diese Mechanismen könnten erklären, warum Patient*innen mit erhöhten TMAO-Konzentrationen ein höheres Risiko für die Entwicklung und Progression von Herzinsuffizienz aufweisen. (33)

Tang et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen intestinalen, mikrobiota-abhängigen Phosphatidylcholin-Metaboliten und der diastolischen Dysfunktion sowie ungünstigen klinischen Verläufen bei Patient*innen mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz. Die Analyse einer Kohorte von 112 Patient*innen zeigte, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen signifikant mit einer verschlechterten linksventrikulären diastolischen Funktion (laborchemisch mittels NT-proBNP-Werten sowie auch echokardiografische Parameter) korrelierten. Zudem korrelierten höhere TMAO-Konzentrationen mit einer erhöhten Inzidenz von Todesfällen und Herztransplantationen über einen Zeitraum von fünf Jahren. Diese Assoziationen blieben auch nach statistischer Einbeziehung traditioneller Risikofaktoren und Nierenfunktionsparameter bestehen. Dies deutet darauf hin, dass TMAO ein unabhängiger Prädiktor für ungünstige klinische Verläufe bei Patient*innen mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz sein könnte. (36)

4.2.3 IL-6 und TMAO

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle in der systemischen Entzündungsreaktion spielt. Die Beziehung zwischen TMAO und IL-6 wurde in mehreren Studien untersucht. Missailidis et al. (2016) analysierten die Assoziation von TMAO mit Entzündungsmarkern bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD). Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen TMAO und IL-6 (54). Gao et al. (2020) analysierten die Rolle der Darmmikrobiota bei akuten Koronarsyndromen und fanden heraus, dass bestimmte mikrobielle Taxa mit erhöhten TMAO-Konzentrationen und Entzündungsmarkern wie IL-6 assoziiert sind. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass TMAO über die Modulation der Darmmikrobiota zur systemischen Entzündung beiträgt (56). Diese Studien darauf hin, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit erhöhten IL-6-Konzentrationen und proinflammatorischen Zuständen assoziiert sind. Die genauen Mechanismen, durch die TMAO die IL-6-Produktion beeinflusst, sind jedoch noch nicht vollständig geklärt und bedürfen weiterer Forschung.

4.2.4 Einfluss von Statinen auf TMAO

Die durchgeführte Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede in den TMAO-Konzentrationen zwischen den Patient*innen, die Statine einnahmen, und jenen, die dies nicht taten. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Li et al. (2022), die einen signifikanten Einfluss von Statinen auf die Reduktion von TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen mit Dyslipidämie demonstrierte. Er untersuchte den Einfluss der Statintherapie auf TMAO-Konzentrationen in zwei Kohorten von Patient*innen mit Dyslipidämie. Beide Kohorten umfassten Patient*innen, die zuvor noch keine Statine erhalten hatten. In einer Post-hoc-Analyse wurde der Effekt der Statintherapie auf zirkulierende TMAO-Konzentrationen sowie auf klinische Endpunkte untersucht. Ein Propensity Score Matching wurde verwendet, um die Ergebnisse zwischen Statin-Anwendern und Nicht-Anwendern in einem größeren Kollektiv von 4.007 Patient*innen, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen hatten, zu vergleichen. Die Studie ergab, dass eine Statintherapie in beiden Kohorten signifikant mit einer Reduktion der TMAO-Konzentrationen assoziiert war, insbesondere bei Patient*innen mit hohen Ausgangskonzentrationen von TMAO. Die Verwendung eines Propensity Score Matching-Modells unterstützte diese Assoziation, indem es signifikant niedrigere TMAO-Konzentrationen bei Statin-Anwendern zeigte. (57)

Dennoch ist der Einfluss von Statinen auf TMAO-Konzentrationen in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Einige Studien zeigen, dass Statine die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen könnten, was theoretisch die TMAO-Produktion modifizieren könnte (32). Die Unterschiede zwischen den vorliegenden Ergebnissen und den Beobachtungen von Li et al. (57) könnten durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Erstens könnten methodische Unterschiede in der Messung von TMAO, einschließlich der verwendeten analytischen Methoden und Probenverarbeitungsverfahren eine Rolle spielen. Die fehlenden signifikanten Unterschiede in dieser Analyse könnten ebenso darauf hindeuten, dass der Einfluss von Statinen auf TMAO entweder minimal ist oder durch andere, nicht erfasste Faktoren überlagert wird (33). Li et al. (2022) nutzten eine größere Stichprobe und ein Propensity Score Matching, um Störfaktoren zu kontrollieren, während die vorliegende Analyse möglicherweise durch kleinere Stichprobengrößen und fehlende Adjustierung für potenzielle Störvariablen begrenzt ist. Die Diskrepanz zwischen verschiedenen Studienergebnissen könnte auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden.

