

Aus der Abteilung Präventive Zahnheilkunde, Parodontologie und Kariologie
(komm. Direktor: Prof. Dr. med. dent. M. Hülsmann)

im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz
und chronischer Parodontitis mittels immunhistochemischem Nachweis der
Makrophagenmarker CD68 und CD14**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Carolin Jahn

aus

Magdeburg

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. dent. R. F. Mausberg

II. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. T. Meyer

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. H.-J. Radzun

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.2013

Inhalt

1	Einleitung.....	5
2	Literaturübersicht.....	8
2.1	Parodontitis	8
2.1.1	Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontopathien.....	8
2.1.2	Ätiologie und Pathogenese der parodontalen Erkrankung	9
2.1.3	Rolle der Mikroorganismen	11
2.1.4	Immunabwehr.....	14
2.2	Ätiologie und Genese der Herzinsuffizienz	16
2.3	Ätiologische Gemeinsamkeiten zwischen der marginalen Parodontitis und der Herzinsuffizienz.....	20
2.3.1	Kausalzusammenhang von Parodontitis auf Allgemeinerkrankungen	20
2.3.2	Einfluss der Parodontitis auf die Herzinsuffizienz.....	23
2.3.3	Potenzielle Erklärungsmodelle am Herzen in Bezug auf die parodontale Infektion	26
2.4	Zielstellung	28
3	Material und Methoden	30
3.1	Administrative Vorbereitungen.....	30
3.2	Aufklärung	30
3.3	Zeitpunkt der Untersuchung.....	30
3.4	Auswahl der Patienten.....	30
3.5	Pseudonymisierung	31
3.6	Klinisch-zahnärztliche Untersuchung	31
3.6.1	Kalibrierung	31
3.6.2	Endokarditisprophylaxe	31
3.6.3	Anamnesebogen	32
3.6.4	Zahnstatus und gingivale Entzündung	32
3.6.4.1	DMF- T- Index	32
3.6.4.2	Papillen-Blutungs-Index (PBI).....	32
3.6.5	Parodontalstatus.....	33
3.6.5.1	Sondierungstiefe (ST).....	33
3.6.5.2	Attachmentlevel (AL)	33
3.6.6	Zahnärztliche Diagnose	33
3.7	Gewinnung von Gewebeproben	34

3.8	Untersuchung des Herzgewebes	34
3.8.1	Vorbereitung der Paraffinschnitte zur Probenaufbereitung.....	35
3.8.2	Darstellung der Inflammation mittels H.E.-Färbung.....	36
3.8.3	Lichtmikroskopische Auswertung der H.E.-Färbung	36
3.8.4	Herstellen der Puffer in Vorbereitung auf die immunhistochemischen Färbungen	38
3.8.5	Immunhistochemische Parameter CD68 und CD14.....	38
3.8.6	Lichtmikroskopische Auswertung der immunhistochemischen Färbungen CD68 und CD14	40
3.9	Statistische Auswertung	42
4	Ergebnisse	44
4.1	Patientenkollektiv.....	44
4.2	Zahnärztliche Befunde.....	49
4.2.1	Zahnstatus und gingivale Entzündung.....	49
4.2.2	Parodontale Ergebnisse	51
4.3	Laborparameter: Ergebnisse der histologischen und immunhistochemischen Untersuchung.....	52
4.3.1	Ergebnisse des Inflammationsscores (H.E.-Färbung)	53
4.3.2	Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD68.....	54
4.3.4	Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD14.....	56
4.4	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	58
5	Diskussion	60
6	Zusammenfassung	67
7	Anhang	69
7.1	Vordrucke	69
7.1.1	Anamnesebogen für die Patienten.....	69
7.1.2	Patientenaufklärung.....	70
7.1.3	Patienteneinwilligung	76
7.2	Chemikalien.....	78
7.3	Geräte	80
7.4	Abbildungsverzeichnis	81
7.5	Tabellenverzeichnis	82
8	Literaturverzeichnis.....	84
	Danksagung	101
	Lebenslauf	102

1 Einleitung

Die Parodontitis zählt heute zu den Volkskrankheiten. Im chronischen Verlauf findet ein sukzessiver Abbau des Zahnhalteapparates statt. Knochen und Bindegewebe, welche den Zahn umgeben, werden unwiederbringlich zerstört (Page und Schroeder 1982). Somit stellt die Parodontitis, neben Karies, eine der Hauptursachen für Zahnverlust dar (Micheelis und Schiffner 2006).

Mitverursacher des parodontalen Attachmentlevelverlustes ist der orale Biofilm und dessen Wechselwirkung mit oralen Strukturen. Die Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis ist multifaktoriell (Page und Kornman 1997). Sie wird durch verschiedene angeborene, erworbene und verhaltensbedingte Faktoren beeinflusst. Das Parodont ist zusammengesetzt aus der Gingiva, dem Parodontalligament, dem Zement und dem Alveolarknochen. Dieser Verbund wird durch die Entzündung angegriffen und führt zum Verlust der Integrität der parodontalen Strukturen. Beim Voranschreiten der Parodontitis bildet sich eine parodontale Tasche und epitheliales Attachment geht verloren (Morgenroth et al. 1996; Müller-Glauser 1981).

Mikroorganismen können über die Mundhöhle in den Blutkreislauf übertreten und eine Bakteriämie auslösen (Forner et al. 2006). Bei Patienten mit vorgeschädigtem Endokard oder Herzklappenersatz kann der Verlauf in einer lebensbedrohlichen mikrobiell induzierten Endokarditis gipfeln (Barco 1991; Wilson et al. 2007).

Gegenstand der Wissenschaft in jüngster Zeit ist die Untersuchung zur Assoziation von Parodontitis und systemischen Erkrankungen (Scannapieco 1998). Es liegen viele Studien vor, die den Zusammenhang mit Frühgeburten (Manau et al. 2008), Diabetes mellitus (Nishimura et al 2007; Southerland et al. 2006), Rheuma (de Pablo et al. 2008; Dissick et al. 2010) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht haben (Kebuschull und Jepsen 2011; Kebuschull et al. 2010; Seymour et al. 2007; Tonetti 2009). Dazu gehören auch Untersuchungen, die auf das Thema Atherosklerose und koronare Herzerkrankung eingehen. Sie basieren auf dem auffallend ähnlichen Pathogenitätsmechanismus, der einem entzündlichen Prozess zu Grunde liegt. Ob die Beziehung zur Parodontitis kausal oder koinzidenziell (Dietrich et al. 2008) ist, kann noch nicht genau geklärt werden. Fest steht, dass die Parodontitis auf jeden Fall einen modulierenden Faktor darstellt (Kebuschull und Jepsen 2011).

Erklärungsmodelle beschreiben einen kausalen und einen nicht-kausalen Weg, der zur koronaren Herzerkrankung führt (Dietrich et al. 2008). Zum kausalen Weg gehö-

ren einerseits die direkten Effekte der chronischen Parodontitis wie Bakteriämien, andererseits indirekte Faktoren, welche erhöhte lokale und systemische Entzündungsmediatoren darstellen, wie z.B. CRP, TNF- α , IL-1 und IL-6 (D'Aiuto et al. 2005; Loos 2005; Tonetti et al. 2007). Zum nicht-kausalen Weg zählen wirtseigene, genetische und verhaltensbedingte Faktoren. Bei den angeborenen Faktoren wird heute über den Einfluss des Interleukin-1-Polymorphismus diskutiert, der in seiner Ausprägung (IL-1- β) eine übersteigerte Entzündungsreaktion hervorruft (Huynh-Ba et al. 2007; Kornman et al. 2002; López et al. 2005). Risikofaktoren wie Rauchen, Stress oder Alkoholkonsum beeinflussen sowohl den Verlauf der Parodontitis als auch der koronaren Herzerkrankung (Tomar und Asma 2000).

Es konnten weitere wichtige Anhaltspunkte gefunden werden, die einen Zusammenhang zwischen koronarer Herzerkrankung und Parodontitis unterstützen. Die Intima-Media-Dicke und die endotheliale Dysfunktion (Amar et al. 2003) zur Einschätzung atherosklerotischer Veränderungen korrelierte signifikant zum Schweregrad der Parodontitis (Beck et al. 2001) und zur subgingivalen Konzentration der parodontalen Bakterien ((Aac, Pg, Tf, Td) Desvarieux et al. 2005). In weiteren Studien konnte die DNA von Parodontalpathogenen in atherosklerotischer Plaque nachgewiesen werden (Haraszthy et al. 2000) und in Bezug zur klinischen parodontalen Situation gesetzt werden (Aimetti et al. 2007).

Auch bei den degenerativen Aortenklappenveränderungen wird ein aktiver Entzündungsprozess am Endokard angenommen (Parolari et al. 2009). Es ist biologisch plausibel, dass sich die gleichen Veränderungen am Endothel wie am Endokard abspielen. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen an den Aortenklappen führen über kurz oder lang zu gegenregulatorischen Prozessen. Der linke Ventrikel hypertrophiert und es ergibt sich klinisch die Diagnose einer Herzinsuffizienz. Der Schweregrad der Parodontitis konnte in einer Studie von Angeli et al. (2003) mit der linken Ventrikelmasse signifikant in Bezug gesetzt werden. Auf Zellebene wurde nachgewiesen, dass der parodontale Leitkeim *Porphyromonas gingivales* (Pg) zur Hypertrophie und Apoptose von Kardiomyozyten führt (Lee et al. 2005; Wu HC et al. 2008). Diese Punkte lassen auf mögliche Assoziationen schließen.

Zum Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzinsuffizienz liegen wenige Studien vor. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, ob parodontalpathogene Mikroorganismen im Myokard herzinsuffizienter Patienten nachweisbar sind und ob ihre Toxine (LPS) am myokardialen Gewebe wechselwirken. Auf diese Wei-

se würden sie Entzündungsreaktionen in den Myokardzellen verursachen. Das Gewebe von Atrium, Ventrikel und Klappe wurde histologisch und immunhistochemisch aufbereitet und zur klinisch parodontalen Situation in Bezug gesetzt.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- Das Ausmaß der gingivalen und parodontalen Entzündung spiegelt sich im Grad der Entzündung am Herzgewebe wider (Inflammation).
- Der Grad der Gingivitis und Parodontitis steht im Zusammenhang mit dem am Herzgewebe nachweisbaren Stoffwechselgeschehen durch Produkte gram-negativer parodontaler Bakterien (CD68 und CD14).
- Die Auswirkungen der Bakterienbestandteile nach Zerfall (LPS) haben nicht nur Auswirkung auf die Herzklappe, sondern auch auf weitere Herzgewebe von Atrium und Ventrikel.

Die Zahl der Herzklappenoperationen steigt jährlich (Auer-Bahrs 2005; Clade 2010). Erst vor kurzem ist die Erstellung einer Leitlinie zur Zahnsanierung vor Herzklappenoperation vorgenommen wurden (Deppe et al. 2012). Die Aktualität des Themas unterstreicht die Dringlichkeit konsequenter Aufklärung von Ärzten, Zahnärzten und der Bevölkerung allgemein.

2 Literaturübersicht

2.1 Parodontitis

2.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontopathien

Die Gingivitis bezeichnet jede Art von akuter und chronischer Entzündung im Bereich der Gingiva. Diese spielt sich marginal im Bereich von Saumepithel und gingivalem Gewebe ab (Schroeder 1997). Nicht jede Gingivitis mündet in eine Parodontitis, aber jeder Parodontitis geht eine Gingivitis voraus (Weber 1999).

Unter der Parodontitis versteht man eine entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates, einschließlich Alveolarknochen, Wurzelzement, Desmodont und Gingiva. Diese kann in allen Altersstufen auftreten und verschiedene Formen annehmen. Bei individuellem Verlauf mit tiefreichenden Zahnbettzerstörungen führt die Parodontitis zu irreversiblen Verankerungsverlust und ohne therapeutische Intervention zu Zahnverlust (Page und Schroeder 1982).

In Übereinstimmung mit den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen wird eine einheitliche Terminologie zur Klassifizierung der parodontalen Erkrankungen verwendet. Die Erscheinungsformen orientieren sich an definierten Kriterien für die jeweilige Erkrankung. Um auf eine gezielte Behandlungsstrategie zurückzugreifen, beruft man sich heute auf die verabschiedeten Klassifikationen des internationalen Workshops von Oak-Brook (Armitage 1999):

- Gingivale Erkrankungen
- Chronische Parodontitis
- Aggressive Parodontitis
- Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung
- Nekrotisierende Parodontalerkrankung
- Parodontalabszesse
- Parodontitis in Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
- Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände.

Von den oben genannten Erscheinungsformen tritt die chronische Parodontitis in den industrialisierten Ländern und Europa bei Patienten über 40 Jahren am häufigsten auf (Ong 1998).

In Deutschland werden die mittelschweren und schweren Formen der Parodontitis differenzierter betrachtet. Aus der IV. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) geht hervor, dass 52,7% der Erwachsenen (35- 44 Jahre) an einer mittelschweren und 20,5% an einer schweren Form der Parodontitis leiden. Bei der Generation der Senioren (65- 74 Jahre) liegen die mittelschweren Erkrankungen bei 48% und die schweren bei 39,8% vor (Micheelis und Schiffner 2006). Ebenso ist die Parodontitis bei den über 40-Jährigen hauptsächlich für Zahnextraktionen in Deutschland (Glockmann et al. 2007).

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der parodontalen Erkrankung

Im Mittelpunkt des Ursachenkomplexes für die Entwicklung von Gingivitis und Parodontitis steht der bakterielle Zahnbelag, das Substrat für Bakterien, die Zeit und die Wirts- und Geweberesistenz (König 1987). Neben der mikrobiellen Belastung als auslösender Faktor scheint es, dass viele weitere Faktoren das Bild der Erkrankung prägen. Dazu zählen unter anderem die Rolle und Zahl verschiedener Umwelt- und Risikofaktoren. Des Weiteren genetische Aspekte, die die Immunantwort und damit den Stoffwechsel von Bindegewebe und Knochen beeinflussen (Kornman 2008). Diesen multifaktoriellen Zusammenhang stellten Page und Kornman (1997) wie in Abb. 1 dar. Im Folgenden wird vor allem auf die Rolle des oralen Biofilms und die Immunantwort des Wirtes eingegangen (s. Kap. 2.1.3 und 2.1.4).

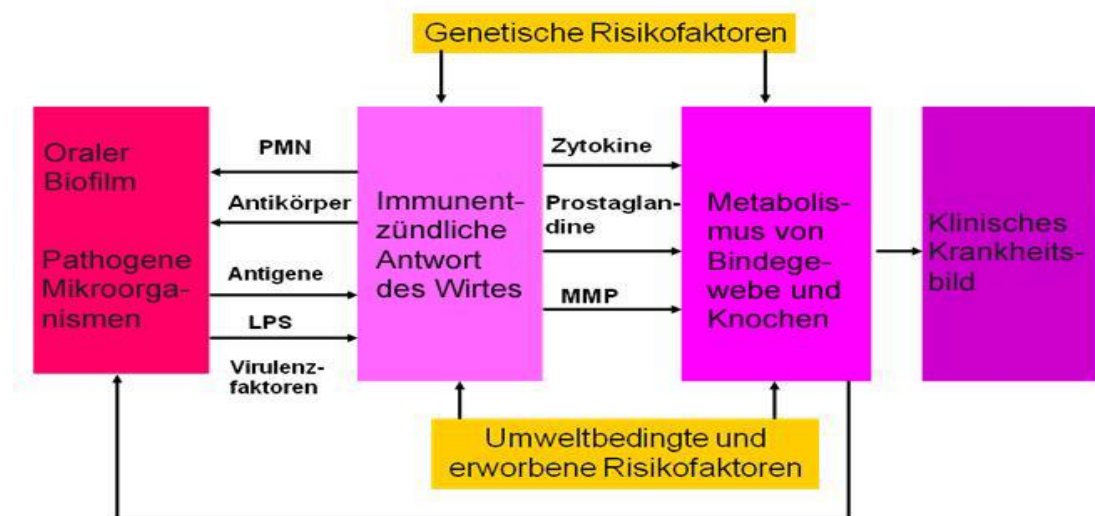


Abb. 1: Einflussfaktoren und Interaktionen, die zum klinischen Bild der Parodontitis führen nach Page und Kornman (1997, S.10)

Die verschiedenen Bakterienspezies lagern sich im oralen Biofilm zusammen. Unter diesem Begriff versteht man Bakterienpopulationen (15-20%), die in eine extrazelluläre Matrix polymerer Moleküle (75-80%) eingebettet sind und auf Oberflächen haften (Sanderink 2004).

Dabei spielt der Biofilm nicht nur bei zahnärztlichen Erkrankungen wie Parodontitis und Karies eine Rolle, sondern auch bei systemischen Erkrankungen. So z.B. bei der bakteriellen Endokarditis, der Osteomyelitis oder der Zystischen Fibrose. Die Besonderheit besteht darin, dass die Mikrokolonien schon frühzeitig dazu befähigt sind, durch das „Quorum Sensing“ interzellulären Genaustausch durchzuführen. Damit wird die Reifung und Genexpressierung im Biofilm gesteuert. Daraus ergeben sich Vorteile innerhalb der Mikrokolonien. Diese sind der Schutz vor konkurrierenden Mikroorganismen, vor Umwelteinflüssen wie den Wirtsabwehrmechanismen und die Ausbildung eines idealen Milieus zur Verstoffwechselung ihrer Substrate (Miller und Bassler 2001).

Als Zahnplaque bezeichnet man den Biofilm, der sich innerhalb von Minuten auf einer gereinigten Zahnoberfläche auf dem Schmelzoberhäutchen auflagert. Diese Plaque besteht aus Speichelbestandteilen, bakteriellen Stoffwechselprodukten, Nahrungsresten und Bakterienzellen. Im Gegensatz zu Ansammlungen auf Schleimhäuten kann sie nicht durch periodische Abschilferung beseitigt werden (Wolf und Rateitschak 1984). Die Plaque unterteilt sich in supra- und subgingivale Plaque, wobei die subgingivale Plaque wiederum in zwei Schichten in der parodontalen Tasche vorliegt, die entweder adhärent oder schwimmend ist (Plagman 1998). Für die Pathologie von Gingivitis und Parodontitis sind vor allem die Auflagerungen am marginalen Parodont und im Sulkus entscheidend. Grampositive Mikroorganismen schieben sich durch ihr Wachstum zwischen Saumepithel und Zahnhartsubstanz. Dort lösen sie den Haftmechanismus auf (Schroeder und Attström 1979) und führen zum klinischen Bild der Gingivitis. Stoffwechselprodukte und Membranbestandteile der Bakterien lösen die Immunantwort beim Patienten aus. Vor allem Interleukin-1, Prostaglandine und Entzündungsmediatoren führen zum veränderten Bindegewebs- und Knochenmetabolismus. In Folge des bakteriellen Angriffs wird die Expression von Antikörpern und polymorphkernigen Granulozyten (PMNs) im gingivalen Sulkus gesteigert. Sie bilden einen Abwehrwall gegen die Plaque (Wolf und Rateitschak 1984).

Im weiteren Krankheitsverlauf nimmt die Ausdehnung in den subgingivalen Bereich zu. Mit zunehmender Dicke und Tiefe der Plaque wird diese von gramnegativen, anaeroben Mikroorganismen besiedelt. Aus der Gingivitis entwickelt sich eine Parodontitis, deren virulente parodontopathogene Plaque einen kritischen Schwellenwert überschreitet. Es liegt eine chronisch entzündliche Erkrankung vor. Die parodontale Tasche und ihr charakteristisches Taschenepithel entstehen (Morgenroth et al. 1996). Sie ist gekennzeichnet durch eine ungeordnete Epitheloberfläche, nekrotische Zellen, eine Vielzahl von PMNs und stellenweise Defekte in der Basallamina (Müller-Glauser 1981). Geschützt im Biofilm vorliegend, können die Bakterien durch die Wirtsabwehr nicht mehr eliminiert werden. Durch andauernde Antigen- und Toxindiffusion erfolgt die Wirtsreaktion unangepasst hoch. Die Bakterien etablieren sich und machen eine Restitutio ad integrum des Zahnhalteapparates unmöglich (Wolf und Rateitschak 1984).

Lindhe et al. (1983) und Socransky et al. (1984) beschreiben, dass der meist langsame Verlauf der chronischen Erkrankung Prozessen von Exazerbation und Remission unterliegt. Unterschiede treten dabei auf. Verschiedene prädisponierende endogene und exogene Faktoren machen eine Prognose unvorhersehbar und werden heute fortwährend wissenschaftlich untersucht.

Dies wurde in experimentellen Modellen zur Gingivitis (Löe et al. 1965) und zur Parodontitis (Lindhe et al. 1973) deutlich. Löe et al. und Lindhe et al. erforschten den Zusammenhang zwischen der Zunahme mikrobieller Plaque und dem Krankheitsverlauf. Ebenso untersuchten sie den Kausalzusammenhang mit anschließender Parodontaltherapie und Abnahme des Krankheitsverlaufes. Fazit ist, dass die bakterielle Plaque als Auslöser nur mittels mechanischer und chemotherapeutischer Methode behandelbar ist (Listgarten 1986,1987; Löe et al. 1965). Die Progression einer bereits vorhandenen Parodontitis und der Zahnverlust können letztendlich durch PAR- Therapie und Nachsorge abgewehrt werden (Lindhe und Nyman 1984; Natters et al. 1988).