Unterschiede in Studienpopulationen, einschließlich Risikofaktoren, Ernährung und Komorbiditäten, können die Ergebnisse variieren lassen, da beispielsweise die Ernährungsweise einen stärkeren Einfluss auf die TMAO-Konzentrationen haben könnte als die Medikation. Die Dauer der Statintherapie könnte ebenso eine wichtige Rolle spielen, da Langzeitbehandlungen möglicherweise andere Effekte auf TMAO-Konzentrationen zeigen als Kurzzeittherapien.

4.2.5 Nicht signifikante Korrelationen

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen TMAO und anderen untersuchten Variablen wie CRP, Hämoglobin, Alter, BMI und Bauchumfang festgestellt. Diese fehlenden Korrelationen könnten auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. C-reaktives Protein ist ein allgemeiner Entzündungsmarker und die fehlende Korrelation mit TMAO könnte darauf hinweisen, dass die proinflammatorische Wirkung von TMAO spezifischer und nicht über systemische Entzündungsmarker wie CRP vermittelt wird. Die fehlende Korrelation mit Hämoglobin könnte darauf hindeuten, dass TMAO nicht direkt an der Modulation des Sauerstofftransports oder der Blutbildung beteiligt ist. Die fehlende Korrelation mit Alter, BMI und Bauchumfang könnte darauf hinweisen, dass TMAO verstärkt als spezifischer kardiovaskulärer Risikomarker angesehen wird, der nicht notwendigerweise mit allgemeinen Gesundheitsparametern, wie der Body Composition verknüpft ist. Diese Parameter könnten möglicherweise auch nicht die spezifischen pathophysiologischen Prozesse abbilden, die TMAO beeinflusst und die zur Plaque-Bildung und Gefäßsteifigkeit beitragen. (8)

4.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Rolle von Trimethylamin-N-oxid (TMAO) als potenziellen Biomarker für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen. Besonders hervorzuheben sind die signifikanten Korrelationen zwischen TMAO und den klinischen Parametern NT-proBNP, IL-6 und Kreatinin, welche wichtige Hinweise auf die mögliche pathophysiologische Rolle von TMAO in der Entstehung und dem Fortschreiten dieser Erkrankungen liefern. Die Diskussion über die potenziellen Mechanismen, durch die

TMAO diese Auswirkungen entfalten könnte, gewinnen im wissenschaftlichen Diskurs zunehmend an Bedeutung.

Die in dieser Studie beobachteten positiven Korrelationen zwischen TMAO und Entzündungsmarkern wie IL-6 deuten darauf hin, dass TMAO möglicherweise entzündungsfördernde Eigenschaften besitzt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Zhu et al. (2016), die gezeigt haben, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit einer verstärkten Thrombozytenaggregation und einem höheren Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden sind (32). Die Möglichkeit, dass TMAO über diesen Mechanismus das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht, ist ein wichtiger Ansatzpunkt für zukünftige Forschungen (51).

Ebenso könnte die Modulation von TMAO durch diätetische Maßnahmen oder pharmakologische Interventionen eine vielversprechende Strategie zur Verringerung von Entzündungsprozessen und thrombotischen Komplikationen bei Patient*innen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil darstellen.

Die beobachtete signifikante Korrelation zwischen TMAO und NT-proBNP, einem Biomarker für Herzinsuffizienz, legt nahe, dass TMAO nicht nur als Indikator für bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen dient, sondern möglicherweise aktiv an der Pathogenese der Herzinsuffizienz beteiligt ist. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Li et al. (2017), die in einer umfassenden Metaanalyse zeigten, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle assoziiert sind. Es wird vermutet, dass TMAO durch eine Beeinträchtigung der endothelialen Funktion und eine Erhöhung der vaskulären Steifigkeit zur Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz beiträgt. Diese Mechanismen könnten erklären, warum Patient*innen mit erhöhten TMAO-Konzentrationen auch ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der Herzfunktion aufweisen (51).