2.1.3 Rolle der Mikroorganismen

In der Mundhöhle gibt es eine komplexe Mischflora aus über 500 verschiedenen Bakterienarten (Paster et al. 2001), die sich aufgrund ihrer Eigenschaften charakterisieren lassen. Den Mikroorganismen können bestimmte Erkrankungen zugeordnet werden. So gibt es für die Parodontitis virulente Keime, die sich in der subgingivalen

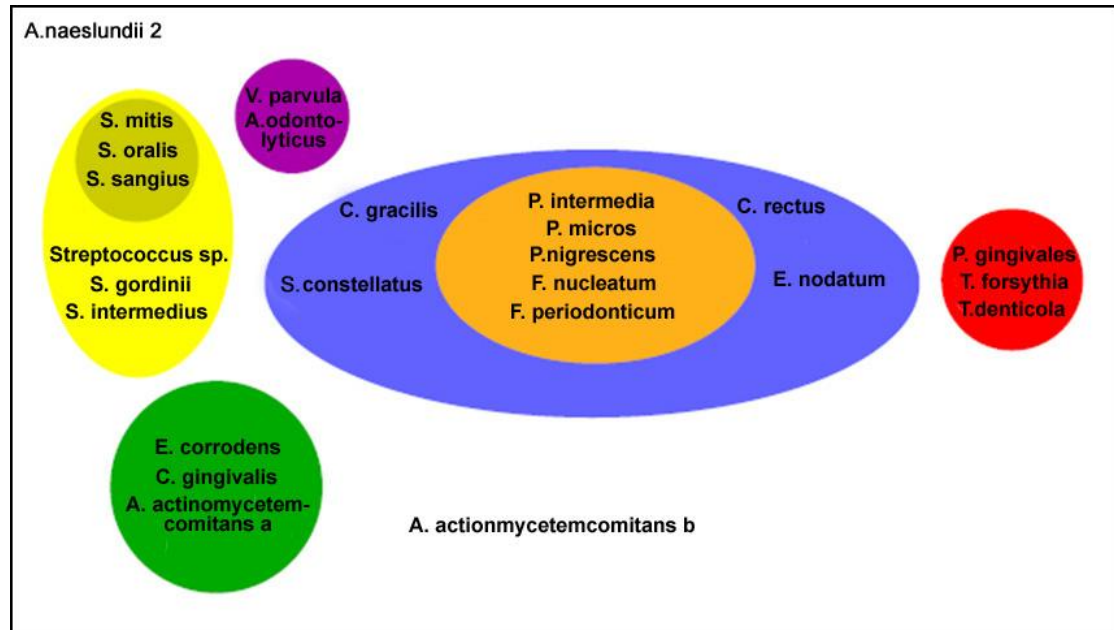
Plaque finden lassen. Sie sind dort besonders häufig zu finden und werden mit dem destruktiven Voranschreiten in Verbindung gebracht (Slots 1986).

Mit diesem Gedanken wendete Socransky (1979) die Postulate für Infektionskrankheiten, die Henle und Koch im 19. Jhd. aufgestellt hatten (Koch 1884), für die Parodontitis an. Er ging davon aus, dass einem bestimmten Erreger auch eine bestimmte Pathogenese folgt. Van Winkelhoff ordnete schließlich die bekannten parodontalpathogenen Keime nach ihren jeweiligen Infektionsformen an. Dabei wird die Vielzahl von Mikroorganismen dem opportunistischen Infektionstyp zugeschrieben. Dieser wird als endogene Infektion mit beeinträchtigtem Wirt verstanden. Im Gegensatz dazu werden bestimmte Bakterien wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aac) und *Porphyromonas gingivalis* (Pg) zu den echten Infektionen eines gesunden Trägers durch exogene Infektion gezählt (Van Winkelhoff und Slots 1999).

Diese Parodontalpathogene sind motile, anaerobe bis fakultativ anaerobe Keime. Sie finden ideale Wachstumsbedingungen in der subgingivalen Tasche. Dazu gehören neben *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aac) auch *Tannerella forsythia* (Tf), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* (Td), *Fusobacterium nucleatum* (Fn) und *Prevotella intermedia* (Pi).

Die Bakterien im subgingivalen Biofilm beeinflussen sich gegenseitig. Manche stehen in Konkurrenz um Nahrung und Bindungsstellen oder ihre Stoffwechselprodukte verhindern bzw. begünstigen einander in ihrem Wachstum (Socransky und Haffajee 1991).

Diese Forschungsergebnisse führten die Wissenschaftler in ihrer Komplextheorie weiter (Socransky et al. 1998). Es entsteht subgingival ein Ungleichgewicht zugunsten der Anaerobier, während die Aerobier zunehmend verdrängt werden. Wie bereits beschrieben, hängt von vielen Faktoren ab, ob es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Dazu gehören auch die jeweiligen Bakteriengruppen und deren Virulenz. Es konnten verschiedene bakterielle Toxine und Enzyme nachgewiesen werden. Diese führen direkt oder indirekt zu einer Gewebsschädigung im Gefüge des Parodontiums mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad. Dabei spielt vor allem die eigene immunologische Reaktion des Körpers auf die Bakterien eine Rolle (Kinane und Lindhe 1999).



A. actinomycetemcomitans a/b: Aggregatibacter actinomycetemcomitans a/b, A. naeslundii 2/ odontolyticus: Actinomyces naeslundii 2/ odontolyticus, C. gingivalis: Capnocytophaga gingivalis, C. gracilis: Campylobacter gracilis, C. rectus: Campylobacter rectus, E. nodatum: Eubacterium nodatum, E. corrodens: Eikenella corrodens, F. nucleatum/ periodonticum: Fusobacterium nucleatum/ periodonticum, P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis, P. intermedia/ nigrescens: Prevotella intermedia/ nigrescens, P. micros: Preptostreptococcus micros, S. constellatus/ gordinii / intermedius / mitis/ oralis/ sangius: Streptococcus constellatus/ gordinii / intermedius / mitis/ oralis/ sangius, Streptococcus sp.: Streptococcus species, T. denticola: Treponema denticola, T. forsythia: Tanerella forsythia, V. parvula: Veillonella parvula

Abb. 2: Komplextheorie nach Socransky et al. (1998, S.140)

Abb. 2 zeigt die gemeinsame Organisation verschiedener Bakterienpezies in ihren Bakterienkomplexen. Die zeitliche Kolonisation entspricht in etwa der Anordnung von links nach rechts. Dargestellt sind die Streptokokken-Spezies (sp.) im gelben Komplex, die ursächlich an der Entstehung der Karies beteiligt sind. Ebenso zählen die Bakterien des violetten Komplexes und der Actinomyces (A.) naeslundii 2 zu den Frühkolonisierern mit geringer Pathogenität. Unmittelbar danach schließen sich die orange-assoziierten (blau dargestellten) Bakterien an, die den Biofilm verstärken. Der orangefarbene Komplex birgt die moderat bis stark pathogenen Parodontalkeime. Man bezeichnet sie auch als „Brückenspezies“. Sie senken den Sauerstoffpartialdruck und schaffen damit den strikt anaeroben Bakterien des roten Komplexes ein Milieu. Bei der chronischen Parodontitis werden vor allem deren Vertreter Pg, Tf und Td gefunden (Socransky und Haffajee 2005). Aac vom Serotyp a ist mit dem grünen

Komplex assoziiert, wohingegen Serotyp b keinem Komplex zugeordnet wird. Aac ist der Leitkeim der aggressiven Parodontitis und Patienten mit diesem Keim besitzen ein höheres Risiko, an dieser Form zu erkranken (Haubek 2008). Die anderen Spezies des grünen Komplexes sind moderat pathogen. Ihre Zahl nimmt mit steigender Taschentiefe zu, aber sie sind weniger ursächlich mit den anderen Komplexen verbunden.

Es gibt verschiedene molekularbiologische Testverfahren, um parodontopathogene Bakterien und deren Produkte zu ermitteln (Loomer 2004). Etabliert hat sich der Nachweis der Bakterien-DNA. Diese Methode wird für die klinische Routinediagnostik empfohlen (American Academy of Periodontology 1996; Haffajee und Socransky 1992).

Eine eindeutige Behandlungsdiagnose lässt sich jedoch nur durch Anamnese und klinische Untersuchung stellen und ist nicht abhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein bestimmter Bakterien (Armitage 2003; Mombelli et al. 2002; Sbordone und Bortolaia 2003). Es gibt individuelle Unterschiede der Keimzusammensetzungen, die verschiedenen lokalen und systemischen Faktoren geschuldet sind (Beikler et al. 2004). Dennoch geben die Bakterien einen Anhaltspunkt und können die klinische Diagnose ergänzen (Beikler et al. 2005).

Auf Grundlage dieser molekularbiologischen Methode konnten Kozarov et al. (2005) lebensfähige Parodontalpathogene sowie deren DNA von menschlichen Atheromen isolieren. Somit ist ein Kausalzusammenhang zwischen Parodontalerkrankungen und den Vorstufen arteriosklerotischer Erkrankungen denkbar.

2.1.4 Immunabwehr

Die Bakterienpopulationen entwickeln Endo- und Exotoxine, die weitreichende wirtseigene Entzündungsantworten auslösen. Diese verursachen wiederum weitere Gewebeschädigungen durch den Versuch der Elimination der Bakterien.

Zu diesen schädigenden Faktoren gehören Proteasen und Toxine. In der Literatur werden auch deren konservierte Moleküle, die pathogen assoziierten molekularen Strukturen (PAMPs), zur Vereinfachung hinzugezählt. Diese Bakterienmetabolite tragen ebenso zum parodontalen Abbau bei und werden beim Zerfall der Keime freigesetzt. Zu ihnen gehören unter anderem Lipopolysaccharide (LPS), Fimbrien, Peptidglykane (PGNs), Lipoteicheinsäuren (LTA), Hitzeschockproteine (HSPs) und N-Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) (Madianos et al. 2005).

Im Gewebe treten als erstes die Sulkusepithelzellen mit den Bakterien in Kontakt. Durch Sekretion der Epithelzellen von Chemokin IL-8 werden als nächstes die PMNs aus dem Venolenplexus in den Sulkus rekrutiert. Pro-inflammatorische Zytokine (IL-6, IL-12, IL-1 β und TNF- α) werden durch Monocyten, Makrophagen, Fibroblasten und Mastzellen freigesetzt (Ebersole 2003; Kebuschall et al. 2010; Lamster und Ahlo 2007). Ebenso freigesetzt werden chemotaktische Stoffe wie Monozytenchemoattractant-Protein-1 (MCP-1) und Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine (PG-E2), Histamine, Leukotriene und Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs) (Madianos et al. 2005).

Durch TNF- α , PG-E2 und Histamine steigt die Gefäßpermeabilität. Dadurch können TNF- α , IL-1 β und IL-6 in den Blutkreislauf übertreten (Seymour et al. 2007) und die Hepatozyten zur Produktion von Akutephaseproteinen wie LBP, CD14, Komplementproteinen und C-reaktives Protein (CRP) anregen (Klein et al. 2000; Ren et al. 2004). Diese sind auch im Parodontalspalt bzw. in der Sulkusflüssigkeit nachweisbar (Preiss und Meyle 1994).

Die Diffusion der bakteriellen Faktoren in das Gewebe aktiviert immer mehr Endothelzellen. Die Zahl der Leukozyten, die ins Gewebe durch Leukodiapedese abwandern, nimmt zu (Darveau et al. 1995). Die Rekrutierung weiterer T-Lymphozyten und Monozyten aus der venösen Endstrombahn ist so gewährleistet. Sie interagieren mit zytopathischen Fibroblasten. Gleichzeitig setzt sich die erworbene Immunantwort mit antigenpräsentierenden dendritischen Zellen in den lokalen Lymphknoten fort. Makrophagen produzieren co-stimulierende Moleküle und MHC Klasse II Moleküle (Madianos et al. 2005; Medzhitov 2001).

Diese molekularbiologischen Prozesse beschreiben Page und Schroeder (1982) in ihren histologischen Untersuchungen zur plaqueinduzierten Gingivitis und Parodontitis (Weber 1999). An die Initialläsion und frühe Läsion schließt sich nun die etablierte Läsion an. Diese ist gekennzeichnet durch die Ausbildung der subgingivalen Tasche und die persistierenden akuten Entzündungszeichen. Entwickelt sich eine fortgeschrittene Läsion, also die Parodontitis, steigen die Konzentrationen von IL-1 β und PG-E2, die die Osteoklasten zum Knochenabbau aktivieren.

Durch Ermittlung von Risikofaktoren wird versucht einzustufen, welchen Einfluss veränderbare und nicht veränderbare Faktoren haben (Dietrich et al. 2008). Es wurde nachgewiesen, dass verschiedene Komponenten den Verlauf der Parodontitis beeinflussen (Ismail et al. 1990). Dazu zählen unter anderem das Vorkommen spe-

zifischer Bakterien über einen gewissen Schwellenwert, Zustand der Mundhygiene und befundete Blutung auf Sondierung.

Ebenso sozioökonomische Faktoren, das Bildungsniveau und das Alter gehören dazu. Auch chronischer Stress wirkt sich auf die Immunabwehr aus und kann so begleitend eine Erkrankung begünstigen (Genco et al. 1999). Als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor gilt der Tabakkonsum. Parodontale Destruktion mit erhöhten Taschentiefen und fortgeschrittenem Alveolarknochenverlust treten häufiger bei Rauchern auf (Feldman et al. 1987; Linden und Mullally 1994).

Schon 1986 beschäftigten sich Loe et al. mit der Fragestellung, ob der Parodontitis eine genetische Komponente zugeschrieben werden kann. Fest steht heute, dass es einen Polymorphismus in IL-1- α und IL-1- β gibt. Liegt eine genetische Prädisposition vor, führt es bei Auftreten gramnegativer Bakterien zur stärkeren Expression von IL-1 und das Parodontitisrisiko ist erhöht (Kornman et al. 2002; Laine et al. 2001).

2.2 Ätiologie und Genese der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz beschreibt eine Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Körperkreislauf und die peripheren Organe ausreichend mit sauerstoffhaltigem Blut zu versorgen (Swedberg et al. 2005). Eine verminderte Kontraktibilität des Myokards ist die Ursache.

Typische Folgen der kardialen Störung treten klinisch in Erscheinung als Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretentionen (WHO 1995). Für die klinischen Diagnosen gelten die Kriterien der Framingham Studie (Rihal et al. 1995).

Die Krankheit schreitet progressiv voran und besitzt eine ungünstige Prognose. Dabei beträgt die mittlere Überlebenszeit bei Frauen 3,2 Jahre und bei Männern 1,7 Jahre (Ho et al. 1993). Zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung gelten klinischfunktionelle Einteilungen der New York Heart Association (NYHA, siehe Tabelle 1, nach Hoppe et al.) und als Erweiterung um eine strukturelle-morphologische Komponente die Einteilung der American Heart Association (Hunt et al. 2001).

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Kategorien durch die NYHA

Funktionelle Klassifizierung

I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

(nach Hoppe et al. 2005, S.490)

In den westlichen Ländern zählen am häufigsten die koronaren Herzerkrankungen (54-70%) zu den Ursachen der Herzinsuffizienz, die bei 35-52% dieser Betroffenen von einer Hypertonie begleitet sind. Durch arterielle Hypertonie allein, tritt die Herzinsuffizienz bei 9-20% der Patienten auf (Cleland et al. 2003; McMurray und Stewart 2000).

Weitere wichtige Beispiele für mechanische oder biochemische Ursachen sind nach Hoppe et al. (2005):

- Dilatative Kardiomyopathie,
- Hypertrophe Kardiomyopathie,
- Restriktive Kardiomyopathie,
- Vitien,
- Perikarderkrankungen,
- Entzündliche Erkrankungen (z.B.: Myokarditis),
- Stoffwechselerkrankungen (z.B.: Hyperthyreose, Diabetes mellitus),
- Toxische Wirkungen (z.B.: Chemotherapeutika),
- Bradykarde/ tachykarde Arrhythmien,
- Und andere.

Davon differenzierter zu betrachten sind die entzündlich bedingten Erkrankungen, deren Resultat Insuffizienzen und Stenosen der Herzklappen sind.

Nach epidemiologischen Angaben von Dare et al. (1993) gehören die senilen, dystrophischen Aortenklappenveränderungen mit 51% zu den häufigsten Indikationen für Klappenoperationen. Sie haben damit in neuerer Zeit die bikuspidalen Operationen und Operationen postinflammatorischer Klappen aufgrund rheumatischer Ereignisse mit 36% verdrängt.

Bei den ausgeprägten, deformierenden und stenosierenden Verkalkungen der Aortenklappen spricht man vom Mönckeberg-Typ. Mönckeberg (1904) beschrieb histologisch sichtbare Kalkablagerungen, die für eine beginnende Klappensklerose stehen. Diese Untersuchungen wurden von Ashworth (1946) unterstützt, der Entzündungen um die Kalkherde beobachtete. Diese entzündliche Genese kann nicht nur makroskopisch beobachtet werden, sondern muss histologisch belegt werden (Otto et al. 1994). Die Klappenveränderung nach Mönckeberg ist assoziiert mit höherem Alter und Koronarsklerose (Peter et al. 1993). Hort (1999) fasst zusammen, dass die Veränderung einem multifaktoriellen Geschehen unterworfen ist. Es zeigen sich ätiologische Gemeinsamkeiten zur Atherosklerose (Mohler et al. 2001). Diese Erkrankung geht ebenso von einer inflammatorischen Ursache aus (Ross 1999). Auch die Ähnlichkeit der Risikofaktoren lässt Zusammenhänge erkennen.

Zu den „Odds Ratios“ der Herzinsuffizienz gehören Rauchen, geringe körperliche Aktivität und das männliche Geschlecht (He et al. 2001).

All diese Faktoren können über kurz oder lang zur Schädigung am Myokard über eine erhöhte Wandspannung, Aktivierung von Barorezeptoren und Minderperfusion im Gewebe führen. Durch Aktivierung neuroendokriner Mechanismen erfolgt eine Gegenregulation, sodass die peripheren Organe zunächst ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Chronifiziert dieser Prozess, entsteht ein Circulus vitiosus (Abb. 3) und die Herzinsuffizienzsymptomatik schreitet voran (Weil und Schunkert 2006). Es kommt zum ventrikulären Remodeling und weiterer myokardialer Zellschädigungen (Cohn et al. 2000).

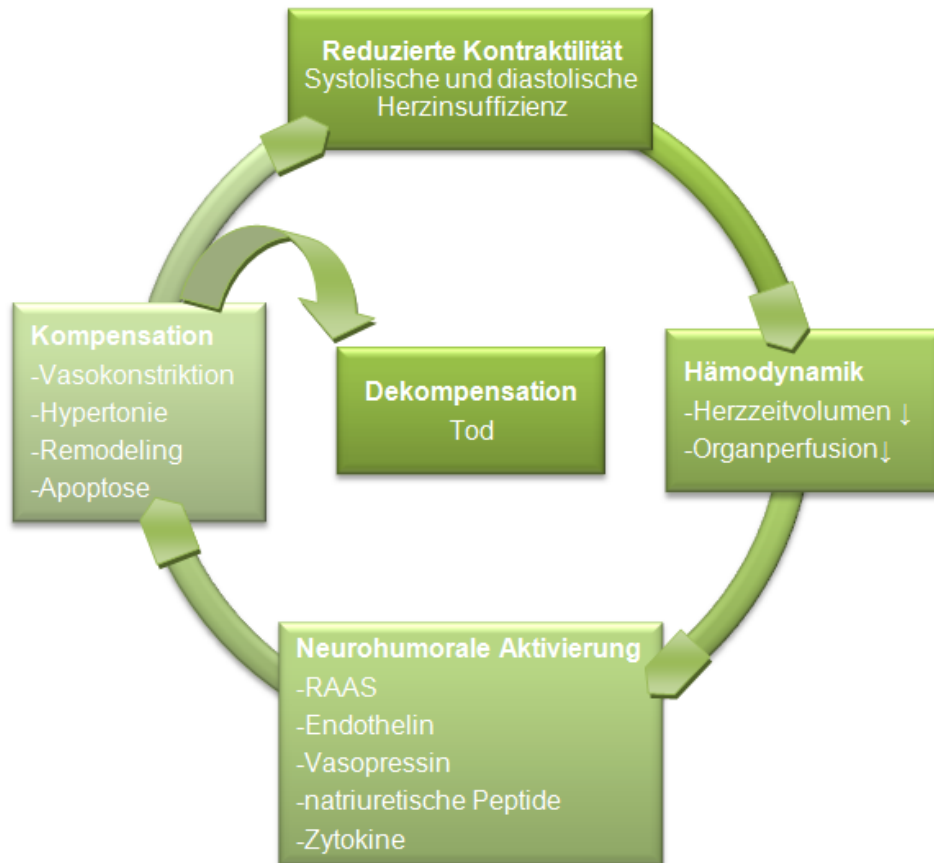


Abb. 3: Circulus vitiosus der Progression der Herzinsuffizienz nach Weil und Schunkert (2006, S.3)

Seixas-Cambão und Leite-Moreira (2009) beschreiben drei Hauptbestandteile der neurohumoralen Antwort am insuffizienten Herzen.

1. Bei der hämodynamischen Gegenregulation kommt es zu einer Wasser- und Salzretention, zur arteriellen Vasokonstriktion und zur kardialen Stimulation. Diese wirken nicht nur lokal am Herzen, sondern auch peripher an den Organen wie Nieren, Muskeln und auch Blutgefäßen. Damit werden der Perfusionsdruck der Organe und der kardiale Auswurf aufrechterhalten.

2. Es kommt zu einer Aktivierung des Immunsystems, die zur ansteigenden Expression von Zytokinen, TNF- α , IL-1, IL-6 und CD14 führt, sowohl systemisch (Levine et al. 1990) als auch lokal (Torre-Amione et al. 1996). Die Zytokine bewirken einen negativ inotropen Effekt auf den linken Ventrikel (Meldrum 1998). Sie unterstützen den Wandel im Metabolismus der Kardiomyozyten und das ventrikuläre Remodeling (Diwan et al. 2003). Bis heute ist nicht genau geklärt, welche Faktoren die Immunantwort genau auslösen.

3. Es kommt zur Hypertrophie und zum Remodeling. Wie oben beschrieben wird dies unterstützt durch Mediatoren und zusätzlich ausgelöst durch biochemischen Stress durch die Aktivierung von Wachstumsfaktoren und durch Zelladhäsionsmoleküle. Dies führt letztendlich zur Veränderung der Kardiomyozyten (Nekrose und Apoptose), der extrazellulären Matrix und der Mikrozirkulation (Bohle und Fink 2002).

2.3 Ätiologische Gemeinsamkeiten zwischen der marginalen Parodontitis und der Herzinsuffizienz

2.3.1 Kausalzusammenhang von Parodontitis auf Allgemeinerkrankungen

In der Klassifikation des internationalen Workshops von Oak-Brook (Armitage 1999, Vgl.: 2.1.1) wird die Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung beschrieben. Dabei zeigen ätiologisch besonders Bindegewebs- und Stoffwechselerkrankungen sowie hämatologische und immunschwächende Erkrankungen einen deutlichen Zusammenhang zur Zahnbetterkrankung. Beispiele dafür sind Diabetes mellitus, Leukämie, zyklische Neutropenie und das Glykogenspeicher-Syndrom. Sind Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines gesunden Parodonts gestört, unterliegt das hämostatische Gleichgewicht pathogenen Veränderungen. Es lässt sich ableiten, dass eine persistierende Parodontitis einen negativen Einfluss auf den Gesundheitszustand des Menschen hat. Dieser Zusammenhang steht heute besonders im Interesse der Wissenschaft (Scannapieco 1998).