Darüber hinaus unterstützt die Korrelation von TMAO mit Kreatinin, einem etablierten Marker für die Nierenfunktion, die Rolle von TMAO bei der Progression chronischer Nierenerkrankungen. Kaysen et al. (2015) zeigten in einer großen Studie an Hämodialysepatient*innen, dass erhöhte TMAO-Konzentrationen mit einer höheren Mortalität und einer beschleunigten Progression der Nierenerkrankung assoziiert sind. (55) Die vorliegende Studie bestätigt damit die Rolle von TMAO als Biomarker der Niereninsuffizienz. Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion weisen häufig

erhöhte TMAO-Konzentrationen auf, da die Ausscheidung dieses Metaboliten über die Nieren erfolgt. Die Frage inwieweit TMAO selbst zur Progression der Niereninsuffizienz beiträgt oder nicht nur ein Indikator für die Nierenfunktion im Sinne einer reduzierten Ausscheidungsfunktion ist, ist Gegenstand der derzeitigen Forschung. Einige Studien konnten eine durch inflammatorische und vaskuläre Mechanismen bedingte Verschlechterung der Nierenfunktion nachweisen (35, 55).

Eine besonders interessante Beobachtung dieser Studie ist die Reduktion der TMAO-Konzentrationen bei Patient*innen, die eine Antibiotikatherapie in Kombination mit einer parodontalen Therapie erhielten. Dies weist darauf hin, dass die Modulation des intestinalen Mikrobioms eine Schlüsselrolle bei der Regulation der TMAO-Konzentrationen spielen könnte. Frühere Studien konnten zeigen, dass eine gezielte Beeinflussung des Mikrobioms, beispielsweise durch Antibiotika, zu einer signifikanten Verringerung der TMAO-Konzentrationen führt (8, 58). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Beobachtung und unterstreichen den potentiellen Einfluss mikrobieller Eingriffe zur Modulierung von TMAO-Konzentrationen.

Eine darmmodulierende Antibiotikatherapie wird jedoch äußerst kontrovers gesehen, da es zum einen Antibiotikaresistenzen fördert und zum anderen und das Mikrobiom nachhaltig stören kann. Dies könnte weitreichende Folgen für die Funktionalität biologischer Abläufe haben und diverse negative gesundheitliche Konsequenzen nach sich ziehen (8, 32). Daher müssen alternative Ansätze zur Modulation des Mikrobioms, wie der Einsatz von Prä- oder Probiotika oder gezielte diätetische Interventionen, weiter erforscht werden. In diesem Zusammenhang haben Tang et al. (2013) gezeigt, dass pflanzliche Diäten, die reich an Ballaststoffen und arm an tierischen Produkten sind, das Potenzial haben, die TMAO-Konzentrationen signifikant zu senken (33). Dies könnte eine praktikable und weniger risikobehaftete Alternative zur Antibiotikatherapie darstellen. Zudem könnten zukünftige pharmakologische Ansätze, die die TMA-Produktion im Darm direkt hemmen, ohne die Vielfalt des Mikrobioms zu beeinträchtigen, eine wirksame Strategie zur Reduktion von TMAO darstellen (59).

Dennoch gibt es auch Limitationen, die bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden sollten. Eine der Hauptschwächen ist die relativ kleine Stichprobengröße, die möglicherweise nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung ist. Eine größere, vielfältigere Population würde es ermöglichen, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen. Zudem wäre es wünschenswert, die Nachbeobachtungszeit zu verlängern, um

die langfristigen Auswirkungen der Antibiotikatherapie auf die TMAO-Konzentrationen und das kardiovaskuläre sowie renale Risiko genauer zu untersuchen. Es ist derzeit unklar, ob die Reduktion der TMAO-Konzentrationen durch Antibiotika von dauerhafter Natur ist oder ob die TMAO-Konzentrationen nach Beendigung der Therapie wieder ansteigen. Nicht zu vernachlässigen ist, dass die Studie keine detaillierten Einblicke in die mikrobiellen Veränderungen durch Antibiotika bietet. Es ist bekannt, dass Antibiotika nicht nur pathogene Bakterien abtöten, sondern auch das gesunde Mikrobiom beeinträchtigen können. Dies könnte langfristig negative Folgen für das Immunsystem und die Darmgesundheit der Patient*innen haben (52). Weitere Studien sind notwendig, um die umfassenden Auswirkungen einer Antibiotikatherapie auf das Mikrobiom und die langfristige Auswirkung auf die Gesundheit zu untersuchen.

Insgesamt bietet die vorliegende Studie jedoch wertvolle Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen TMAO und kardiovaskulären sowie renalen Erkrankungen und liefert wichtige Hinweise auf potenzielle therapeutische Ansätze zur Reduktion der TMAO-Konzentrationen. Zukünftige Forschungen sollten sich darauf fokussieren, die Mechanismen besser zu verstehen, durch die TMAO diese Erkrankungen beeinflusst, und alternative Strategien zur Modulation des Mikrobioms zu entwickeln, die sicher und nachhaltiger sind als eine systemische Antibiose. Die Rolle von TMAO als Biomarker für kardiovaskuläre Risiken sollte weiter erforscht werden, um evidenzbasierte Strategien zur Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit zu entwickeln.

4.4 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Die vorliegende Studie betont den Zusammenhang zwischen einer systemischen Antibiose im Rahmen einer umfassenden Parodontaltherapie und der Reduktion der TMAO-Konzentrationen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen und untermauert den derzeitigen Kenntnisstand von TMAO hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen. Dennoch gibt es mehrere methodische und inhaltliche Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Eine größere Anzahl an Studienteilnehmer:innen würde verlässlichere Aussagen über die Wirksamkeit der Antibiotikatherapie auf TMAO-Konzentrationen zulassen. Zu kleine

Stichprobengrößen können prinzipiell zu einer potenziellen Verzerrung, aufgrund eines nicht ausreichend repräsentativen Kollektivs führen.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, eine breitere Auswahl an Biomarkern in einem größeren Kollektiv zur Abklärung diverser Interaktionen zu untersuchen, die sowohl kardiovaskuläre als auch renale Funktionen widerspiegeln.

Ein weiterer bedeutender Aspekt, der die Aussagekraft der Studie einschränkt, ist eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit, die nicht geeignet ist langfristige Effekte einer Antibiotikatherapie auf TMAO-Konzentrationen zu analysieren. Denn es ist unklar, ob die beobachtete Reduktion der TMAO-Konzentrationen nach einer Antibiotikatherapie von dauerhafter Natur sind oder ob sie nur vorübergehende Auswirkungen haben. Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass das Mikrobiom nach Beendigung der Antibiotikatherapie zu seiner ursprünglichen Zusammensetzung zurückkehrt, was konsekutiv zu einem erneuten Anstieg der TMAO-Konzentrationen führen würde (33). Langzeitstudien sind daher erforderlich, um die anhaltenden Effekte einer Antibiotikatherapie auf die TMAO-Konzentrationen und das damit verbundene kardiovaskuläre und renale Risiko besser zu verstehen.

Ein zusätzlicher Aspekt bei Studien mit darmmodulierender Therapie wie oraler Antibiose, sind potenzielle negative Effekte auf das Darmmikrobiom. Antibiotika haben das Potenzial nicht nur pathogene Bakterien, sondern auch nützliche Bakterien und Kommensalen zu eliminieren.. Diese Dysbiose könnte wiederum negative Auswirkungen auf die Darmgesundheit und das Immunsystem haben, die über das unmittelbare Ziel der Reduktion von TMAO hinausgehen (60). Insbesondere die langfristigen Folgen der wiederholten oder verlängerten Anwendung von Antibiotika müssen noch weiter erforscht werden, um das Risiko von Nebenwirkungen wie Antibiotikaresistenz und Mikrobiom-Dysfunktion zu untersuchen.