Die Wundfläche der Zahnfleischtasche bei Parodontitiserkrankten beträgt bis zu 20 cm² (Loos 2005). Die Tasche ist ohne ausreichende Therapie von parodontalen Mikroorganismen besiedelt. Sie können auf der gesamten Fläche pathogene Schäden hervorrufen. Dass es zu systemischen Wechselwirkungen kommt, kann damit nicht ausgeschlossen werden. Bei der akuten nekrotisierenden ulzerierenden Gingivitis (ANUG) äußert sich die Beteiligung neben starken Schmerzen, in Fieberschüben und Abgeschlagenheit.

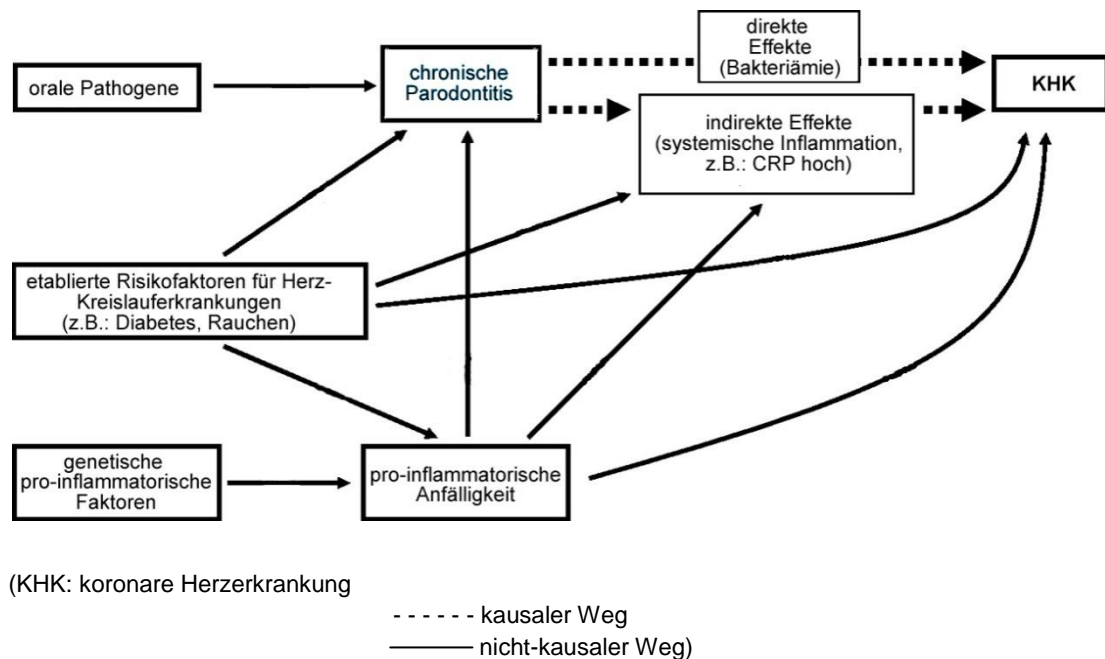
Erstmals wurde nach Untersuchungen von D'Aiuto et al. (2005), Loos (2005) und Tonetti et al. (2007) ein Zusammenhang dokumentiert, der neben vorliegender Parodontitis auch erhöhte Werte für Entzündungsmediatoren wie CRP, TNF- α und

erhöhter Leukozytenzahl nachwies. Auch im Rahmen einer Geburt sind Entzündungsmediatoren wie PG-E2 und TNF- α anwesend. Zusammen mit einer manifesten Parodontitis können diese bei pathologischer Wertüberschreitung frühzeitige Wehen auslösen und nachfolgend Frühgeburten begünstigen (Manau et al. 2008).

Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus ist, aufgrund rasant steigender Inzidenz weltweit (WHO 2006), besonders ins Blickfeld ärztlicher und zahnärztlicher Untersuchungen gelangt. Diabetische Folgeerkrankungen können Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Retino-, Nephro- und Neuropathien sein. Sie gipfeln in der Konsequenz der diabetischen Fußamputationen (Klein 1995). Zahnärztlich relevant, so stellten Emrich et al. (1991), Tervonen und Oliver (1993) und Campus et al. (2005) fest, erhöht sich das Risiko an Parodontitis zu erkranken um den Faktor 3,5. Persistierende hyperglykämische Spiegel führen zu stärkeren Immunreaktionen auf Parodontalpathogene und damit zu einem stärkeren Voranschreiten der Parodontitis (Nishimura et al. 2007; Southerland et al. 2006). Umgekehrt verhält es sich so, dass auch eine unbehandelte Parodontitis den Diabetes mellitus negativ beeinflusst. Der Grund dafür ist, dass die Insulinresistenz der Zellen verstärkt wird. Damit werden alle oben genannten Folgeschäden verstärkt (Taylor 2003). In vielen Studien konnte der positive Einfluss einer Parodontaltherapie beobachtet werden (Grossi et al. 1997; Kiran et al. 2005; Rodrigues et al. 2003; Skaleric et al. 2004). Nur 36% der befragten Diabetiker sind sich dieser Konsequenz bewusst (TNS Emnid-Umfrage 2006).

Bei den zerebrovaskulären Erkrankungen wurde nachgewiesen, dass das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalls bei Anwesenheit einer parodontalen Erkrankung um das 2- bis 3-fache steigt (Grau et al. 2004; Wu T et al. 2000).

Um den beobachteten Zusammenhang zwischen koronarer Herzerkrankung und Parodontitis zu erklären, wurden mehrere kausale und nicht-kausale Wege beschrieben (Beck et al. 1996; Danesh et al. 1997, Dietrich et al. 2008). In Abb. 4 sind diese Beziehungen zusammengefasst (Dietrich et al. 2008).



(KHK: koronare Herzerkrankung

Abb. 4: Kausalzusammenhang von Parodontitis und koronarer Herzerkrankung nach Dietrich et al. (2008, S.1672)

In epidemiologischen Studien kann zwischen diesen beiden nicht unterschieden werden, sodass beide Wege einen Einfluss auf die koronare Herzerkrankung haben können. Die chronische Parodontitis kann durch direkte Faktoren, wie Bakteriämien, und durch indirekte Faktoren, wie hohe Entzündungsparameter, zur koronaren Herzerkrankung führen (Danesh et al. 1997). Zum nicht-kausalen Weg zählen genetische oder wirtseigene Faktoren, die die Anfälligkeit für Artherosklerose und chronische Parodontitis erhöhen. So hat das Rauchen einerseits einen Einfluss auf die parodontale Gesundheit (Tomar und Asma 2000), ist aber auch ein bekannter Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung. Ebenso begünstigt das Rauchen die pro-inflammatorische Anfälligkeit und die systemische Inflammation (Dietrich et al. 2008). Sowohl für die Parodontitis als auch für die koronare Herzerkrankung werden starke genetische Komponenten angenommen (Arnett et al. 2007; Kinane et al. 2005a). Diese begünstigen entzündliche Geschehnisse.

2.3.2 Einfluss der Parodontitis auf die Herzinsuffizienz

Viele Studien beschäftigen sich mit den Zusammenhängen zwischen Parodontitis und Atherosklerose bzw. den kardiovaskulären Erkrankungen und deren Folgen. Auf Grundlage der bisherigen Datenlage vermutet man einen moderat positiven Zusammenhang (Kebuschall und Jepsen 2011). Ob auch eine kausale Assoziation vorliegt, kann noch nicht eindeutig geklärt werden.

Es ist lange bekannt, dass es bei bestimmten ärztlichen Behandlungen zu Bakteriämien kommt. Dabei stehen an erster Stelle die zahnärztlichen Maßnahmen in unterschiedlichem Ausmaß, gefolgt von Maßnahmen im urogenitalen Bereich und gastrointestinalen Eingriffen (Everett und Hirschmann 1977). Entscheidend für das Ausmaß sind die Invasivität der zahnärztlichen Methode und der Entzündungsgrad des parodontalen Gewebes. Es ist evident, dass parodontal erkrankte Patienten einem erhöhtem Bakteriämierisiko ausgesetzt sind (Forner et al. 2006). Ihre Zahnfleischtaschen weisen neben einer Vielzahl von gramnegativen Parodontalpathogenen auch Streptokokken (S.) der Gruppe *S. mitis* und *S. anginosus* auf. Diese zählen zu den Pathogenen der Endokarditis. Unter den Maßnahmen hat die Einzelzahnextraktion eine Prävalenz von 51% für das Risiko einer Bakteriämie. Multiple Extraktionen ($\geq 68\%$) und intraligamentäre Anästhesie führen fast in 100% der Fälle zur Bakteriämie (Seymour et al. 2000). Bei der Parodontalprophylaxe tritt in Abhängigkeit der parodontalen Gesundheit eine niedrige Prävalenz zwischen 0-40% auf. Auch häusliche Mundhygienemaßnahmen gehören dazu, wie Zähneputzen mit bis zu 26% und Kaugummi kauen mit einer Prävalenz zwischen 17-51% (Kinane et al. 2005b; Seymour et al. 2000, Wilson et al. 2007). Neben den parodontalen Geweben sehen Lassnig et al. (2004) weitere Quellen potentieller Infektionsherde, die eine Bakteriämie auslösen können, in inflammatorischen Geschehnissen im Kiefer und im nasopharyngealen Bereich.

Primäre Ursachen für eine lebensbedrohliche, infektiöse Endokarditis, ausgelöst durch die Bakteriämie, können mitunter Erkrankungen an Zähnen und Parodont sein (Barco 1991; Wilson et al. 2007). Bei den meisten Patienten entwickelt sich keine Endokarditis und die eingedrungenen Bakterien sind innerhalb von Minuten nicht mehr nachweisbar (Roberts et al. 1992). Anders verhält es sich, wenn die Integrität des Endokards gestört ist. Die American Heart Association (Hunt et al. 2001) definiert dafür Hochrisikogruppen, bei denen durch Antibiotikaprophylaxe das Endokarditisrisiko kompensiert wird (Horstkotte 1999). Diese ist indiziert bei invasiven zahnärztlichen Behandlungen (Naber et al. 2007).

Dietrich et al. (2008) beschreiben einen Kausalzusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung. Über direkte (Bakteriämie) und indirekte (systemische Inflammation) Effekte führt die chronische Parodontitis zu Schäden am Herzen. Modulierenden Einfluss haben genetische und wirtseigene Faktoren.

Aus der Sicht von Seymour et al. (2007) wurden folgende Hypothesen aufgezeigt und zusammengefasst:

1. Es könnte sich um einen genetisch festgelegten Phänotyp handeln, der sowohl ein hohes Risiko für Atherosklerose als auch der parodontalen Infektion entwickelt.
2. Beschreibt er das Modell der systemischen Infektion, welches durch erhöhte zirkulierende Zytokine und inflammatorische Mediatoren gekennzeichnet ist. Diese zerstören die Intaktheit des Endothels und setzen die Atherosklerose in Gang.

Eine weitere Theorie, das Infektionsmodell (Seymour et al. 2007), beschäftigt sich mit der Idee, dass Bakterien, die über den Blutstrom in das Endothel eindringen, dort zur Inflammation und zur Atherosklerose führen.

Das letzte Modell beschreibt die Kreuzreaktion oder molekulare Mimikry zwischen bakteriellen Antigenen und körpereigenen Antigenen. Es kommt zu einer überschießenden Immunantwort (Wick et al. 1999) vermittelt durch Hitzeschockproteine (HSPs). Diese werden bei den Bakterien GroEL genannt und sind bei den Parodontopathogenen Pg, Fn und Aac nachweisbar (Hotokezaka et al. 1994; Maeda et al. 1994).

Bei Fortschreiten einer Atherosklerose manifestiert sich klinisch die koronare Herzerkrankung. Mögliche Verursacher einer entzündungsbedingten Gefäßveränderung stellen Viren, Bakterien und Entzündungsvermittler dar. Bei den Bakterien vermutet man *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* und *Porphyromonas gingivales* (Paquette et al. 2007). Zusätzlich wird eine genetische Prädisposition diskutiert, die eine pathologische Entzündungsantwort bedingt und eine Progression von Parodontitis und koronarer Herzerkrankung unterstützt (Kornman et al. 2002).

Geht man davon aus, dass Parodontalpathogene in gingivale Gewebe eindringen (Papapanou et al. 1994) und damit lokal und systemisch eine Entzündungsantwort hervorrufen, erklärt sich die Hypothese von Beck et al. (1998) folgendermaßen. Parodontitis erhöht die Entzündungslast eines Patienten. Dabei steigen im Plasma unter anderem die Werte der Akute-Phasenproteine wie CRP, die Werte der Zytokine wie IL-1 und IL-6, der TNF- α und auch Koagulationsfaktoren wie Fibrinogen (Loos et al. 2000, Loos 2005). Interventionsstudien von D’Aiuto et al. (2004a) wieder-

rum konnten Serummediatoren (IL-6) und den CRP signifikant durch eine PAR-Therapie senken.

Ein weiterer wichtiger Parameter für atherosklerotische Erkrankungen ist die Intima-Media-Dicke. Sie nimmt mit dem Schweregrad der Parodontitis (Beck et al. 2001) und der Konzentration bestimmter (Aac, Pg, Tf, Td) subgingivaler Parodontalkeime signifikant zu (Desvarieux et al. 2005). Auch die endotheliale Dysfunktion, als Vorstufe zur Atherosklerose, konnte mit der Parodontitis assoziiert werden (Amar et al. 2003). Durch eine parodontale Behandlung verbesserte sich die Endothelfunktion (Mercanoglu et al. 2004; Tonetti et al. 2007). Schlussendlich unterstreicht der Nachweis der DNA von parodontalen Keimen in atherosklerotischer Plaque den ätiologischen Zusammenhang (Haraszthy et al. 2000).

Ungeklärt bleibt, ob das Rauchen als Störfaktor den Zusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung beeinflusst. Es wird mit der Entstehung beider Krankheitsbilder assoziiert. Weiterhin muss geklärt werden, ob sonstige Störfaktoren existieren, wie BMI, mangelnde Bewegung oder hereditärer Hintergrund der Herzerkrankung (Meurman et al. 2004). Zumindest eine Altersunabhängigkeit konnte in mehreren Studien belegt werden. Die Assoziation der Parodontitis zu atherosklerotischen Erkrankungen war stärker bei jüngeren Probanden (<65 Jahren) aufgetreten (DeStefano et al. 1993; Dietrich et al. 2008; Hujoel et al. 2000; Morrison et al. 1999). Es muss in weiteren Interventionsstudien untersucht werden, ob durch Elimination der Parodontitis eine Abschwächung der koronaren Herzerkrankung erreicht wird.

Die biologischen Mechanismen zum Entzündungsgeschehen am Endothel scheinen plausibel und spielen sich bei der Entwicklung der entzündlichen Aortenklappenveränderung in gleicher Weise ab. Erst in neuerer Zeit wird auch der degenerativen Aortenklappenstenose ein aktiver Entzündungsprozess zugeschrieben (Parolari et al. 2009). Sie ist nicht nur Folge des Alterungsprozesses, sondern beinhaltet Komponenten endothelialer Läsionen, Entzündungsinfiltraten und Akkumulationen von Lipiden. Die degenerative Aortenklappenstenose endet in extrazellulären Matrixremodeling, kalzifizierenden Knoten und Knochengeweben (Parolari et al. 2009). Die frühen Läsionen ähneln sich aus pathologischer Sicht.

Die Pathogenese beginnt ebenfalls mit der endothelialen Dysfunktion, ausgelöst durch mechanischen Stress und Einwandern von entzündlichen Infiltraten, die vor allem aus Makrophagen und T-Lymphozyten bestehen (Otto et al. 1994). Mastzellen werden aktiviert und degranulieren Entzündungsmediatoren. Für die Pathogenese

der Klappenveränderung spielen vor allem TNF- α , IL-1 β , Matrix-Metallo-Proteinase (MMPs) und die Wachstumsfaktoren Transforming-Growth-Faktor- β 1 (TGF- β 1) sowie Vascular-Endothelial-Growth-Faktor (VEGF) eine Rolle (Jian et al. 2003; Kaden et al. 2003, 2005; Soini et al. 2003). Durch erhöhte Level von E-Selectin im Plasma können immer mehr aktivierte Monozyten ins Gewebe übertreten und die Entzündung aufrechterhalten (Diehl et al. 2008). Mazzone et al. (2004) stellten fest, dass initial erhöhte Werte des Hitze-Schock-Proteins (HSP) nachweisbar sind, wie auch bei Untersuchungen zur Atherosklerose.

Den Klappenveränderungen wird, wie der Atherosklerose, ein multifaktorielles Geschehen zugeschrieben. Sie teilen sich gemeinsame Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes, das männliche Geschlecht und Rauchen (Lindroos et al. 1994; Mohler et al. 1991; Stewart et al. 1997).

Degenerationen der Aortenklappen führen zu myokardialen Veränderungen, die durch chronische Druckbelastung ausgelöst werden. Als Gegenregulation kommt es zunächst zur Hypertrophie des linken Ventrikels und in Folge dessen zur Herzinsuffizienz. In einer Studie von Angeli et al. (2003) konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen linker Ventrikelmasse und dem Grad der parodontalen Erkrankungen bei Patienten mit essentieller Hypertonie gibt.

Auch Apoptose kann bei diesen Umbauvorgängen eine Rolle spielen und wurde als Einflusswert für die Herzinsuffizienz identifiziert (Narula et al. 1999). Lee et al. (2005) konnten in vitro nachweisen, dass *Porphyromonas gingivalis* sowohl zu Hypertrophie als auch zu Apoptose von Kardiomyozyten führt. In den Folgestudien konnten sie die Aktivierung der MMP-9 nachweisen, welche an den Umbauvorgängen beteiligt ist (Lee et al. 2006). Sie identifizierten dabei den p38 MAPK Signalt-ransduktionsweg, der in Abhängigkeit von Pg zum Zelltod führt (Wu HC et al. 2008).

2.3.3 Potenzielle Erklärungsmodelle am Herzen in Bezug auf die parodontale Infektion

Über passagere Bakteriämien gelangen Keime in den Blutkreislauf. Sie können auf direktem Weg in Endothelien einwandern oder durch Auslösen einer überschießenden Entzündungsantwort indirekt Schaden hervorrufen (Persson und Imfeld 2008).

In in vitro Studien konnten die Vorgänge an Endothelien identifiziert werden, wie sie sich möglicherweise im Körper abspielen. Dabei stellt *Porphyromonas gingivalis* einen Modellkeim dar, da er gewebebegängig ist und eine Vielzahl Virulenzfaktoren besitzt.

Beim Zerfall der Bakterien werden die in ihrer äußeren Hülle (Raetz 1990) befindlichen Lipopolysaccharide (LPS) frei, die als schädigende Endotoxine ihre Wirkung ausüben. Das Lipopolysaccharid-Binding-Protein (LBP) bildet einen Komplex mit dem LPS. Daraufhin interagiert der LBP-LPS- Komplex mit dem membranständigen CD14- Rezeptor (Wright et al. 1990). CD14 wird vor allem auf Makrophagen und Monozyten (CD 68) exprimiert (Tobias und Ulevitch 1993). Zusammen mit dem Toll-like-Rezeptor (TLR) wird die transmembrane Signalkaskade über NF- κ B induziert und Transkriptionsfaktoren für die Genexpression werden aktiviert. Neben Aktivierung der Expression von Adhäsionsproteinen, wie E-Selektin und Vascular-Zell-Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), werden auch proinflammatorische Mediatoren, wie IL-1 und TNF- α produziert (Ulevitch und Tobias 1995). Gleichzeitig findet die Bildung weiterer TLRs statt. Ebenso wird das Monozyten-chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) gebildet, welches die Monozyten-Migration von den Blutgefäßen in den subendothelialen Raum reguliert. In gleicher Weise erhöht sich die Adhäsion von passageren Monozyten an endothelialen Zellen, wie beispielsweise über VCAM-1 (Roth et al. 2007).

Die zu den Hitzeschockproteinen (HSPs) gehörenden homologen Proteine GroEL der Bakterien, führen zur Kreuzreaktion und stimulieren bzw. verstärken ebenfalls die Immunabwehr. Weitere Mechanismen der Protease Gingipain führen zur endothelialen Dysfunktion. Dabei initiiert das proteolytische Enzym den apoptotischen Zelltod (Sheets et al. 2005, 2006) als auch die Induktion von oxidativem Stress (Ekuni et al. 2009).

Diese Zusammenhänge sind in Abb. 5 von Kepschull et al. (2010) zusammengefasst und erklären die Wirkungen der Parodontalkeime an endothelialen Zellen der Arterien, wie sie histologisch entsprechend am Endokard vorliegen.

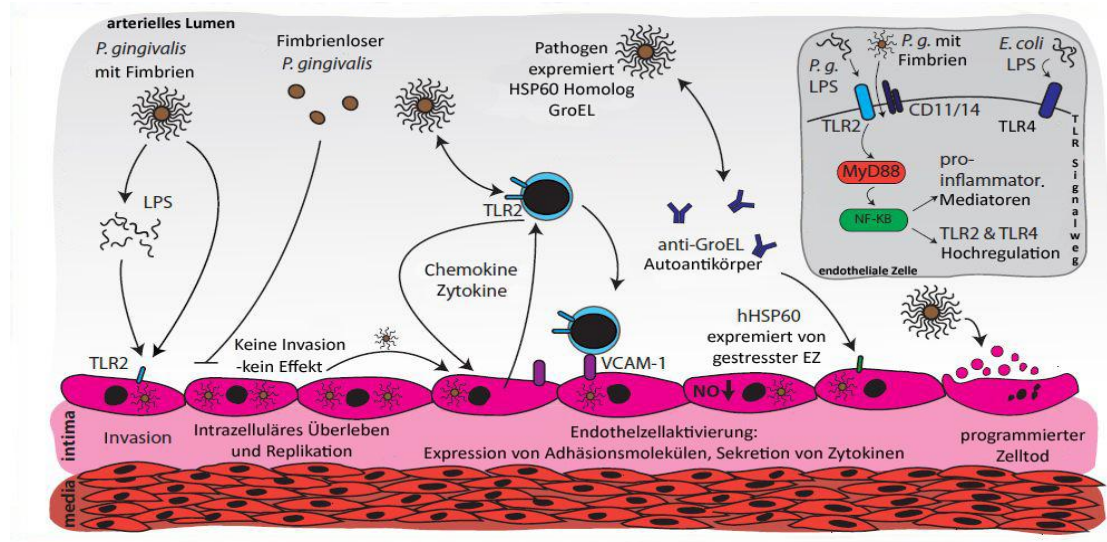


Abb. 5: Wechselwirkung parodontaler Erreger mit Endothelzellen nach Kebuschull et al. (2010, S.888)

2.4 Zielstellung

Bis heute ist unklar, ob es einen Kausalzusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und Herzinsuffizienz gibt. Dazu sind nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt worden. Die Mechanismen der Endothelläsionen und Plaquebildung bei arteriosklerotischen Erkrankungen und koronaren Herzerkrankungen sind hingegen schon intensiv erforscht.

Ziel unserer Arbeitsgruppe war es, zu untersuchen, ob parodontalpathogene Mikroorganismen im Myokard nachweisbar sind und ob ihre Toxine (LPS) am myokardialen Gewebe wechselwirken und auf diese Weise Entzündungsreaktionen in den Myokardzellen verursachen können. Probanden mit Aortenklappenstenosen bzw. -insuffizienzen wurden zahnärztlich auf den aktuellen Zahnstatus und Parodontalstatus untersucht. Zusätzlich wurden Proben oraler Bakterien aus den tiefsten Parodontaltaschen entnommen.

In weiteren Teilprojekten wurden zum einen die oralen Proben und die Herzproben mikrobiologisch durch PCR untersucht. Zum anderen wurden die Herzproben auf Proteinebene mittels Western Blot zum Nachweis des LPS-Binding-Proteins aufbereitet (Semper 2012). Es handelt sich in jedem Projekt um dasselbe Patientenkollektiv, wobei die Charakterisierung der Studienteilnehmer hinsichtlich der untersuchten klinischen Parameter in allen Teilprojekten identisch ist. Da es sich bei der vorlie-

genden Studie um ein Pilotprojekt handelt, werden die erhobenen klinischen Daten hier ebenfalls vorgestellt.

Ziel dieses Teilprojektes war es, den parodontalen Gesundheitszustand von Patienten zu erfassen und anhand von Gewebeschnitten von Ventrikel, Atrium und Klappe das Herzgewebe histologisch aufzubereiten. Für die H.E.-Färbung wurde ein Inflammationsscore von 0 bis 3 erhoben. Für die immunhistochemischen Färbungen wurden folgende Parameter durchgeführt: CD68-Expression zum Nachweis von Makrophagen und CD14/LPS-Bindungsprotein-Rezeptor. Es folgte die direkte Zählung der CD68- und CD14-exprimierenden Makrophagen pro Mikroskopie-Gesichtsfeld. Sie dienen dem Nachweis von möglichen Wechselwirkungen zwischen Parodontalpathogenen und myokardialen Geweben.

3 Material und Methoden

3.1 Administrative Vorbereitungen

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (Nr.6/2/09) der Georg-August-Universität Göttingen wurden stationäre Patienten der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie in der Universitätsmedizin aufgesucht, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff nötig war. Dabei handelte es sich um Aortenklappenersatz- Operationen und gegebenenfalls weitere geforderte invasive Therapien wie Bypass-Operationen.

3.2 Aufklärung

Die Patienten wurden vor der zahnärztlichen Untersuchung eingehend über die Untersuchung informiert und erklärten durch Unterzeichnung eines Aufklärungsbogens und einer Einverständniserklärung ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie (siehe Anhang).

3.3 Zeitpunkt der Untersuchung

Die Probanden wurden entweder prä-OP (n=21) oder post-OP (n=9) untersucht.

3.4 Auswahl der Patienten

Der Gesundheitszustand der Patienten ließ eine Operation zu und schloss einen akuten Entzündungsprozess anderer Genese aus.

Die Teilnahme war freiwillig, schloss aber Patienten unter folgenden Kriterien aus:

- Zahnlosigkeit
- Apoplex oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- Tod vor oraler Untersuchung

- Patienten unter 35 Jahren wegen des geringeren Risikos einer Parodontalerkrankung
- nicht durchführbare orale Untersuchung
- postoperativer Gesundheitszustand erlaubt nach Feststellung durch den behandelnden Arzt keine zusätzlichen Belastungen (zahnärztliche Untersuchung)
- Immunsupprimierte Patienten
- Organtransplantierte Patienten
- Vorliegen von Hepatitis A, B, C, TBC, HIV
- Suchtkranke Patienten.

3.5 Pseudonymisierung

Alle Patientendaten, die zu analysieren waren, wurden durchnummeriert und die Datenblätter pseudonymisiert. Die Patienten wurden dafür in der Reihenfolge ihres Einschlusses mit einem Studiencode nummeriert.

3.6 Klinisch-zahnärztliche Untersuchung

3.6.1 Kalibrierung

Vor Beginn der Untersuchung der Patienten wurde eine Kalibrierung unter den Untersuchern durchgeführt. Dabei wurde die gesamte klinische- zahnärztliche Analyse (ab Punkt 3.6.3) unter gleichen Bedingungen von 2 Personen durchgeführt. Die Übereinstimmung lag, bei einer Abweichung von $\pm 1\text{mm}$, bei über 80%.

3.6.2 Endokarditisprophylaxe

Vor jeder zahnärztlichen Untersuchung wurde eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt. Nach Empfehlung der American Heart Association (Wilson et al. 2007) erhielt jeder Patient 60min vor Durchführung der Untersuchung 2g Penicillin oder bei Vorliegen einer Penicillinallergie 600mg Clindamycin.

3.6.3 Anamnesebogen

Die Teilnehmer wurden gebeten einen Fragebogen auszufüllen, der u.a. Fragen über Allgemeinerkrankungen, Nikotinkonsum und Mundgesundheit, Zähne und des Zahnfleisches enthält (siehe Anhang). Nach Gegenprüfung vom Prüfarzt erfolgte die Untersuchung.

3.6.4 Zahnstatus und gingivale Entzündung

3.6.4.1 DMF- T- Index

Zur Messung der Kariesinzidenz wurde der DMF-T-Index verwendet, der die kariösen (D = decayed), extrahierten (M = missing) oder mit Füllungen (F = filled) versorgten Zähne (Teeth) summiert (Hellwig et al. 2007). Der DMF-T-Index kann somit einen Maximalwert von 28 annehmen. Weisheitszähne werden nicht berücksichtigt. Der DMF-T wurde zur erhöhten und differenzierten Aussagekraft in DT, MT und FT unterteilt.

3.6.4.2 Papillen-Blutungs-Index (PBI)

Mit Hilfe des Papillen-Blutungs-Index (PBI) wurde das Auftreten einer Blutung im Papillenbereich nach vorsichtigem Ausstreichen des Sulkus mit einer stumpfen Parodontalsonde beurteilt (Hellwig et al. 2007). Die Sondierung erfolgte im ersten und dritten Quadranten oral und im zweiten und vierten Quadranten vestibulär. „Die Sonde wurde unter relativer Trockenlegung in einem Winkel von 45° zur Zahnachse geführt. Dann wurde der Sulkus von der Papillensbasis ausgehend zur Papillenspitze vorsichtig ausgestrichen. Die Blutung wurde nach ca. 20s beurteilt.

Folgende Bewertungen wurden unterschieden:

- Grad 0: keine Blutungen
- Grad 1: Auftreten eines Blutungspunktes
- Grad 2: Auftreten mehrerer Blutungspunkte oder einer Blutlinie
- Grad 3: Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut
- Grad 4: profuse Blutung nach der Sondierung; Blut fließt über den Zahn.“
(Hellwig et al. 2007, S. 395)

3.6.5 Parodontalstatus

3.6.5.1 Sondierungstiefe (ST)

Mittels einer millimeterskalierten Parodontalsonde (PCP 15, Hu-Friedy) wurden Taschensondierungstiefen der Zahnfleischtaschen und das klinische Attachmentlevel erhoben. Dazu fand an jedem Zahn eine modifizierte Vier-Punkt-Messung statt (mesio-vestibulär, disto-vestibulär, mesio-oral und disto-oral)(Hellwig et al. 2007).

3.6.5.2 Attachmentlevel (AL)

Die Bestimmung des klinischen Attachmentlevels (Distanz zwischen Schmelz– Zement– Grenze und klinisch sondierbarem Boden der Zahnfleischtasche) erfolgte am jeweils tiefsten der o.g. vier Messpunkte (Hellwig et al. 2007).

3.6.6 Zahnärztliche Diagnose

Für den Grad der Gingivitis wurde wie oben beschrieben der PBI verwendet.

Die Einteilung der Parodontitis erfolgte in die Gruppen schwere Parodontitis, moderate Parodontitis und milde oder keine Parodontitis (s. Tabelle 2), gemäß der Einteilung der CDC (Centers for Disease Control and Prevention)- und AAP (American Academy of Periodontology)-Arbeitsgruppe (Armitage 2003).

Dabei ist die schwere Parodontitis definiert durch mindestens oder mehr als zwei interproximale Messwerte des AL von $\geq 6\text{mm}$ (nicht am gleichen Zahn) und zusätzlich mindestens oder mehr als ein interproximaler Messwert mit einer ST von $\geq 5\text{mm}$. Die moderate Parodontitis tritt auf, wenn mindestens oder mehr als zwei interproximale Messwerte des AL bei $\geq 4\text{mm}$ liegen (nicht am gleichen Zahn) oder aber mindestens oder mehr als zwei interproximale Messwerte der ST einen Wert $\geq 5\text{mm}$ (nicht am gleichen Zahn) annehmen.

Die milde oder keine Parodontitis liegt vor, wenn weder die moderate noch die schwere Parodontitis auftreten (Page und Eke 2007).

Tabelle 2: Einteilung der Parodontitis nach Page und Eke (2007)

Grad der Parodontitis	Definition
Keine oder milde Parodontitis	Weder „moderate“ noch „schwere“ Parodontitis
moderate Parodontitis	≥ 2 interproximale Messwerte mit einem CAL $\geq 4mm$ (nicht am selben Zahn) oder ≥ 2 interproximale Messwerte mit ST $\geq 5mm$ (nicht am selben Zahn)
schwere Parodontitis	≥ 2 interproximale Messwerte mit einem CAL $\geq 6mm$ (nicht am selben Zahn) und ≥ 1 interproximaler Messwert mit ST $\geq 5mm$

3.7 Gewinnung von Gewebeproben

Die Gewinnung der Gewebeproben von Atrium, Ventrikel und Klappe erfolgte in der Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen (Direktor: Prof. Dr. Schöndube). Das Gewebe wurde unabhängig von der geplanten wissenschaftlichen Studie routinemäßig bei den durchgeführten herzchirurgischen Eingriffen entnommen. Die Bereitstellung erfolgte je nach Verfügbarkeit des humanen Gewebematerials sowie nach Rücksprache mit dem jeweiligen Operateur. Das bei der OP anfallende Gewebe wurde durch den jeweiligen Operateur direkt an die Studiengruppe weitergegeben und bis zur Verwendung bzw. geplanten Analyse bei -80°C gelagert.

Vorab wurde eine Einwilligung der Patienten für die wissenschaftliche Nutzung des humanen Herzgewebes eingeholt (siehe Anlage).

3.8 Untersuchung des Herzgewebes

Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden, ob die Toxine der Parodontalpathogene in Wechselwirkung mit dem myokardialen Gewebe treten bzw. eine Entzündungsreaktion am Myokard bewirken.

Nach Aufbereitung des verfügbaren Gewebes von Atrium, Ventrikel und Klappe in Paraffinblöcken, wurde es verschiedenen Färbemethoden unterzogen. Dabei dient die H.E.-Färbung der Beurteilung der Inflammation eines Gewebes. Die immunhistochemischen Färbungen mit CD68 und CD14 geben Aufschluss über Stoffwechselprodukte bei Zerfall gramnegativer Bakterien und deren mögliche Wirkung auf Gewebe.

Für die Gewebeschnitte der H.E.-Färbung wurden Scores von 0 bis 3 vergeben, dies als Ausdruck für entzündliches Geschehen. Aufgrund des klaren und gut einschätzbaren Signals nach der Färbung wurden in den nachfolgenden Färbungen (CD68 und CD14) entsprechende Bereiche aufgesucht. Es wurde eine direkte Zählung der CD68- und CD14-exprimierenden Makrophagen pro Mikroskopie-Gesichtsfeld vorgenommen. Mangelnde Fixation und Gewebeerstörung des Klappenanteils führten dazu, dass eine Bewertung nur bei der H.E.-Färbung ausreichend erfolgen konnte.

3.8.1 Vorbereitung der Paraffinschnitte zur Probenaufbereitung

Im Anschluss an die Biopsie von Atrium, Klappe und Ventrikel wurden die Gewebe für den Transport in Kochsalzlösung gelagert. Gleich nach dem Zuschnitt auf höchstens 1,0 x 1,0 x 0,5 cm Größe wurden die Präparate in Formalin Solution 10% Neutral buffered (Roth, Karlsruhe, Deutschland) für mindestens 36 Stunden fixiert. Daraufhin wurden die Proben, in die mit der Projektnummer beschrifteten Universal-Einbettkassetten (R. Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland) überführt und ca. eine Stunde in Leitungswasser gewässert, bevor sie einer Spülung mit bi dest. unterzogen wurden.

Anschließend erfolgte das sorgfältige Stapeln und Einhängen der Kassetten in den Präparatekorb des Einbettautomaten TP 1020 (Leica Camera AG, Solms, Deutschland). Der Automat bereitet die Proben automatisch durch mehrmaliges aufeinanderfolgend sukzessives Einwirken von Alkohol, Chloroform und Paraplast Plus soweit auf, dass sie anschließend in der Ausgießstation (Leica Camera AG, Solms, Deutschland) mit Paraplast Plus bei 65°C in die Paraffinblöcke gegossen werden konnten.

Bevor die Blöcke unbegrenzt bei Raumtemperatur gelagert wurden, mussten sie auf der Kühlplatte KUNZ CP-4 (Leica Camera AG, Solms, Deutschland) für mindestens 15min abkühlen. Mit dem Schlittenmikrotom SM 2000 R (Leica Camera AG, Solms, Deutschland) wurden anschließend mit der Klinge Mikrotome Blades S 35 der Fa.

Feather $1\mu\text{m}$ große Präparate angefertigt. Pro Proband wurden für jedes Gewebe (Atrium, Ventrikel, Klappe), entsprechend der vier Färbungen und den dazugehörigen Kontrollfärbungen, acht Schnitte angefertigt. Diese Schnitte wurden nun in 45°C warmen Wasser gestreckt und auf silanisierte Objektträger (Erie Scientific Company, Portsmouth, New Hampshire, USA) aufgezogen. Daraufhin erfolgte eine Vortrocknung bei 60°C und anschließende Trocknung über Nacht bei Raumtemperatur. Durch dieses Verfahren können die Schnittpräparate bei Raumtemperatur und im Dunkeln unbegrenzt für die anschließende Färbung gelagert werden.

3.8.2 Darstellung der Inflammation mittels H.E.-Färbung

Mit Hilfe der H.E.-Färbung werden verschiedenartige, wichtige Strukturen der feingeweblichen Schnitte angefärbt. Sie gab Aufschluss über die extrazelluläre Zelleinwanderung und spiegelt entzündliches Geschehen wider.

Ansatz von MAYER's sauren Hämatoxylin und Eosin wurden nach bekannten Verfahren durchgeführt und wie nachfolgend in Tabelle 3 beschrieben, eingesetzt.

Tabelle 3: H.E.-Färbung

Schritt	Reagenz	Wirkdauer
1	3x Xylol	Je 3min
2	2x 100iger Alkohol	Je 3min
3	Absteigende Alkoholreihe: 96%ig, 70%ig, 50%ig, 30%ig und bi dest.	Je 3min
4	3x Hämalaun	Je 1min 20s
5	Fließendes Leitungswasser	8min wässern
6	2x 1%iges Eosin	Je 2-3min (variabel)
7	bi dest.	Kurz spülen
8	2x 96%iger Alkohol	Je 3min
9	2x 100%iger Alkohol	Je 3min
10	3x Xylol	Je 3min
11	Eindecken mit Entellan und Lufttrocknung über Nacht	

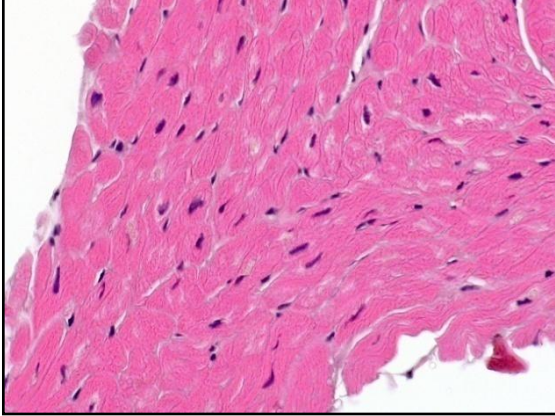
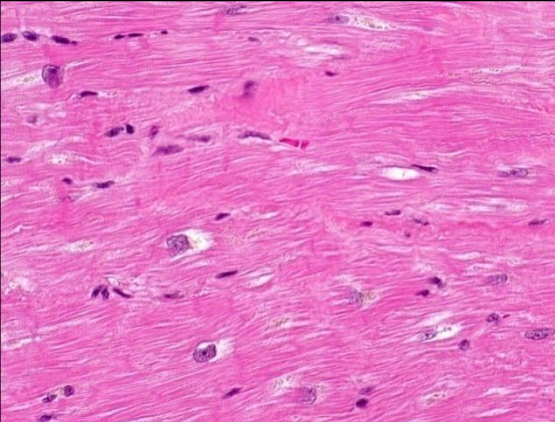
3.8.3 Lichtmikroskopische Auswertung der H.E.-Färbung

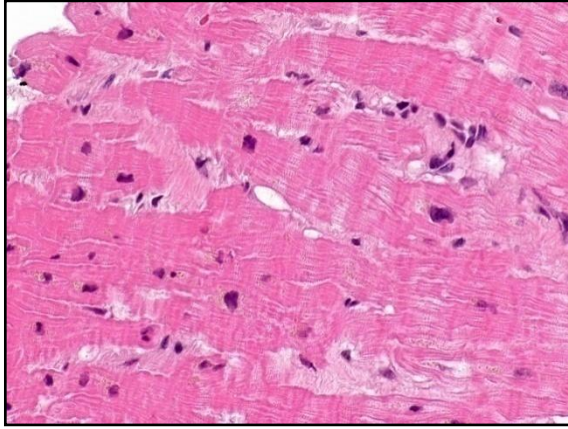
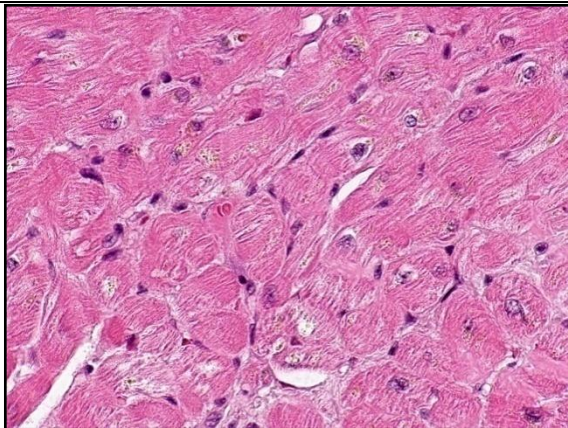
Um Vergleiche zwischen den einzelnen Färbungen eines Probanden anstellen zu können, wurden in der Vergrößerung auch dieselben Abschnitte innerhalb eines Gewebes aufgesucht. Somit finden sich in der Dokumentation der Bilder beispielsweise für das Atrium identische Ausschnitte in den drei Färbungen.

Inflammation

Für die Untersuchung der Inflammation wurde ein H.E.-Score verwendet, wie in Tabelle 4 dargestellt. Grundsätzlich reicht der Score von 0, also keiner Infiltration, bis zu einer nachweisbaren Infiltration des Schweregrads 3. Dennoch entspricht auch der Score 3 nur einem geringen Ausmaß einer myokardialen Makrophagendichte verglichen mit inflammatorischen Infiltraten bei myokarditischen Prozessen. Diese Einteilung wurde gewählt, um auch geringere Expressionsgrade der CD68- und CD14-Expression quantitativ erfassen zu können. Die Einteilung entsprechend der Scores wurde von zwei unabhängigen Personen doppelt blind durchgeführt.

Tabelle 4: Score Erläuterungen: pro Blickfeld, in 100-facher Vergrößerung

Inflammation		
Score 0	gleichmäßige Zell-anordnung, einzelne Histozyten, jedoch keine Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten	 <p data-bbox="938 1496 1294 1525">Inflammation Score 0 Ventrikel</p>
Score 1	< 10% von Makro-phagen, Lymphozyten oder Granulozyten	 <p data-bbox="938 1955 1294 1984">Inflammation Score 1 Ventrikel</p>

Score 2	< 50% von Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten	 <p data-bbox="938 658 1294 685">Inflammation Score 2 Ventrikel</p>
Score 3	≥ 50% von Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten	 <p data-bbox="938 1117 1294 1144">Inflammation Score 3 Ventrikel</p>

3.8.4 Herstellen der Puffer in Vorbereitung auf die immunhistochemischen Färbungen

Die Puffer werden benötigt, um die Paraffinschnitte für die immunhistochemische Färbung vorzubereiten. Sie wurden für die Antigen-Demaskierung und das Waschen der Objektträger zwischen den einzelnen Arbeitsschritten verwendet.

Die Pufferlösungen für die jeweiligen Färbemethoden wurden nach bekannten Verfahren mittels Target Retrieval Solution jeweiligen pH-Wertes, destilliertem Wasser und Tween hergestellt.

3.8.5 Immunhistochemische Parameter CD68 und CD14

Um die Wechselwirkung der Toxine der parodontalen Bakterien am Herzgewebe aufzuzeigen, wurden immunhistochemische Färbungen mit CD68 und CD14 durchgeführt. CD68 wird auf Zellmembranen von Makrophagen nachgewiesen und steht für die wirtseigene Abwehrreaktion gegen eindringende Bakterien und deren Stoff-

wechselprodukte. Der Parameter CD14 ist der LPS-Bindungsprotein-Rezeptor, der am Ende der Entzündungskaskade auf der Zelle exprimiert wird.

In der nachfolgenden Tabelle 5 ist dargestellt, wie die jeweilige Färbung durchgeführt wurde.