4.5 Implikationen für Theorie und Praxis

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Rolle von TMAO als potenziellen Biomarker für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen. Auf theoretischer Ebene untermauern die Ergebnisse die Hypothese, dass das Mikrobiom eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen spielt. Die Tatsache, dass die Reduktion von TMAO durch Antibiotikatherapie zu einer Verbesserung der

laborchemischen Parameter führen kann, zeigt, dass mikrobielle Metaboliten als Schlüsselmechanismen in der Krankheitsentstehung wirken können (24). Diese Erkenntnis ist besonders relevant in einem Forschungskontext, der zunehmend die Bedeutung von Umweltfaktoren und der Ernährung bei der Entstehung von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen anerkennt. Durch die Fokussierung auf das Mikrobiom wird ein neuer, bisher oft zu wenig beachteter Faktor in die Krankheitsmodelle integriert, der über klassische Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Dyslipidämie hinausgeht.

Die Bedeutung von TMAO als kardiovaskulärer Biomarker könnte in Zukunft zu einer routinemäßigen Überwachung dieses Metaboliten bei Patient*innen mit hohem Risiko für Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen führen. Die Integration der TMAO-Bestimmung in diagnostische Algorithmen könnte helfen, gefährdete Hochrisikoatient:innen früher zu identifizieren, um gezielte Interventionen einzuleiten. Eine mögliche Anwendung wäre zum Beispiel die Anpassung der Ernährung, um die TMAO-Konzentrationen zu senken, etwa durch eine Reduktion des Konsums von phosphatidylcholin- und L-carnitinreichen Lebensmitteln (24).

Darüber hinaus könnte die gezielte Modulation des Mikrobioms zu einer neuen Präventionsstrategie werden. Ob und inwieweit sich kardiovaskuläre und renale Risiken damit reduzieren lassen, bedarf weiterer Forschung. Allerdings müssen die Risiken und potenziellen Nebenwirkungen einer langfristigen Antibiotikatherapie generell sorgfältig abgewogen werden. Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und die Beeinträchtigung der Darmgesundheit durch wiederholte Antibiotikabehandlungen sind ernsthafte Bedenken, die die Anwendung dieser Therapien in der Praxis einschränken (32).

Alternative Ansätze zur Modulation des Mikrobioms, wie die Verabreichung von Probiotika oder Präbiotika, könnten eine sicherere und langfristig tragfähigere Option darstellen. Erste Studien konnten zeigen, dass diätetische Interventionen, insbesondere pflanzenbasierte Diäten, vielversprechend sind, um die TMAO-Konzentrationen zu reduzieren und gleichzeitig das Mikrobiom positiv zu beeinflussen (9). Weitere Forschungen sind jedoch erforderlich, um die genauen Mechanismen solcher Interventionen bei der Kontrolle von TMAO und ihrer Auswirkungen auf die kardiovaskuläre und renale Gesundheit zu klären.

4.6 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werfen zahlreiche Fragen auf, die in zukünftigen Forschungsarbeiten weiter untersucht werden sollten. Eine der vordringlichsten Fragen ist, ob die Reduktion der TMAO-Konzentrationen durch diverse Interventionen tatsächlich zu einer langfristigen Verbesserung der kardiovaskulären und renalen Gesundheit führt. Ob die Auswirkungen der Antibiotikatherapie auf TMAO-Konzentrationen langfristig anhalten, muss ebenso weiterhin erforscht werden. Langzeitstudien mit größeren Stichproben und längeren Beobachtungszeiträumen sind notwendig, um diese Frage zu klären und die Nachhaltigkeit der TMAO-Reduktion zu untersuchen (51).

Darüber hinaus sollte die Erforschung alternativer Strategien zur Reduktion der TMAO-Konzentrationen intensiviert werden. Probiotika, Präbiotika und diätetische Interventionen könnten vielversprechende Ansätze darstellen, um die Zusammensetzung des Mikrobioms auf natürliche Weise zu verändern und damit die TMAO-Konzentrationen zu senken, ohne die negativen Nebenwirkungen einer langfristigen Antibiotikatherapie in Kauf nehmen zu müssen (9). Die Wirksamkeit pflanzenbasierter Diäten, um den Konsum von TMAO-Vorläufern wie Phosphatidylcholin und L-Carnitin zu reduzieren, sollten in randomisierten kontrollierten Studien weiter erforscht werden, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen.