Tabelle 5: Schritte der immunhistochemischen Färbemethodik

Schritt	Vorgehensweise		Zeit
	CD68	CD14	
1	3x Xylol zum Entparaffinieren der Objektträger (OT)		Je 3min
2	Rehydrieren durch 2x 100%igen, 96%igen, 70%igen, 50%igen, 30%igen Alkohol und entionisiertes Wasser		je 3min
3	Antigen-Demaskierung mit Target Retrieval Solution im Dampfgerät		
	pH 9 für 15min	pH 6 für 40min	
4	Küvette abkühlen lassen bei RT		20min
5	OT 5mal waschen in 0,05M pH 7,6 Tris-Puffer		Je 3min
6	Blocken der endogenen Peroxidase mit 3% Wasserstoffperoxid bei RT (feuchte Kammer)		17min
7	OT waschen wie in Schritt 5		
8	OT mit AK- Diluent inkubieren bei RT (feuchte Kammer)		30min
9	OT mit Primär- AK im Kühlschrank inkubieren über Nacht		
	CD68 (Primär-AK, M0876, DakoCytomation) in Verdünnung 1:200	CD14 (Primär-AK, NCL-CD14-223, Leica Biosystems) in Verdünnung 1:100	
10	OT 7mal waschen in 0,05M pH 7,6 Tris- Puffer		Je 3min
11	Sekundär- AK aufgeben bei RT (feuchte Kammer) in Verdünnung 1:100		30min
	Rabbit-anti-Mouse (Sekundär-AK, P0260, DakoCytomation)	Mouse-anit-Rabbit (Sekundär-AK, M0633, DakoCytomation)	
12	OT waschen wie in Schritt 10		
13	Weiter mit Schritt 15	Envision auftropfen 100µl	30min

14	Weiter mit Schritt 15	OT waschen wie in Schritt 10	
15	Chromogen ansetzen = 1 Tr. DAB zu 1 ml Substrat		
16	OT mit 100 μ l Chromogen inkubieren bei RT unter Kontrolle im LM		1- 10min
	9min	1 min 30s	
17	Abbruch durch Spülen mit bi dest. und Spülung ein 2.mal erneuern		5min
18	Kernfärbung mit Hämalaun		5min
19	Differenzieren unter fließendem Wasser		8min
20	Dehydrieren: 2x 96%iger, 2x 100%iger Alkohol, 3x Xylol		Je 3min
21	Eindecken mit Entellan und Lufttrocknung über Nacht		

(RT: Raumtemperatur, OT: Objektträger)

3.8.6 Lichtmikroskopische Auswertung der immunhistochemischen Färbungen CD68 und CD14

Wie oben bereits erwähnt, wurde das zu untersuchende Objekt der H.E.-Färbung in drei gleichgroße Bereiche eingeteilt, um so einen Verfälschungseffekt zu unterbinden. In diesen drei Bereichen wurden klare und signalstarke Bereiche aufgesucht und festgehalten. Anschließend wurden diese Bereiche bei den nachfolgenden Färbungen von CD68 und CD14 im jeweiligen Gewebe wieder aufgesucht und ebenso mit der Kamera festgehalten. Es folgte die Zählung der CD68- und CD14-exprimierenden Makrophagen pro Mikroskopie-Gesichtsfeld.

Immunhistochemische Färbung der Makrophagen/ CD68

Wie in Abb. 6 zu sehen, wurden die immunhistochemischen Färbungen der Makrophagen/ CD68 durchgeführt. Es folgte anschließend die Zählung.

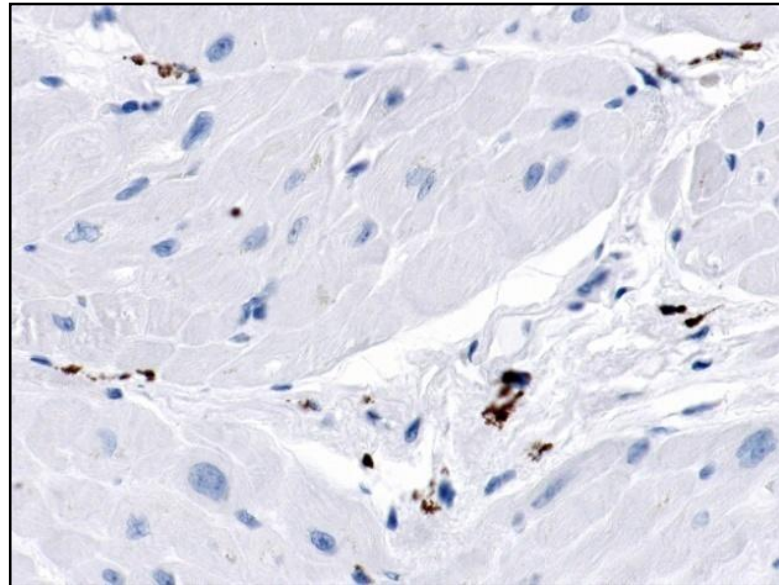


Abb. 6: Immunhistochemische Färbung CD68 für das Beispiel Ventrikel in 100-facher Vergrößerung

Immunhistochemische Färbung des LPS-Bindungsprotein-Rezeptor/ CD14

In Abb. 7 wird gezeigt, wie die Färbung mit CD14 angewendet und dokumentiert wurde.

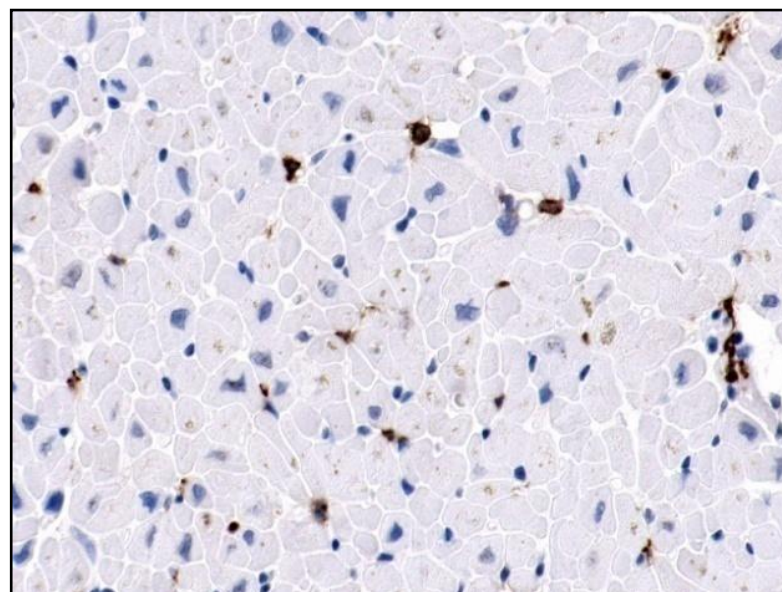


Abb. 7: Immunhistochemische Färbung CD14 für das Beispiel Ventrikel in 100-facher Vergrößerung

Die Dokumentation erfolgte durch Einlesen jedes Gewebeschnittes eines Probanden. Es resultierten pro Schnitt drei Einzelbilder in 25-facher Vergrößerung und anschließend je Einzelbild wieder drei 100-fache Vergrößerungen in hoher Auflösung. Für einen Probanden ergaben sich pro Gewebeschnitt und pro Färbung 12 Aufnahmen. Insgesamt ergaben sich nach allen Färbungen aller Gewebeschnitte ($n=7$) für einen Patienten 84 Bilder. Da die Herzklappen in unserem Verfahren nicht für die immunhistochemische Färbung aufbereitet werden konnten, konnten in diesen Färbungen auch keine Aufnahmen und keine Bewertung erfolgen.

Mit Hilfe des Computerprogrammes Data Soft (Datasoft Software Consulting Inc., New York, USA) erfolgte bei den aufgenommenen Bildern im Anschluss eine Hintergrundkorrektur und ein Weißabgleich.

Bei jedem immunhistochemischen Färbedurchgang wurde auch eine Blindfärbung mit durchgeführt, um das Ergebnis zu verifizieren. Dabei wurden alle Schritte wie in Tabelle 5 beschrieben standardmäßig vollzogen, allerdings wurde der Primärantikörper ausgesetzt. Aus Platzgründen wird ein Beispiel, hier für die Färbung CD68 in Abb. 8, gezeigt.

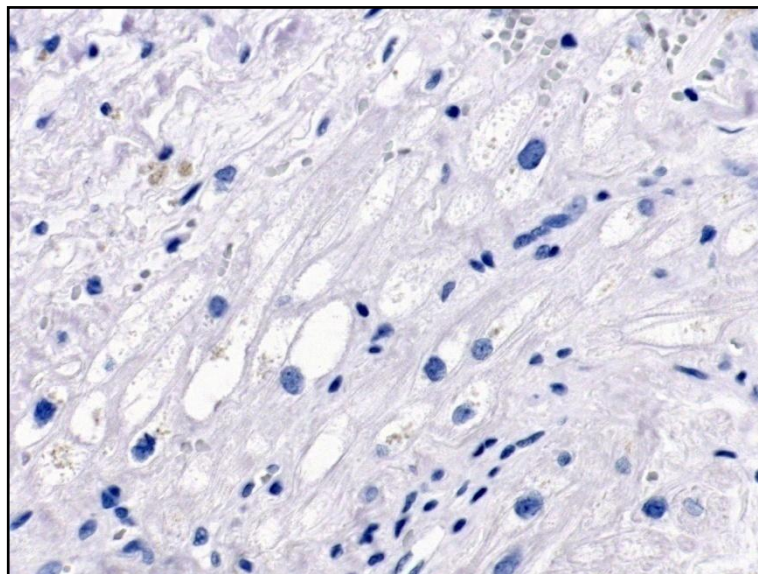


Abb. 8: CD68 Blindfärbung Atrium zur Kontrolle

3.9 Statistische Auswertung

Alle statistischen Untersuchungen und Grafiken wurden mit Hilfe des Programms Statistica, Version 9, 2010, der Firma StatSoft, Hamburg, Deutschland oder Microsoft Excel 2000, Microsoft Corporation, Redmond, USA aufgearbeitet.

Die deskriptive Statistik wurde abhängig vom Outcome mit Mittelwert und Standardabweichung bei metrischen Daten (z.B. Alter), mit Median bei Scores (Inflammation) und mit Häufigkeiten bei Kategorien angegeben. Die grafische Illustration erfolgte mittels Kreisdiagrammen und Balkendiagrammen. Metrische Daten wurden im t-Test zwischen den Gruppen PBI 1 und 2 sowie Gruppe Parodontitis 1 und 2 untersucht. Basierend auf dieser klinischen Gruppeneinteilung wurden Chi-Quadrat-Vierfeldertests berechnet. Um einen Unterschied der Scores (Inflammation) in den Gruppen, der Lokalisation und deren Wechselwirkung zu testen, wurde eine nicht-parametrische zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei den Mittelwerten der immunhistochemischen Marker CD68 und CD14 wurden Unterschiede mittels parametrischer ANOVA überprüft. Für alle statistischen Tests war ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ festgelegt. Damit würde ein $p\text{-Wert}\leq 0,05$ auf einen signifikanten Unterschied und eine Ablehnung der Hypothese hinweisen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie konnten 30 Probanden eingeschlossen werden, darunter 20 Männer (n=20) und 10 Frauen (n=10) im Alter zwischen 38 bis 80 *Jahren*. Das durchschnittliche Alter aller Probanden betrug im Mittel $67,73 \pm 9,29$ *Jahre*.

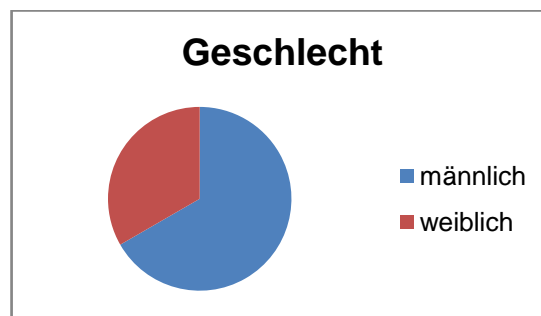


Abb. 9: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Studienteilnehmer

Während unseres Untersuchungszeitraumes (von Mai 2009 bis August 2010) wurden weitere stationäre Patienten (n=49) der Thorax, -Herz, -Gefäßchirurgie aufgesucht, die auf Grundlage der Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Z.n. Herzinfarkt/ Apoplex innerhalb der letzten sechs Monate) nicht teilnehmen konnten, zahnlos waren oder bei denen kein Herzgewebe für die fortführende Untersuchung zur Verfügung stand.

Der BMI betrug im Mittel $29,06 \pm 4,59$ *kg/cm²*. Die Tabelle 6 zeigt jeweils die Verteilung für Alter und BMI nach Geschlecht.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung für Alter und BMI

		Mittelwert ±SA	Minimum- Maximum	p-Wert
Alter [in <i>Jahren</i>]	männlich	66,5 ±10,47	38-80	0,31
	weiblich	70,2 ±6,07	58-80	
BMI	männlich	29,13 ±4,67	18,83-36,71	0,91
	weiblich	28,92 ±4,66	22,07-34,45	

(SA: Standardabweichung)

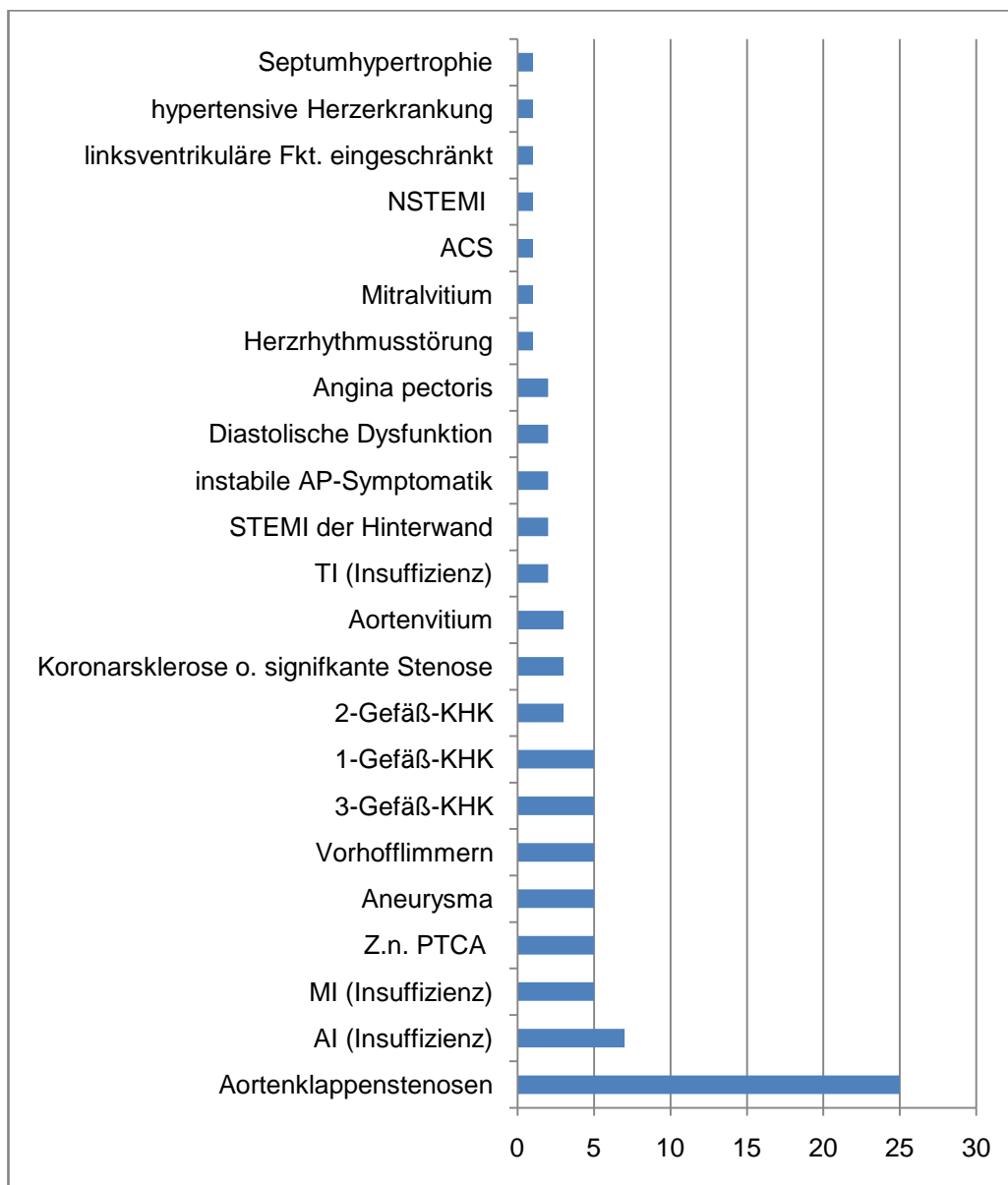
Unter den Studienteilnehmern befanden sich 22 Nichtraucher und 8 Raucher. Die nachfolgende Tabelle 7 gibt Aufschluss über das Rauchverhalten männlicher und weiblicher Probanden.

Tabelle 7: Verteilung des Geschlechts bezüglich Rauchverhalten

		männlich (n=20)	weiblich (n=10)	total (n=30)	p-Wert
Rauchverhalten	Nichtraucher	15 (68,18%)	7 (31,82%)	22	0,56
	Raucher	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	

Die Gesamtheit der 30 Patienten wurde einer Aortenklappenersatzoperation (AKE) unterzogen, wobei 16 Patienten zusätzlich einen aortokoronaren Venenbypass (ACVB) erhielten.

Die nachfolgende Abb. 10 stellt kardiale Diagnosen des Patientenguts im Balkendiagramm zusammen. Bei der Mehrzahl der Patienten (n=25) wurde die Aortenklappenstenose diagnostiziert, gefolgt von der Aortenklappeninsuffizienz (n=7) und weiteren kardialen Diagnosen.



(NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt älter als 6 Monate, ACS: Akutes Koronarsyndrom, AP-Symptomatik: Angina Pectoris-Symptomatik, STEMI: ST-Hebungsinfarkt älter als 6 Monate, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, KHK: koronare Herzerkrankung, PTCA: Perkutane transluminale koronare Angioplastie, MI: Mitralklappeninsuffizienz, AI: Aortenklappeninsuffizienz)

Abb. 10: Häufigkeiten gestellter kardialer Diagnosen

Darüberhinaus wurden verschiedene allgemein medizinische Erkrankungen festgestellt. In der Abb. 11 sind diese zusammengefasst dargestellt. Am häufigsten anzutreffen, sind Hypertonie (n=18), Hyperlipoproteinomie (n=11) und Diabetes mellitus Typ II (n=8).

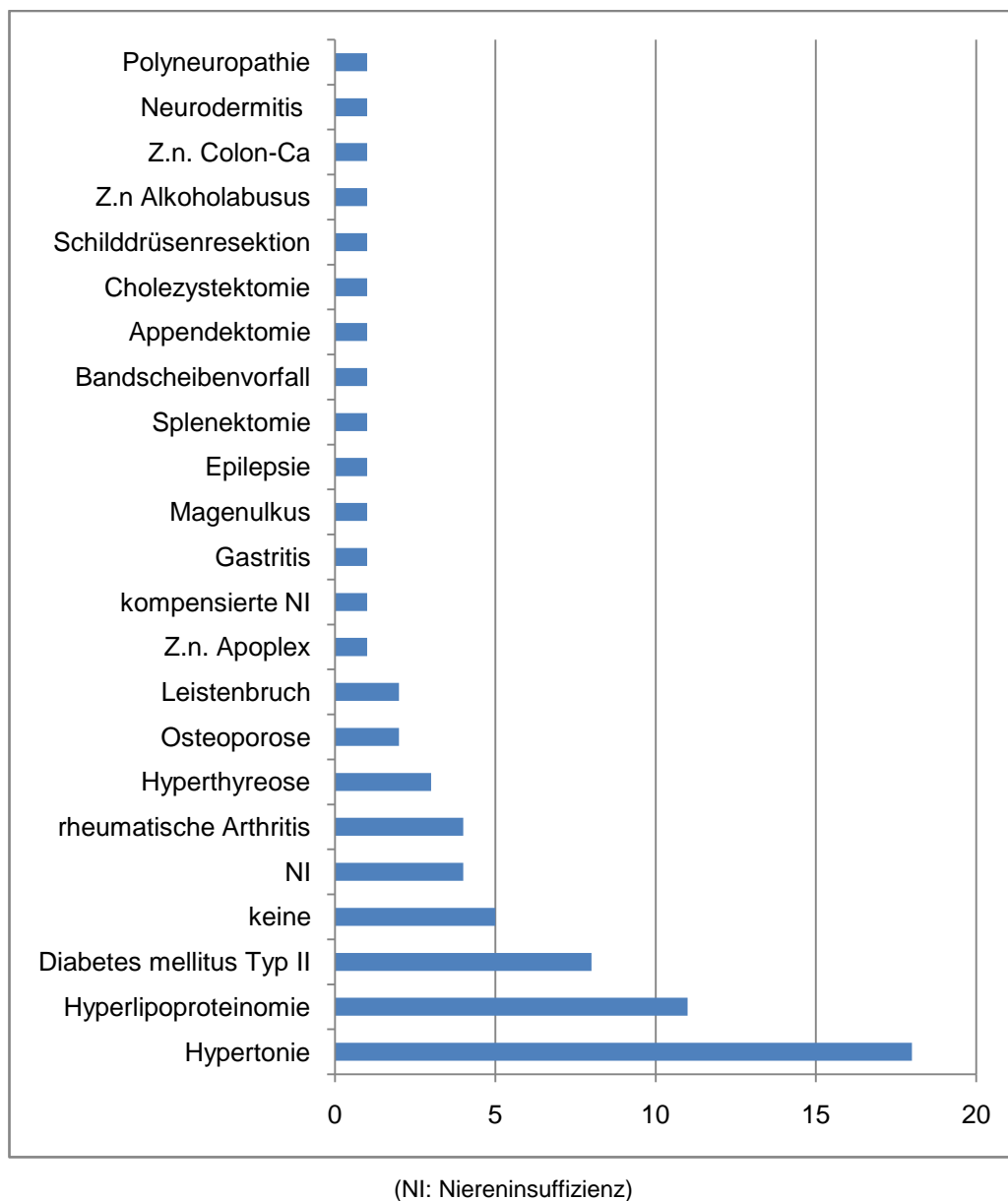


Abb. 11: Häufigkeiten weiterer allgemeinmedizinischer Diagnosen

Die Abb.12 zeigt die regelmäßig verordnete Medikation des Patientenguts. Größtenteils waren die Probanden auf die Einnahme mehrerer Medikamente angewiesen.

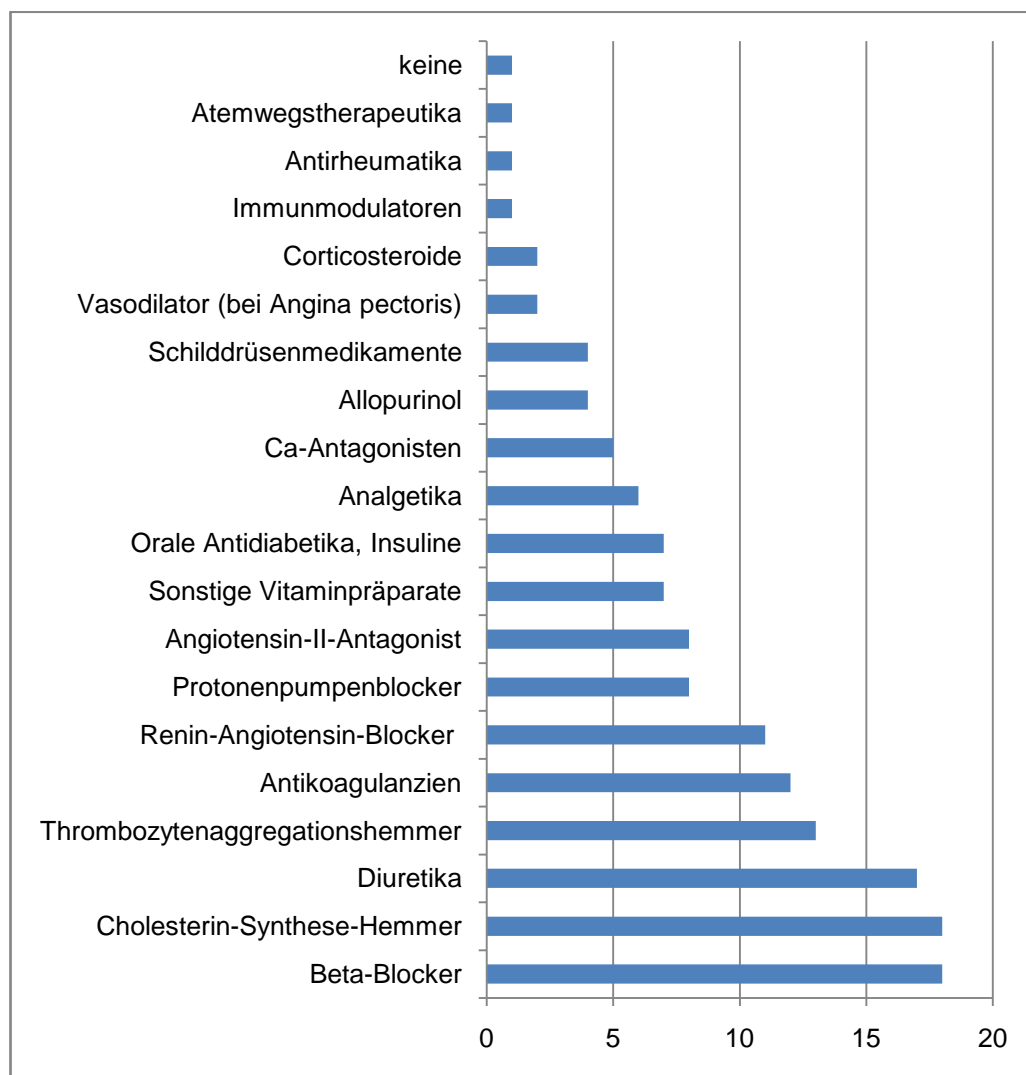


Abb. 12: Häufigkeiten ständig eingenommener Medikamente der Probanden

Das Blutbild der Patienten zeigte bei Untersuchung der Leukozyten einen Mittelwert von $8,5 \cdot 10^3 / nl \pm 3,16$, bei den Thrombozyten von $180,93 \cdot 10^3 / \mu l \pm 63,84$ und beim CRP von $57,03 \text{ mg/l} \pm 75,65$. Siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: deskriptive Kennzahlen ausgewählter Blutparameter

	Anzahl Probanden	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Normwerte im menschlichen Blut für Erwachsene
Leukozyten [*10 ³ / nl]	30	8,5	±3,16	3,8	15,8	4-10
Thrombozyten [*10 ³ / μ l]	30	180,93	±63,84	76	313	100-450
CRP [mg/ l]	30	57,03	±75,65	2	247,6	bis 10

4.2 Zahnärztliche Befunde

4.2.1 Zahnstatus und gingivale Entzündung

Bei der zahnärztlichen Befunderhebung der Patienten ergab sich für den DMF-T ein Median von 22, wobei der Median für D =0, für M =9 und für F =9,5 annahm.

Der Papillen-Blutungs-Index (PBI) war, wie in Tabelle 9 zu sehen, durch einen Median von 1 gekennzeichnet.

Tabelle 9: Parameter der zahnärztlichen Befunde einschließlich DMF-T und PBI

	Anzahl Probanden	Median	Minimum	Maximum
DMF-T	30	22	11	28
D	30	0	0	11
M	30	9	1	25
F	30	9,5	1	23
PBI	30	1	0	3

Das Patientenklientel wurde aus zahnärztlicher Sicht vorrangig nach dem Auftreten gingivaler Erkrankungen mittels PBI und parodontaler Destruktionen mittels Grad der Parodontitis untersucht.

Die klinische Erhebung der Mundgesundheit erfolgte unter Einteilung der Bewertungskriterien in Gruppe PBI 1 (n=22) oder PBI 2 (n=8), wie in Tabelle 10 dargestellt. Dies ermöglichte eine statistische Auswertung in den dazugehörigen Gruppen.

Tabelle 10: Einteilung des Index in Gruppe PBI 1 oder PBI 2

Papillenblutungsindex (PBI)	Definition	Gruppe PBI
Grad 0	keine Blutungen	1 (n=22)
Grad 1	Auftreten eines Blutungspunktes	
Grad 2	Auftreten mehrerer Blutungspunkte oder einer Blutlinie	2 (n=8)
Grad 3	Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut	
Grad 4	profuse Blutung nach der Sondierung; Blut fließt über den Zahn	

Für Alter und Rauchgewohnheiten gibt es zwischen den jeweiligen Gruppen für PBI keinen signifikanten Unterschied. Wohingegen eine Signifikanz (**p=0,05**) zwischen den Gruppen des PBI beim BMI aufzufinden ist. Dies ist in der nachstehenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verteilung von Alter, BMI und Rauchgewohnheiten in den Gruppen PBI

	Gruppe PBI		p- Wert
	1	2	
Alter [Mittelwert in Jahren] ±SA	68,73 ±8,05	65 ±12,31	0,34
BMI [Mittelwert] ±SA	28,07 ±4,73	31,77 ±2,94	0,05
Raucher	6 (27,27%)	2 (25%)	0,9
Nichtraucher	16 (72,73%)	5 (75%)	

4.2.2 Parodontale Ergebnisse

Die Werte in Tabelle 12 geben Aufschluss über die parodontale Situation der Patienten. Der Grad der Parodontitis betrug im Median 3, wobei mediane Sondierungstiefen (ST) bei 6mm und klinisches Attachmentlevel (CAL) im Median bei $8,5\text{mm}$ lagen.

Tabelle 12: Parameter zur Beurteilung parodontaler Destruktionen mittels Grad der Parodontitis, Sondierungstiefe (ST) und klinischem Attachmentlevel (CAL)

	Anzahl Probanden	Median	Minimum	Maximum
Grad der Parodontitis	30	3	1	3
ST [in mm]	30	6	3	10
CAL [in mm]	30	8,5	4	13

Die nachstehende Tabelle 13 zeigt die Aufteilung der Probanden in die verschiedenen Gruppen der Parodontitis. Dabei wird unterteilt in Gruppe Parodontitis 1 ($n=7$) oder Parodontitis 2 ($n=23$).

Tabelle 13: Einteilung des Grads der Parodontitis in Gruppe Parodontitis 1 oder Parodontitis 2

Grad der Parodontitis	Definition	Gruppe Parodontitis
Keine oder milde Parodontitis	Weder „moderate“ noch „schwere“ Parodontitis	1 ($n=7$)
moderate Parodontitis	≥ 2 interproximale Messwerte mit einem CAL $\geq 4\text{mm}$ (nicht am selben Zahn) oder ≥ 2 interproximale Messwerte mit ST $\geq 5\text{mm}$ (nicht am selben Zahn)	
schwere Parodontitis	≥ 2 interproximale Messwerte mit einem CAL $\geq 6\text{mm}$ (nicht am selben Zahn) und ≥ 1 interproximaler Messwert mit ST $\geq 5\text{mm}$	2 ($n=23$)

Hinsichtlich Alter, BMI und Rauchgewohnheiten gibt es zwischen den jeweiligen Gruppen für Parodontitis keinen signifikanten Unterschied. Siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: Verteilung von Alter, BMI und Rauchgewohnheiten in den Gruppen Parodontitis

	Gruppe Parodontitis		p-Wert
	1	2	
Alter [Mittelwert in Jahren] ±SA	71,29 ±3,68	66,65 ±10,24	0,26
BMI [Mittelwert] ±SA	27,89 ±4,34	29,42 ±4,69	0,45
Raucher	0 (0%)	8 (34,78%)	0,07
Nichtraucher	7 (100%)	15 (65,22%)	

4.3 Laborparameter: Ergebnisse der histologischen und immunhistochemischen Untersuchung

Für die Inflammation (H.E.-Färbung) wurden die Scores von 0 bis 3 jeweils in ihren verschiedenen Ausprägungen der Gruppen PBI 1 und 2 sowie Parodontitis 1 und 2 betrachtet. Bei den immunhistochemischen Färbungen (CD68 und CD14) wurde nach deren Auszählung der Mittelwert für das jeweilige Gewebe bestimmt und wiederum mit den Gruppen PBI 1 und 2 sowie der Parodontitis 1 und 2 in Bezug gesetzt. Dafür war bei der Inflammation eine nichtparametrische zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) und bei den Markern CD68 und CD14 die parametrische ANOVA durchzuführen.

Bei allen getesteten Färbemethoden ergab sich ein Lokalisationseffekt. Im Gegensatz zu den Gruppen für PBI, konnte in den Gruppen der Parodontitis eine Signifikanz der immunhistochemischen Färbungen verzeichnet werden. In keinem Fall trat eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Lokalisation und der Gruppe auf. Diese Zusammenhänge sind in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen veranschaulicht.

4.3.1 Ergebnisse des Inflammationsscores (H.E.-Färbung)

Gruppe PBI

Bei Testung der Inflammation in den Gruppen PBI ergab sich ein Lokalisationseffekt ($p= 0,001$). Das bedeutet, dass Mittelwertunterschiede für die Scores vorliegen, die vom Ort am Herzen (Atrium/ Ventrikel/ Klappe) abhängig sind. Innerhalb der Gruppen PBI liegt eine Tendenz, aber keine Signifikanz vor mit einem Wert von 0,08. Dieser Zusammenhang wird in der Abb. 13 und der Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: p-Werte in der Varianzanalyse für die Inflammation in den Gruppen PBI

Parameter	Faktor	p-Wert
Inflammation	Gruppe PBI	0,08
	Lokalisation	0,001
	Gruppe PBI*Lokalisation	0,52

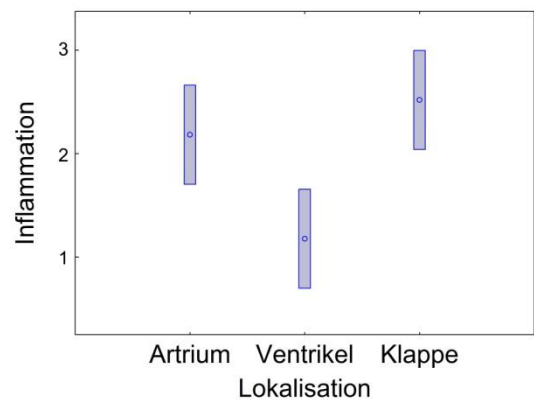


Abb. 13: Darstellung der Inflammation in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Scores als Beispiel für den Ventrikel in den Gruppen PBI 1 oder 2. In Gruppe PBI 2 tritt nur der Score 2; in Gruppe PBI 1 zusätzlich Score 1 (4,55%) und Score 3 (18,18%) auf.

Tabelle 16: Verteilung der Scores Inflammation für Ventrikel in den Gruppen PBI

Score	Gruppe PBI 1	Gruppe PBI 2	total
3	1 (4,55%)	0 (0%)	1 (3,33%)
2	17 (77,27%)	8 (100%)	25 (83,33%)
1	4 (18,18%)	0 (0%)	4 (13,33%)

Gruppe Parodontitis

Innerhalb der Parodontitis liegt ein signifikanter Zusammenhang der Lokalisation ($p=0,001$) für die Inflammation vor (s. Tabelle 17). Wie in Abb. 14 zu sehen ist, bestehen zwischen den Lokalisationen von Atrium, Ventrikel und Klappe signifikante Unterschiede zwischen den Scores.

Tabelle 17: p-Werte in der Varianzanalyse für die Inflammation in den Gruppen Parodontitis

Parameter	Faktor	p-Wert
Inflammation	Gruppe	0,56
	Lokalisation	0,001
	Gruppe Parodontitis *Lokalisation	0,71

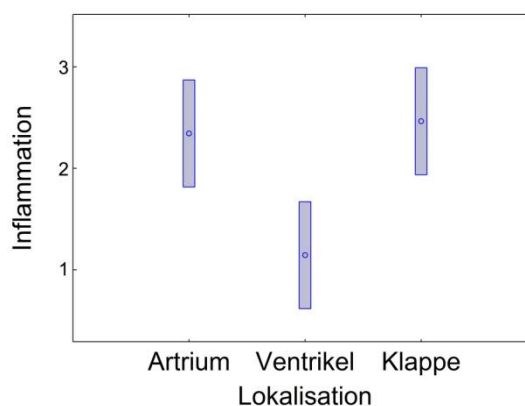


Abb. 14: Darstellung der Inflammation in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis

Die nachstehende Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Scores am Beispiel Ventrikel für die Parodontitis 1 oder 2. Der Score 3 ist bei Gruppe Parodontitis 2 mit 4,35% vertreten, bei Gruppe Parodontitis 1 nicht vertreten.

Tabelle 18: Verteilung des Scores Inflammation für Ventrikel in den Gruppen Parodontitis

Score	Gruppe Parodontitis 1	Gruppe Parodontitis 2	total
3	0 (0%)	1 (4,35%)	1 (3,33%)
2	6 (85,71%)	19 (82,61%)	25 (83,33%)
1	1 (14,29%)	3 (13,04%)	4 (13,33%)

4.3.2 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD68

Die nachstehende Tabelle 19 zeigt im Überblick die Verteilung der mittleren Zellzahl (\pm Standardabweichung), eingeteilt in den Gruppen PBI und Parodontitis in Abhängigkeit vom Gewebe Atrium oder Ventrikel. Auffällig ist, dass die Werte in den Atrien im Vergleich zu den Ventrikeln höher sind. Ebenso liegen für die Gruppe PBI 2 und

Gruppe Parodontitis 2 höhere Mittelwerte vor als in den ersten Gruppen (PBI 1 und Parodontitis 1).

Tabelle 19: mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung) der immunhistochemischen Färbung mit CD68 in den Gruppen PBI oder Parodontitis in Abhängigkeit vom jeweiligen Gewebe

		mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung)	
		Atrium	Ventrikel
Gruppe PBI	1	7,6 (\pm 3,26)	5,59 (\pm 2,24)
	2	8,96 (\pm 4,03)	6,03 (\pm 2)
Gruppe Parodontitis	1	6,39 (\pm 1,32)	3,94 (\pm 1,74)
	2	8,44 (\pm 3,78)	5,71 (\pm 2)

Gruppe PBI

Unter Testung für den Parameter CD68 ergibt sich ein signifikanter Lokalisationseffekt ($p=0,001$) zwischen PBI 1 und 2. Das bedeutet, dass sich die Mittelwerte zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden. Wohingegen zwischen den Gruppen selbst für Atrium und Ventrikel kein statistisches Ereignis ($p=0,38$) vorliegt. (Siehe Tabelle 20 und Abb. 15)

Tabelle 20: p-Werte in der Varianzanalyse für CD68 in den Gruppen PBI

Parameter	Faktor	p-Wert
CD68	Gruppe	0,38
	Lokalisation	0,001
	Gruppe PBI*Lokalisation	0,48

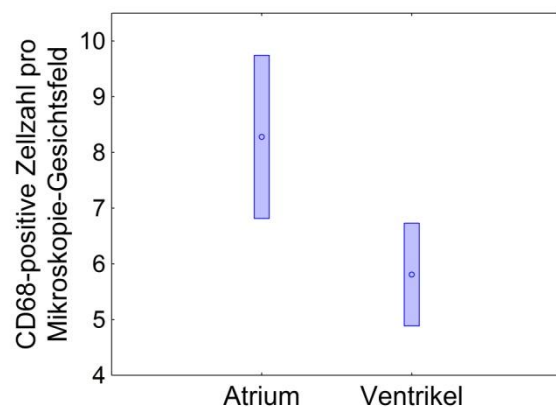


Abb. 15: Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI

Gruppe Parodontitis

Bei CD68 wird das Signifikanzniveau für die Parodontitis Gruppen und die Lokalisation erreicht, wie in Tabelle 21 dargestellt. Es liegt in den Gruppen ein p-Wert von

0,03 vor. Für den Lokalisationseffekt ergibt sich **p=0,002**. Veranschaulicht wird dies in Abb. 16 und 17.

Tabelle 21: p-Werte in der Varianzanalyse für CD68 in den Gruppen Parodontitis

Parameter	Faktor	p-Wert
CD68	Gruppe	0,03
	Lokalisation	0,002
	Gruppe Parodontitis *Lokalisation	0,86

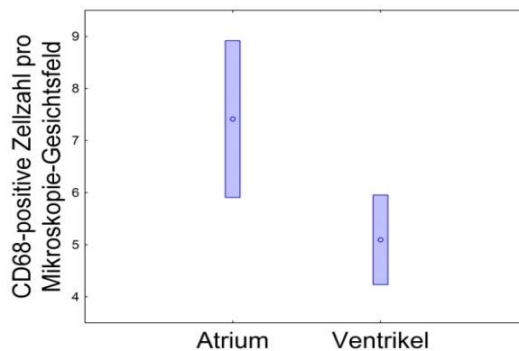


Abb. 16: Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis

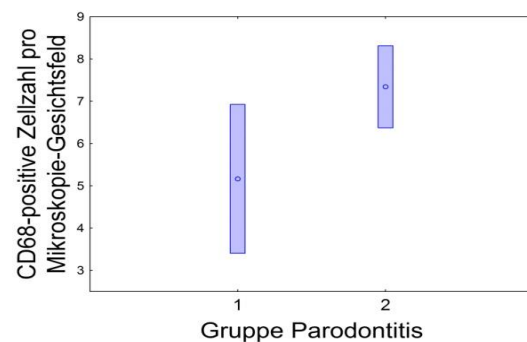


Abb. 17: Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Gruppe Parodontitis

4.3.4 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD14

Die nachstehende Tabelle 22 zeigt die mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung) für CD14 eingeteilt in den Gruppen PBI und Parodontitis in Abhängigkeit vom Gewebe. Die Werte sind auch hier in den Atrien im Vergleich zu den Ventrikeln höher. Desweiteren liegen für die Gruppe PBI 2 und Gruppe Parodontitis 2 höhere Mittelwerte vor als in den Gruppen PBI 1 und Parodontitis 1.

Tabelle 22: mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung) der immunhistochemischen Färbung mit CD14 in den Gruppen PBI oder Parodontitis in Abhängigkeit vom jeweiligen Gewebe

		mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung)	
		Atrium	Ventrikel
Gruppe PBI	1	9,75 (\pm 3)	5,87 (\pm 2,43)
	2	8,36 (\pm 1,91)	4,4 (\pm 1,22)
Gruppe Parodontitis	1	7,03 (\pm 1,29)	4,2 (\pm 1,4)
	2	10,1 (\pm 2,74)	5,87 (\pm 2,34)

Gruppe PBI

Für CD14 ergibt sich ein signifikanter Lokalisationseffekt ($p=0,001$) wie in Tabelle 23 und Abb. 18 zu sehen ist. Für die Gruppe PBI und die Wechselwirkung Gruppe PBI zur Lokalisation liegen die p-Werte über dem Signifikanzniveau.

Tabelle 23: p-Werte in der Varianzanalyse für CD14

Parameter	Faktor	p-Wert
CD14	Gruppe	0,11
	Lokalisation	$\leq 0,001$
	Gruppe PBI*Lokalisation	0,94

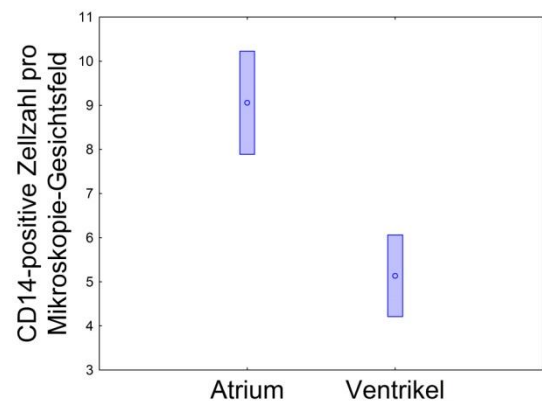


Abb. 18: Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI

Gruppe Parodontitis

Tabelle 24 und Abb. 19 zeigen einen Lokalisationseffekt ($p \leq 0,001$) für CD14 zwischen Atrium und Ventrikel. Ein Gruppeneffekt liegt statistisch mit einem Wert von $p=0,08$ vor, wie in Abb. 20 zu sehen.