Ein weiteres bedeutendes Forschungsgebiet ist die genauere Untersuchung der Mechanismen, durch die TMAO kardiovaskuläre und renale Komplikationen beeinflusst. Obwohl die vorliegende Studie signifikante Korrelationen zwischen TMAO und klinischen Parametern wie IL-6, NT-proBNP und Kreatinin aufzeigen konnte, bleibt unklar, inwieweit diese Korrelationen kausal sind. Tiermodelle und experimentelle Studien könnten dazu beitragen, die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und mögliche therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren (8).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Modulation des Mikrobioms als vielversprechender Ansatz zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen weiter erforscht werden sollte. Künftige Forschungsarbeiten sollten sich auf die Entwicklung sicherer und effektiver Strategien konzentrieren, um die TMAO-Konzentrationen zu senken, ohne dabei das Gleichgewicht des Mikrobioms zu stören oder unerwünschte Nebenwirkungen zu verursachen. Die Erforschung alternativer Ansätze, wie die Verwendung von Probiotika und Präbiotika, sowie diätetische Interventionen, könnte langfristig zu neuen, sichereren und nachhaltigen Therapien führen (24).

Diese Ansätze könnten nicht nur eine primär-präventive, sondern auch eine sekundär-präventivmedizinische Wirkung entfalten, die das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen verlangsamen könnte.

Literaturverzeichnis

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56.
2. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
7. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80.
8. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.
9. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96.
10. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
12. Luo J, He Z, Li Q, Lv M, Cai Y, Ke W, et al. Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.
13. Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020;44(Supplement_1):S125-S50.
14. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057-70.
15. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Bhalra N, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*. 2012;380(9842):668-79.
16. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An

- update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
17. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948-56.
 18. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;127(4):553-70.
 19. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2089-105.
 20. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70.
 21. Low CA, Thurston RC, Matthews KA. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: current research and future directions. *Psychosom Med*. 2010;72(9):842-54.
 22. Bushi G, Padhi BK, Shabil M, Satapathy P, Rustagi S, Pradhan KB, et al. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Obstructive Sleep Apnea in Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2023;11(3):103.
 23. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67.
 24. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
 25. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
 26. Dumas M-E, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(33):12511-6.
 27. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4204-11.
 28. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
 29. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Pennella B, Gaudio GV, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(1):201-7.
 30. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085041.
 31. Luqman A, Hassan A, Ullah M, Naseem S, Ullah M, Zhang L, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Frontiers in Immunology*. 2024;15.
 32. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24.

33. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84.
34. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*. 2015;6(2):e02481.
35. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatsuma-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448-55.
36. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(2):91-6.
37. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(6):712-23.
38. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61.
39. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
40. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.
41. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838-47.
42. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(43):3195-201.
43. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018;10(10):1398.
44. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
45. Mueller DM, Allenspach M, Othman A, Saely CH, Muendlein A, Vonbank A, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide are confounded by impaired kidney function and poor metabolic control. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):638-44.
46. Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun*. 2015;6:6498.
47. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, von Eckardstein A, Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *J Nutr*. 2016;146(2):283-9.
48. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Systems Biology*. 2016;10(3):63.

49. Seinost G, Horina A, Arefnia B, Kulnik R, Kerschbaumer S, Quehenberger F, et al. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*. 2020;313:60-9.
50. Rudd JHF, 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? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2527-35.
51. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 2017;38(11):814-24.
52. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015;67(1):131-86.
53. Bizzarro S, Laine ML, Buijs MJ, Brandt BW, Crielaard W, Loos BG, et al. Microbial profiles at baseline and not the use of antibiotics determine the clinical outcome of the treatment of chronic periodontitis. *Sci Rep*. 2016;6:20205.
54. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016;11(1):e0141738.
55. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B, et al. Associations of Trimethylamine N-Oxide With Nutritional and Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Outcomes in Patients New to Dialysis. *J Ren Nutr*. 2015;25(4):351-6.
56. Gao J, Yan KT, Wang JX, Dou J, Wang J, Ren M, et al. Gut microbial taxa as potential predictive biomarkers for acute coronary syndrome and post-STEMI cardiovascular events. *Sci Rep*. 2020;10(1):2639.
57. Li DY, Li XS, Chaikijurajai T, Li L, Wang Z, Hazen SL, et al. Relation of Statin Use to Gut Microbial Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*. 2022;178:26-34.
58. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014;35(14):904-10.
59. Wang Z, Roberts Adam B, Buffa Jennifer A, Levison Bruce S, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015;163(7):1585-95.
60. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-54.