Tabelle 24: p-Werte in der Varianzanalyse für CD14

Parameter	Faktor	p-Wert
CD14	Gruppe	0,008
	Lokalisation	$\leq 0,001$
	Gruppe Parodontitis *Lokalisation	0,94

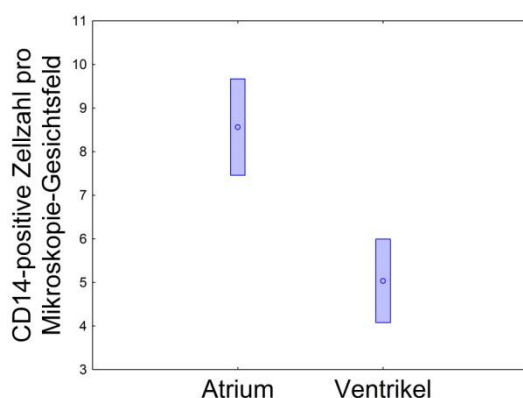


Abb. 19: Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis

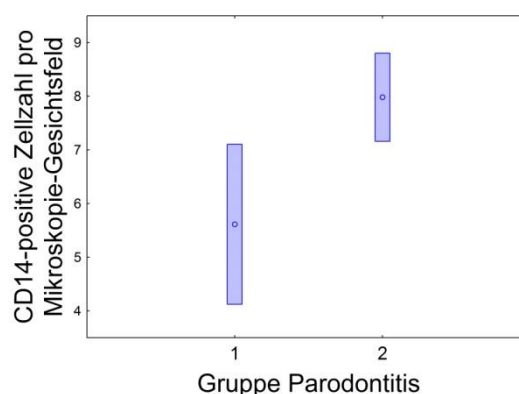


Abb. 20: Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Gruppe Parodontitis

4.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Im Mittelpunkt der Studie steht, herauszufinden, ob parodontalpathogene Bakterien mit Hilfe ihrer Toxine (LPS) am Myokard eine Entzündungsreaktion und damit Schäden am Gewebe verursachen.

Es lassen sich zusammenfassend die folgenden zentralen Ergebnisse festhalten:

- (1) Das Patientenkollektiv besteht aus 30 Patienten, davon 20 Männer und 10 Frauen, im Alter zwischen 38 und 80 *Jahren* (im Mittel $67,73 \pm 9,29$ *Jahre*). Alle Patienten litten an einer Herzinsuffizienz, die operationsbedürftig war. Unter den Teilnehmern befanden sich 22 Nichtraucher und 8 Raucher.
- (2) Bei zahnärztlicher Untersuchung wurde festgestellt, dass 22 Probanden eine leichte oder keine gingivale Erkrankung hatten (Gruppe PBI 1) und 8 Patienten eine fortgeschrittene gingivale Erkrankung vorwiesen (Gruppe PBI 2). An einer schweren parodontalen Erkrankung litten 23 Patienten (Gruppe Parodontitis 2) und nur 7 Patienten wiesen ein moderate, milde oder keine Parodontitis auf (Gruppe Parodontitis 1).
- (3) Die Ergebnisse des Inflammationsscores (H.E.-Färbung) in Atrium, Ventrikel und Klappe nehmen im Median den Score 2 an. Es spiegelt entzündliches Geschehen in den Geweben wider.
- (4) Die Inflammationsscores und Mittelwerte der immunhistochemischen Parameter CD68 und CD14 wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA (nichtparametrisch und parametrisch) überprüft. Durch die Varianzanalyse wurden die Faktoren Lokalisation (Atrium, Ventrikel, Klappe), Gruppe (PBI oder Parodontitis) und deren Wechselwirkung miteinander überprüft. Bei allen Färbemethoden zeichnete sich ein Lokalisationseffekt ab. Dieser Zusammenhang war zu erwarten und ist den histologischen Unterschieden der verschiedenen Gewebe von Atrium, Ventrikel und Klappe geschuldet. Desweiteren konnten für CD68 und CD14 signifikante Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe Parodontitis 1 und 2 gezeigt werden. Für die Gruppe PBI 1 und 2 konnte weder für den Parameter CD68 noch für CD14 das Signifikanzniveau erreicht werden.

5 Diskussion

Die vorliegende klinisch-experimentelle Studie beleuchtet den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzinsuffizienz.

Es gibt bereits viele ausführliche Studien, die die Assoziation von Parodontalerkrankungen und atherosklerotischen Gefäß- und Herzerkrankungen untersuchen (Dietrich et al. 2008; Kebuschall et al. 2010; Meurman et al. 2004; Tonetti 2009). Sie kommen zu dem Schluss, dass es einen positiven gemeinsamen Zusammenhang gibt. Die Aufzeichnungen von Kebuschall et al. (2010) zeigen im Detail, welchen Einfluss parodontalpathogene Bakterien auf das Endothel und dessen Dysfunktion haben. Daraus leitet sich ab, dass auch an anderen Stellen im Körper, die mit Endothel ausgekleidet sind, ein Schaden durch zirkulierende Bakterien verursacht werden kann.

Die Notwendigkeit einer Aortenklappenersatzoperation zählt zu den häufigsten Klappenoperationen (51%) (Dare et al. 1993; Kleikamp et al. 2006). Die Klappenstrukturen unterliegt degenerativen Prozessen und bedingt im Weiteren die Progredienz der Herzinsuffizienz. Durch Zunahme der Wandspannung kommt es zum myokardialen Remodeling und zu Zellschäden. Es besteht ein biologisch nachvollziehbarer Prozess zwischen passagieren Parodontalpathogenen und Herzinsuffizienz.

Bei 54-70% ist eine koronare Herzerkrankung im Vorfeld Grund für die Erkrankung der Herzinsuffizienz (McMurray und Stewart 2000). Trotz vieler Gemeinsamkeiten gibt es bedeutende Unterschiede im Verlauf der Erkrankungen, wodurch die Krankheitsbilder differenziert betrachtet werden müssen (Helske et al. 2007). Die grundlegende Verbindung zwischen Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung ist der chronisch entzündliche und damit zerstörende Prozess von Zellen. Diese ätiologische Vergleichbarkeit gab den Anlass für unsere Untersuchungen.

Es gibt nur wenige wissenschaftliche Arbeiten, die eine Verbindung von zahnärztlicher Diagnose und Herzinsuffizienz beleuchten. In einer Studie von Nakamura et al. (2011) stellte sich heraus, dass Herzinsuffizienz ein Risikofaktor für die Parodontitis ist. Unter den Patienten mit einer Herzklappenoperation befanden sich 49,8% mit fortgeschrittener Parodontitis. Ähnliche Studien zu Herzklappenoperationen berichten von einem Anteil von 58% (Krennmair et al. 2007). Bei Lassnig et al. (2004) wiesen zudem 45,6% der Patienten potentiell infektiöse, odontogene Quellen auf.

Für die zahnärztliche Diagnose richteten wir uns nach der Empfehlung der Arbeitsgruppe unter Page und Eke (2007). Um eine Vergleichbarkeit unter Studien zu erreichen, schlugen sie vor, dass die Parodontitis aus Messwerten von ST und CAL gemessen wird. Der Grad der Gingivitis wurde durch den PBI erhoben. Zusätzlich wurde vor Beginn der Studie eine Kalibrierung unter den unabhängigen Untersuchern durchgeführt, wodurch die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messergebnisse gesichert ist.

Am Herzgewebe wird die Inflammation durch verschiedene Aspekte erhoben. Die H.E.-Färbung dient üblicherweise dazu, ein Bild des Entzündungsgrades widerzuspiegeln und wurde mit Scores (0-3) vergeben. Der in dieser Studie angesetzte Score erlaubte die Quantifizierung geringgradiger Infiltratenausmaße durch immunhistochemischen Nachweis von Makrophagenmarkern. Die Einteilung der Scores wurde von zwei unabhängigen Personen doppelt blind durchgeführt. Bei den immunhistochemischen Färbungen von CD68 und CD14 wurden die exprimierenden Makrophagen pro Gesichtsfeld durch direkte Zählung erhoben und ein Mittelwert bestimmt. CD68 dient gleichfalls als Entzündungsmarker und wird auf Monozyten/Makrophagen exprimiert. Färbungen mit CD14 detektieren Zellen, die die intrazelluläre Signalkaskade der Entzündung widerspiegeln. CD14 ist der LBP-Rezeptor. Zusätzlich wurde bei jedem Färbedurchgang zur Kontrolle eine Blindfärbung mitgeführt.

Ziel war es, bei jeder Färbemethode zu jedem Patienten und jedem Gewebe äquivalente Bereiche mit dem Mikroskop aufzusuchen. Jeder Schnitt des Mikrotoms verändert die Lage. Außerdem variiert die Größe des Gewebes von Proband zu Proband, was aber vernachlässigt werden kann. Die Herzklappen konnten nur durch die H.E.-Färbung beurteilt werden. Die immunhistochemische Färbung der Klappen ist aufgrund ihrer histologischen Beschaffenheit nicht möglich.

Die Grundlage zur Patientenauswahl stellte der Ethikantrag dar, der vorher festgelegte Kriterien beschreibt. Das Patientenkollektiv schließt Hochrisikopatienten für eine Bakteriämie als auch Personen, die im letzten halbem Jahr einen Apoplex oder Myokardinfarkt erlitten, aus. Alle Studienteilnehmer erhielten einen Aortenklappenersatz (AKE), welcher aufgrund der Diagnose der Herzinsuffizienz bei diesen Patienten nötig war. Zusätzlich bekamen 16 Patienten einen Bypass. Eine AKE-OP ist nicht die einzige kurative Maßnahme zur Behandlung einer Herzinsuffizienz. Diese ermöglichte aber für die Untersuchung einen bestimmten Patientenkreis abzugrenzen.

zen. Die nach der OP bereitgestellten Gewebe (Atrium, Ventrikel und Klappe) wurden untersucht, um sie auf Auswirkungen und Schäden der Toxine (LPS) der parodontalen Bakterien zu prüfen. Die durchgeführten Bypass-OP's deuten auf ein atherogenetisches Erkrankungsbild hin, müssen aber auch nicht miteinander in Zusammenhang stehen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die dystrophischen Aortenklappenveränderungen einem multifaktoriellen Geschehen unterliegen (Hort 1999).

Die Kohorte umschließt das Altersintervall zwischen 38 und 80 Jahren. Sowohl für die Parodontitis (Dietrich et al. 2008; Micheelis und Schiffner 2006) als auch für Herzerkrankungen (D'Agostino et al. 2000; McMurray und Stewart 2000) lässt sich in diesem Altersabschnitt ein erhöhtes Risiko erkennen. Sie teilen sich die gleichen Risikofaktoren als da wären Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie und Rauchen (Armitage 2000).

Zwischen männlichen und weiblichen Individuen lag kein signifikanter Unterschied. Das Rauchen stellt einen bedeutenden Risikofaktor dar, der nicht sicher abgeschätzt werden kann. Allerdings ergab sich in unserer Untersuchung dazu keine Signifikanz. Zwar gibt es Studien zu Herzinfarkten (DeStefano et al. 1993; Persson et al. 2003), die das Rauchen als Risikofaktor ausschließen konnten, dem können aber widersprüchliche Untersuchungen entgegengebracht werden (Hujoel et al. 2001).

Der BMI ist zwischen den Gruppen der Gingivitis signifikant unterschiedlich. Eine Untersuchung belegt eine Assoziation zwischen schwachem Zahnstatus und erhöhtem BMI. Allerdings sind die Ergebnisse nicht kausal verknüpft (Saito et al. 1998). Es handelt sich um keine Kovariable.

Bei unseren Patienten wurden Begleitdiagnosen gestellt. Dabei tritt besonders oft Hypertonie (n=18), Hyperlipidämie (n=11) und Diabetes mellitus Typ II (n=8) auf. Entsprechend werden die Patienten medikamentös versorgt. Diese Kovariablen wurden nicht durch multivariate Analysen entfernt, welches ein Schwachpunkt der Arbeit ist (Tuominen et al. 2003), wie auch die geringe Fallzahl (n=30) als statistische Effektgröße.

Wichtig zu bedenken ist, dass innerhalb von Minuten nach Eintritt von Bakterien in den Blutkreislauf, das Endokard von diesen durchwandert wird (Durack 1975; Durack und Beeson 1972). Daraufhin wird das Endothel geschädigt und die Entzündung vorangetrieben. Diesem beschriebenen Infektionsmodell steht das systemische Modell gegenüber (Seymour et al. 2007). Über zirkulierende Zytokine wie IL-1,

IL-6, CRP, TNF- α und PG-E2 werden Endothelien geschädigt (Offenbacher et al. 1990; Scannapieco und Genco 1999). Bei den Teilnehmern unserer Studie sind die Werte für den CRP durchschnittlich erhöht. Da bei keinem Patienten gastrointestinale, urogenitale oder andere allgemeine Entzündungen vorlagen (Pälser 1909), ist der hohe Wert der entzündlichen Situation vermutlich dem Herzen und dem Parodont geschuldet.

Beck et al. (1996) belegen, dass gram-negative Bakterien signifikant mit den koronaren Herzerkrankungen assoziiert sind. In der medizinischen Literatur zu Herzklappenerkrankungen kommen dafür vor allem *C. pneumoniae* und *H. pylori* in Frage (Juvonen et al. 1997). In der neueren Literatur werden nun auch orale Bakterien als möglicher Grund für eine Aortenklappenerkrankung angeführt (Cohen et al. 2004). Kommt es bei Klappenträgern zu einer späten Endokarditis, ist der Anteil gram-negativer Keime besonders hoch (Wilson et al. 1975), was sich von der typischen Streptokokken Endokarditis unterscheidet. Bioprothesen entwickeln in Folge der Entzündung häufiger Stenosen und Insuffizienzen (Auer et al. 2001).

Nach den Richtlinien der AHA (Wilson et al. 2007) erhielten alle Probanden vor und nach der Herzklappenoperation eine Endokarditisprophylaxe. Das Bakteriämierisiko ist nach zahnärztlicher Behandlung bis zu 2 Wochen nach Erhebung latent (Starkebaum et al. 1997).

Die zahnärztliche Diagnose wurde später aus statistischen Gründen einmal für den Grad der Gingivitis und für die Parodontitis in je zwei Gruppen eingeteilt. So finden sich in der ersten Gruppe eine milde, moderate oder keine Ausprägung der Erkrankung und in der zweiten Gruppe die fortgeschrittenen Läsionen. Für den PBI ergab sich ein Median von 1. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer ($n=22$) befindet sich in der ersten Gruppe der Gingivitis. Viele der untersuchten Patienten erklärten im Gespräch, dass ihr Kardiologe sie auf eine zahnärztliche Untersuchung im Zusammenhang mit der Herzerkrankung hingewiesen habe. Bis auf einen Probanden sind alle Teilnehmer im gleichen oder vorherigen Jahr bei ihrem Zahnarzt vorstellig geworden. 43% von ihnen bejahten sich in ihrer Vergangenheit einer PAR-Therapie unterzogen zu haben. Die zeitliche Nähe zum Zahnarztbesuch steht im Zusammenhang mit den vorzufindenden guten gingivalen Zuständen. Im Gegensatz dazu stehen die parodontalen Verhältnisse. Diese spiegeln vorangegangenes Geschehen und die Progredienz wider. Der Grad der Parodontitis ergibt im Median 3. Es handelt sich dabei um die schwere Parodontitis ($n=23$), bei medianen Sondierungstiefen von

6mm und klinischem Attachmentlevel von 8,5mm. Bei 77% der Teilnehmer liegt ein stark fortgeschrittenes parodontal zerstörtes Gebiss vor.

Dietrich et al. (2008) beschreiben einen Kausalzusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung. Über direkte (Bakteriämie) und indirekte (systemische Inflammation) Effekte führt die chronische Parodontitis zu Schäden am Herzen. Modulierenden Einfluss haben genetische und wirtseigene Faktoren. Dieser Gedanke deckt sich mit unserer Patientengruppe, die sowohl eine fortgeschrittene Parodontitis mit Besiedlung parodontopathogener Bakterien aufweisen als auch Schäden am Herzen.

In Interventionsstudien ist belegt, dass durch PAR-Therapie die systemischen Entzündungsmarker wie CRP, TNF- α und IL-6 gesenkt werden (D'Aiuto et al. 2004b; Iwamoto et al. 2003). Weitere Studien belegen, dass durch Therapie der Parodontitis, das Risiko der kardiovaskulären Erkrankungen gesenkt werden kann. Sie definieren den Erfolg vor allem über die Endothelfunktion (Elter et al. 2006; Mercanoglu et al. 2004; Tonetti et al. 2007).

Mit histologischen Methoden wurden Atrium, Ventrikel und Klappe auf Entzündungszeichen und Schäden durch Produkte der gramnegativen Bakterien untersucht. Im Mittelpunkt steht dabei die nachweisbare Destruktion am Ventrikel. Als Anpassung an den Zellwandstress reguliert der Körper, durch Hypertrophie der Kardiomyozyten, gegen. Dieser Mechanismus führt zusammen mit der kardialen Apoptose zu einem Circulus vitiosus und ist ein maßgeblicher Grund für die Entwicklung der Herzinsuffizienz (Narula et al. 1999; Takano et al. 2002). Angeli et al. (2003) fanden heraus, dass es eine signifikante Verbindung zwischen linker Ventrikelmasse und moderater bis schwerer Parodontitis gibt. In Studien zeigte sich, dass Pg tatsächlich Hypertrophie und Apoptose in Kardiomyozyten hervorruft (Wu HC et al. 2008). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung stehen mit diesen in Einklang. Die Vermutung, dass nicht nur die Herzklappe von den Folgeschäden der LPS betroffen ist, sondern auch Atrium und Ventrikel, wird unterstützt.

Bei den Inflammationsscores sind in dieser Studie keine signifikanten Ereignisse für die Gewebe (Atrium, Ventrikel, Klappe) verzeichnet. Es lässt sich allerdings die Tendenz vermuten, dass höhere Scores mit höheren Entzündungsgraden in Zusammenhang stehen. Im Median liegt ein Score von 2 vor. Dieser Trend gilt für die Gruppen der Gingivitis als auch der Parodontitis.

Bei Assoziation der Scores (Inflammation) und Mittelwerte (CD68 und CD14) in der Varianzanalyse mit den Faktoren Lokalisation, Gruppen der PBI und der Parodonti-

tis, sowie deren Wechselwirkung, lässt sich für alle Färbungen ein signifikanter Unterschied für die Lokalisation ($p \leq 0,002$) nachweisen. Es bedeutet, dass es sinnvoll ist, zwischen Schäden an Atrium, Ventrikel und Klappe zu unterscheiden. Dies entspricht der Tatsache, dass ihr histologischer Aufbau unterschiedlich ist. Es wird offenkundig, dass die Destruktionen an den Klappen und anschließend im Atrium weiter vorangeschritten sind als im Ventrikel. Das ist wiederum auch einer der Gründe, warum die Klappengewebe für die immunhistochemischen Färbemethoden unbrauchbar waren.

Für den Inflammationsscore ($p=0,08$) liegt innerhalb der Gruppen PBI 1 und 2 eine Tendenz für die Verteilung vor. Zwischen den Gruppen der Parodontitis 1 und 2 wurde von den immunhistochemischen Parametern das Signifikanzniveau erreicht. Dabei liegt der p-Wert für CD68 in den Gruppen der Parodontitis bei $p=0,03$ und für CD14 in den Gruppen der Parodontitis bei $p=0,008$. Es treten häufiger bei den fortgeschrittenen Entzündungsprozessen höhere Mittelwerte auf. Die Einteilung in Gruppen für PBI und Parodontitis ist daher zweckmäßig und steht in einem noch nicht genau erklärten Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad der Entzündung am Parodont und am Herzen. Unsere Hypothese ist es, dass der Grad der Gingivitis und der Parodontitis im Zusammenhang mit dem am Herzgewebe auftretenden Stoffwechselgeschehen steht, dies hervorgerufen durch Produkte der Parodontalpathogene. Da CD68 ein Entzündungsmarker ist, der auf Monozyten und Makrophagen exprimiert wird, kann der Hypothese zugestimmt werden. Ausgelöst durch Pg, werden über eine Signalkaskade immer mehr Monozyten durch MCP-1 angelockt (Niu und Kolattukudy 2009). Sie heften sich an die Endotheloberfläche und unterstützen das Entzündungsgeschehen (Roth et al. 2007). Auch CD14 ist als Entzündungsmarker zu verstehen. Bakterien, die LPS nach Zerfall freisetzen, führen über den Schlüsselweg zu CD14 und schließlich zum Toll-like-Rezeptor (TLR). Die Signalkaskade wird so in Gang gesetzt und die Genexpression induziert die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren (Coats et al. 2003; Jin et al. 2004; Yamamoto et al. 2003).

CD68 wird häufiger exprimiert als CD14, da nicht jeder Monozyt/Makrophag CD14-Moleküle an seiner Membranoberfläche exprimiert. In unserer Studie konnte dies beim Vergleich der Mittelwerte nicht vollständig abgeklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen zur Labormethodik.

Fehlerquellen der Studie sind eine zu kleine Probandengruppe und der Mangel einer entsprechenden Kontrollgruppe. Des Weiteren können Einflussfaktoren wie das

Rauchen oder der Diabetes mellitus nicht durch multivariate Analysen verrechnet werden. Ein anderes Manko sind die auf Tierstudien basierenden Überlegungen zur ätiologischen Gemeinsamkeit der entzündlichen Erkrankungen von Parodontitis über die Atherogenese bis hin zur Herzinsuffizienz.

Es wurde nachgewiesen, dass herzinsuffiziente Patienten zum größten Teil fortgeschrittene Stadien der Parodontitis aufweisen (n=23). Der Entzündungszustand am Herzgewebe konnte nicht über den Inflammationsscore mit den im Mund befindlichen Zuständen korreliert werden. Dahingegen konnte allerdings ein signifikanter Unterschied für CD68 und CD14 die Hypothese belegen, dass Stoffwechselprodukte gram-negativer Bakterien einen Anteil der Destruktion an den Kardiomyozyten ausmachen. Gezeigt wurde auch, dass sich Gewebsdefizite nicht nur an den Klappen, sondern auch an Atrium und Ventrikel etablieren. Dafür werden in dieser Studie die Produkte der Parodontalkeime und deren Wirkung als Trigger für Entzündungsprozesse verantwortlich gemacht.

Die vorab postulierte Hypothese, dass Parodontitis ursächlich Herzinsuffizienz bedingt, kann nicht endgültig bestätigt werden.

Es müssen daher weiterhin umfangreiche klinische-experimentelle, prospektive und longitudinale Patientenstudien und Interventionsstudien durchgeführt werden, um die hier vorgebrachten Überlegungen zu verifizieren. Gefordert wird ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten zwischen Kardiologen und Zahnärzten, um mit Hilfe einer PAR-Therapie ein Entzündungsgeschehen von Anfang an zu beherrschen. Da der Herzklappenersatz heute noch immer die einzige suffiziente Therapie der entsprechenden Probandengruppe ist, muss früher interagiert werden. Dem Zahnarzt fällt hier eine große Verantwortung zu, seine Patienten über mögliche Risiken oraler Pathologien aufzuklären, die in Herzerkrankungen münden.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, den Parodontalzustand von Patienten mit Herzinsuffizienz zu erheben und mit Hilfe der Histologie mögliche Zusammenhänge zwischen Parodontalpathogenen und myokardialen Schäden zu überprüfen.

Wie beeinflusst nun die Parodontitis die Herzinsuffizienz?

Die Hypothesen hatten zum Inhalt, dass herzinsuffiziente Patienten mit fortgeschrittenen parodontalen Läsionen auch eine höhere Prävalenz für Entzündungsgeschehen am Herzen aufweisen. Die Folge würde sein, dass aufgrund der Wechselwirkung mit den Toxinen der Parodontalpathogene Destruktionen an den Strukturen des Herzens auftreten. Dies sollte histologisch als auch histochemisch nachgewiesen werden.

Zunächst wurden stationär liegende Patienten aufgesucht, die aufgrund einer Herzinsuffizienz eine neue Aortenklappe erhielten. Als Vorbereitung auf die zahnärztliche Untersuchung wurden sie über die Studie aufgeklärt, anamnestisch befragt und nach Zustimmung antibiotisch abgeschirmt. Erhoben wurden neben dem DMF-T-Index auch der PBI für den Grad der Gingivitis bzw. CAL und ST für den Grad der Parodontitis. Aus statistischen Gründen wurden die Grade im Nachhinein in je zwei Gruppen unterteilt.

Gewebe von Atrium, Ventrikel und Klappe, welches nach erfolgreicher Aortenklappenersatz-OP zur Verfügung stand, wurde im Labor durch H.E.- bzw. immunhistochemische Färbung auf Entzündungszeichen und Wirkung bakterieller Endprodukte untersucht. Daraufhin wurden in jeder Färbemethode gleiche Gewebeabschnitte mikroskopiert. Für die Inflammation wurden die Gewebeabschnitte mit Scores von 0 bis 3 versehen. Bei den immunhistochemischen Parametern erfolgte die direkte Zählung der CD68- und CD14-exprimierenden Makrophagen pro Gesichtsfeld. Mit dem Programm Statistica erfolgte die Auswertung mittels Mittelwerten \pm SA, Median, Chi-Quadrat-Vierfeldertest, bis hin zur zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Das Signifikanzniveau lag bei $p \leq 0,05$.

Insgesamt wurden 30 Patienten im durchschnittlichen Alter von $67,73 \pm 9,29$ Jahren in die Studie einbezogen. Das Rauchen zeigte sich nicht signifikant. Der BMI war innerhalb der Gruppen der Gingivitis signifikant ($p=0,05$). Ein Großteil der Patienten wies ein fortgeschrittenes Stadium der Parodontitis (Gruppe Parodontitis 2 $n=23$) bei gingival gesunden Zuständen auf (Gruppe PBI 1 $n=22$). Es ist möglich, dass eine

Vielzahl der Patienten in Vorbereitung auf die OP über das Risikopotential einer Bakteriämie aufgeklärt war. Es ist nach Herzklappenersatzoperationen besonders hoch. Dies ist Zahnärzten und Ärzten bekannt und geregelt durch Leitlinien zur Endokarditisprophylaxe.

Bei der Assoziation der Marker in der zweifaktoriellen Varianzanalyse wird klar, dass die Unterscheidung in Atrium, Ventrikel und Klappe aus histologisch strukturellen Gründen sinnvoll ist. Schädigungen sind am deutlichsten an der Klappe, dann am Atrium und als letztes am Ventrikel. Es lag stets ein Lokalisationseffekt ($p \leq 0,002$) vor. Die histologischen Färbemethoden lassen die Tendenz erahnen, dass höhere Scores und Mittelwerte mit höheren Entzündungsgraden und Destruktionen in Zusammenhang stehen. Gesundere parodontale Verhältnisse sind mit niedrigeren Scores und Mittelwerten verbunden. Zwischen den Gruppen PBI 1 und 2 lag kein statistisch nachweisbarer Unterschied vor. Anders ergab es sich in den Gruppen Parodontitis 1 und 2. Für CD68 (Monozyten/Makrophagen) lag die Signifikanz bei 3% und für CD14 (LPS-Bindungsprotein-Rezeptor) bei 0,8% zwischen den Parodontitis Gruppen.

Negativen Einfluss auf die Studie könnte eine geringe Teilnehmeranzahl und Kovariablen haben, die nicht durch multivariate Analyse heraus gerechnet wurden. Dennoch ist es biologisch plausibel, dass Parodontalpathogene in den Blutstrom gelangen. Am Herzgewebe wird daraufhin eine Signalkaskade ausgelöst, die proinflammatorische Auswirkungen hat. CD68 und CD14 lassen sich statistisch für dieses Ereignis bei Probanden mit fortgeschrittenen parodontalen Erkrankungen nachweisen. Sie stehen für entzündliche Ereignisse vermittelt durch Monozyten und Makrophagen.

Die entzündlich bedingte Genese von Parodontitis und Herzinsuffizienz lässt schlussfolgern, dass die Parodontitis als Ursache nicht auszuschließen ist. Durch die multifaktorielle Entwicklung beider Leiden lässt sich mittels vorliegender Untersuchung kein eindeutiger Kausalzusammenhang nachweisen. Die genauen, noch ungeklärten Assoziationen sollten in weiterführenden Studien erforscht werden.

Besonders wichtig ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Zahnärzten, die ihre Patienten ausreichend über das Zusammenwirken von Mundgesundheit und Herzerkrankungen aufklären müssen.

7 Anhang

7.1 Vordrucke

7.1.1 **Anamnesebogen für die Patienten**

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube; Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Anamnesebogen

„Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“

Pat.-Nr. _____

Datum: _____

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen bzw. kreuzen Sie Zutreffendes an. **Mehrfachantworten sind möglich.** Die gewissenhafte Beantwortung ist eine Voraussetzung für den Erfolg der Studie!

- | | ja | nein |
|--|-----------|-------------|
| 1. Sind Sie in <u>ständiger ärztlicher</u> Behandlung?
Wenn ja, weswegen? | [] | [] |
| 2. Leiden Sie an einer Herzerkrankung? (z.B. A. pectoris, Endokarditis, Klappenfehler) | [] | [] |
| 3. Müssen Sie <u>ständig Medikamente</u> einnehmen?
Wenn ja, welche?
(z.B. zur Blutzuckersenkung; gegen Herzbeschwerden, Bluthochdruck; zur Hemmung der Blutgerinnung; Rheumamittel; Beruhigungs-/Schlaftabletten) | [] | [] |
| 4. Sind Sie <u>zur Zeit</u> in <u>ärztlicher</u> Behandlung?
Wenn ja, weswegen? | [] | [] |
| 5. Wann sind Sie zum letzten Mal zahnärztlich untersucht worden? | | |
| 6. Sind Ihre Zähne temperaturempfindlich? | [] | [] |
| 7. Blutet Ihr Zahnfleisch? | [] | [] |
| 8. Bemerkten Sie Stellungsveränderungen Ihrer Zähne | [] | [] |

9. Haben Sie manchmal einen schlechten Geschmack im Mund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Haben Sie wegen Zahnlockerung bzw. Zahnfleischbeschwerden schon einmal einen Zahnarzt aufgesucht? Wenn ja, was wurde gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Wurde bei Ihnen bereits eine "Parodontose"-Behandlung durchgeführt? Wenn ja, wann?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Wie viel Zigaretten/ Schachteln pro Tag etwa? Zigaretten/ Tag, Schachteln/ Tag		
_____	_____	
Ort und Datum	Unterschrift	

7.1.2 Patientenaufklärung

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube; Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Patientenaufklärung - Studienteilnahme

„Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Hiermit möchten wir Sie um die freiwillige Teilnahme an der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung: „Klinisch Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“ bitten.

Parodontitis ist eine Erkrankung von Zahnfleisch und zahnumgebenden Knochen, dem sogenannten Zahnhalteapparat; bis hin zum Verlust des Zahnhalteapparates und Abbau des Kieferknochens. Als Folge können betroffene Zähne verloren gehen. Einer Entzündung des gesamten Zahnhalteapparates geht in der Regel eine Entzündung des Zahnfleisches voraus. Dabei spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle: Zahnbelag (Plaque), bestimmte

Bakterien, körpereigene Abwehr, aber auch Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, HIV) oder Medikamente. Die Entzündung des Zahnhalteapparates lässt sich durch Messung von Zahnfleischtaschen und Beurteilung des Knochenabbaus aufzeigen und diagnostizieren. Zahnfleischbluten und zunehmende Lockerung des Zahnes können weitere Hinweise geben. Mikrobielle Untersuchungen zur Bestimmung der Menge und Art der in der Zahnfleischtasche befindlichen Bakterien können zudem eine genauere Auskunft über Krankheitszustand und den Verlauf geben.

Grund dieser Studie ist die Überprüfung der klinischen Zusammenhänge von Allgemeinerkrankungen (in diesem Fall Erkrankungen am Herzen) mit Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Ziel dieser rein wissenschaftlichen Untersuchung soll es sein, Patienten mit Herzerkrankung hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der Parodontitis und der Herzerkrankungen zu untersuchen. Mit Ihrer Teilnahme können Sie uns helfen herauszufinden ob und welche Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen existieren.

Um Aussagen über den jeweiligen Mundhygiene- und Entzündungszustand zutreffen zu können, werden spezielle Befunde erhoben, die sich aus einem Kariesbefund, der Messung der

Entzündung des Zahnfleisches und aus Feststellung des Zustands des Zahnhalteapparates (Messung der Zahnfleischtaschen; Feststellung der Zahnlockerung) zusammensetzen. Zusätzlich erfolgt eine Bestimmung von vorhandenen Bakterien aus der Zahnfleischtasche. Die Untersuchungen an Ihren Zähnen und an Ihrem

Zahnfleisch führt ein Doktorand (9. Semester Zahnheilkunde) der Abt. Zahnerhaltung, Präventiven Zahnheilkunde und Parodontologie der Universitätsmedizin Göttingen nach Absprache mit Ihrem betreuendem Arzt durch.

Des Weiteren bitten wir Sie, einige Fragen zu Ihrem Allgemeinzustand, Lebensgewohnheiten und Mundgesundheitszustand zu beantworten. Bitte versuchen Sie diese Fragen wahrheitsgemäß und möglichst genau zu beantworten.

Der Zeitraum der Untersuchung ist ein Tag vor oder nach der Operation geplant und wird bei Ihnen auf Station am Bett durchgeführt. Der Mehraufwand an Zeit pro Untersuchung beträgt ca. 15 Minuten; es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Risiken und Nebenwirkungen bei der Durchführung der Untersuchung sind nicht zu erwarten bzw. bestehen nicht, da keine Medikamente, operative Eingriffe oder Anfertigungen von Röntgenaufnahmen notwendig sind; jedoch kann die Untersuchung ggf. unangenehm sein und möglicherweise geringfügige Blutungen provozieren. Um mögliche Unannehmlichkeiten zu verhindern, wird Ihr

Zustand nach der Operation berücksichtigt und ggf. auf die Untersuchung verzichtet. Auf Im Rahmen der postoperativen Maßnahmen sind Sie antibiotisch abgedeckt und es erübrigt sich eine eventuell notwendige Endokarditisprophylaxe.

Ihre personenbezogenen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vom Leiter der Prüfung nicht weitergegeben. Sie werden pseudonymisiert behandelt (anstelle von Namen und Geburtsdatum wird ein Zahlencode verwendet), nur zu Untersuchungszwecken verwendet und nach der Auswertung vernichtet.

Wir bitten um die freiwillige Teilnahme an der Studie. Sie können jederzeit die Teilnahme widerrufen, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile erwarten zu müssen. Nach Ihrem Widerruf erfolgt unverzüglich die Vernichtung Ihrer personenbezogenen Daten.

Für Rückfragen stehen Ihnen der Studienleiter und der durchführende Zahnarzt unter o.g. Telefonnummern zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Ort und Datum

Unterschrift

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube; Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Patientenaufklärung
Wissenschaftliche Verwendung von Blut und (Rest-)Gewebe
 „Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation
 parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“

Sehr geehrte Patientin, Sehr geehrter Patient!

Hiermit möchten wir Sie um Ihr freiwilliges Einverständnis für die wissenschaftliche Verwendung von Blut- und (Rest-)Gewebe (Herzgewebe) im Rahmen der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung: „Klinisch Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“ bitten.

Für die geplante wissenschaftliche Untersuchung werden Gewebe- und Blutproben von Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankung, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, benötigt. Während Ihrer Behandlung in der Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen sind aus ärztlichen Gründen vor Ihrem geplanten chirurgischen Eingriff Blutentnahmen und während der Operation auch Gewebeentnahmen nötig und geplant. Wir möchten Sie bitten, die anfallenden Blut oder Restgewebe, welches als sogenanntes „Abfallgewebe“ ansonsten verworfen werden würde, für diese wissenschaftlichen Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

Das für wissenschaftliche Untersuchungen benötigte **Blut muss zusätzlich entnommen werden**. Die Entnahme von Blut erfolgt im Rahmen einer Routineentnahme während einer ärztlichen Untersuchung vor der geplanten Operation, deshalb ist kein zusätzlicher Einstich mit der Kanüle („Nadel“) in die Haut notwendig. Hierbei werden Ihnen **zusätzlich 5ml Blut** entnommen. Sowohl diese Menge als auch die für die eigentliche Untersuchung entnommene Blutmenge sind gesundheitlich unbedenklich.

Bei dem für die wissenschaftliche Untersuchung verwendeten Gewebe handelt es sich um sogenanntes **Restgewebe („Abfallgewebe“)**. Dieses Gewebe fällt im Rahmen der medizinisch notwendigen Maßnahmen (Operation) an. Für die wissenschaftliche Untersuchung wird ausschließlich solches Gewebe verwendet, das aus medizinischen Gründen entnom-

men werden musste und das ansonsten entsorgt würde (es wird **kein zusätzliches** Gewebe entnommen).

Die Proben werden bis zur späteren Analyse in einer Blut- beziehungsweise Gewebebank tiefgekühlt gelagert. Auf diese Art können sie für anschließende wissenschaftliche Untersuchungen genutzt werden.

Anhand der zur Verfügung gestellten Blut- und Gewebeproben soll im Rahmen der geplanten Untersuchung die bakterielle Zusammensetzung der Mundhöhle mit einer möglichen bakteriellen Besiedelung am Herzgewebe verglichen werden. Die Blutproben dienen der Bestimmung verschiedener Blutparameter und Risikofaktoren.

Auch wenn von den wissenschaftlichen Untersuchungen kein direkter Einfluss auf Ihren Krankheitsverlauf oder die Behandlung Ihrer Erkrankung erwartet werden kann, können Sie durch Ihre Bereitschaft, Restgewebe oder Blut zu wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung zu stellen, einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis und zur Verbesserung der Behandlung von oralen Erkrankungen in Zusammenhang mit Allgemeinerkrankungen leisten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können in Zukunft für andere Patientinnen oder Patienten von Bedeutung sein.

Sowohl die Proben als auch Ihre persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden bei der Aufnahme mithilfe von mehrstelligen Identifikationsnummern verschlüsselt (pseudonymisiert). Dies bedeutet, dass Wissenschaftler oder Personen, die mit Ihren Proben und Daten arbeiten werden, nicht wissen werden, von wem diese Proben oder Daten stammen. Sie werden keine Möglichkeit erhalten, diese Proben oder Daten bis zur Ihrer Person zurückzuverfolgen. Nur wenige mit der Verwaltung der Gewebe-, Blut-, Datenbank betraute Personen (der verantwortliche Leiter oder die verantwortliche Leiterin, der Datenbank-Administrator, der Klinikdirektor) können anhand einer Namensliste die Herkunft der Proben oder Daten ermitteln.

Entscheidungsfreiheit

Ihre Einwilligung zur Gewebe- oder Blutspende in der beschriebenen Form ist **vollkommen freiwillig**. Ihre Zustimmung oder Ablehnung hat **keine** Auswirkungen auf die weitere Behandlung und Betreuung in unserer Klinik.

Für die Aufbewahrung von Gewebe und Blutproben ist keine zeitliche Begrenzung vorgesehen. Sie können jederzeit (auch nach Abschluss der Behandlung) eine gegebene Einwilligung zur Lagerung der Proben ohne Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich widerrufen, ohne dass dies nachteilige Folgen für Sie oder Ihre weitere medizinische Behandlung hat. In diesem Fall werden die Blut- bzw. Gewebeproben vernichtet, Ihr Name wird aus der Liste entfernt.

Besondere Hinweise

Für das zu wissenschaftlichen Zwecken gespendete Gewebe und Blut gilt:

- das entnommene Gewebe/Blut wird **nicht** kommerziell verwendet,
- es werden **keine** genetischen Manipulationen (z.B. Klonen) vorgenommen,
- es wird **nicht** zu therapeutischen Zwecken bei anderen Menschen verwendet.

Alle wissenschaftlichen Projekte, für die Ihr Blut oder Restgewebe verwendet wird, werden der zuständigen Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegt.

Abhängig von Ihrer Erkrankung und der bei Ihnen notwendigen medizinischen Behandlung wird Sie der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin fragen, ob Sie bereit wären, Restgewebe oder Blut für wissenschaftliche Forschung zu spenden. Falls Sie mit der wissenschaftlichen Verwendung Ihrer Proben zustimmen, können Sie in der beiliegenden Einwilligungserklärung die für Sie passende Kombination wählen und bestimmen, in welcher Weise Ihre Proben eingesetzt werden können.

7.1.3 Patienteneinwilligung

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Zahnerhaltung; Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube; Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Einverständniserklärung – Teilnahme an Untersuchung

„Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“

Ich, _____ wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung mit dem Titel:

„Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“ aufgeklärt.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Untersuchung personenbezogene Daten, insbesondere der medizinische Befund über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Klinischen Prüfung die folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine weitere Behandlung auswirkt.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort und Datum

Unterschrift des Teilnehmers

Ort und Datum

Unterschrift des Prüfarzt

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Zahnerhaltung; Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube; Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Einverständniserklärung

Wissenschaftliche Verwendung von Blut und (Rest-)Gewebe.

„Klinisch - Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen“

Erklärung der Patientin, des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem Arzt / Ärztin

*Herr/Frau Dr. hat mir anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise einer Blut-/ Gewebespende für die geplante wissenschaftliche Untersuchung ausführlich dargelegt. Ich wurde ebenfalls über den Umgang mit den erhobenen Daten und das Vorgehen bei der Verschlüsselung der Proben informiert. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe die zusätzlichen Hinweise (keine kommerzielle Verwendung des Gewebes, keine Genmanipulationen, Datenschutz, Recht auf Widerruf) zur Kenntnis genommen, das **Aufklärungsblatt** habe ich erhalten.*

Hiermit erkläre ich mich einverstanden mit (Bei Zustimmung bitte bei ja ankreuzen)
 ◆ *der wissenschaftlichen Verwendung vom Restgewebe (dabei wird lediglich das Gewebe verwendet, das aus medizinischen Gründen entnommen werden musste und nicht für weitere diagnostische Maßnahmen benötigt wird),*

ja () nein ()

◆ *der Blutentnahme von insgesamt 5ml (dieses Blut wird im Rahmen einer medizinisch notwendiger Routineblutentnahme zusätzlich entnommen).),*

ja () nein ()

Besondere Bestimmungen für den Umgang mit den pseudonymisierten Blut-/Gewebeproben

◆ *Ich bin damit einverstanden, dass die entnommene Blut-/Gewebeprobe in der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Göttingen zeitlich uneingeschränkt aufbewahrt und in der Universitätsmedizin Göttingen für wissenschaftliche Untersuchungen verwendet wird.*

ja () nein ()

Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei: Anschrift- und Telefonnummer der Kontaktstelle widerrufen werden, ohne daß dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat.

Es gelten die im Aufklärungstext beschriebenen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes; eine Weitergabe von Proben oder Krankheitsdaten erfolgt ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Göttingen, den.....
 Unterschrift der Patientin Unterschrift des Arztes

7.2 Chemikalien

Tabelle 25: Verwendete Chemikalien

Chemikalien	Hersteller
Flüssiger Stickstoff	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen
Formalin Solution 10% Neutral buffered	Sigma Diagnostics, Saint Quentin Fallavier Cedex, Frankreich
Ethanol 99% (vergällt 1%) in verschiedenen Konzentrationen	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen
Formalin Solution 10% Neutral buffered	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Chloroform	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen

	tingen
Paraplast Plus (65°C)	Sherwood Medical Co., Norfolk, Nebraska, USA
Xylol	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen
Hämalaun	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen
Bi dest.	Apotheke, Universitätsmedizin Göttingen
Ionisiertes und entionisiertes Leitungswasser	
Hämatoxylin krist.	Merck, Darmstadt, Deutschland
Na-Jodat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Kalialaun	Merck, Darmstadt, Deutschland
Chloralhydrat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Zitronensäure	Merck, Darmstadt, Deutschland
Eosin	Merck, Darmstadt, Deutschland
Eisessig	Merck, Darmstadt, Deutschland
Target Retrieval Solution pH 9 S3307	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Wasserstoffperoxid 3%ig, Dako REAL, Peroxidase-Blocking Solution S2023	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Dako Pen S200230-2	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
AK Diluent S2022	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Primär- AK CD68 M0876	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Primär- AK CD14 NCL-CD14-223	Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK
Sekundär- AK Mouse- anti- Rabbit M0633	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Sekundär- AK Rabbit- anti- Mouse P0260	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland

Envison	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Chromogen DAB K3468	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Target Retrieval Solution pH 6 für CD14 und biG42 (Citrat pH6)	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
Target Retrieval Solution pH 9 für CD68 (Citrat pH9)	DakoCytomation, Hamburg, Deutschland
NaCl 1367.1000	Th. Geyer GmbH&Co Kg., Rellingen, Deutschland
Tris AE15.2	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Entellan 1.07961.0100	Merck, Darmstadt, Deutschland

7.3 Geräte

Tabelle 26: Geräte

	Hersteller
Universal- Einbettkassetten	R.Langenbrinck, Emmendingen, Deutschland
Einbettautomat TP 1020	Leica Camera AG, Solms, Deutschland
Ausgießstation	Leica Camera AG, Solms, Deutschland
Kühlplatte KUNZ CP-4	Leica Camera AG, Solms, Deutschland
Schlittenmikrotom SM 2000 R	Leica Camera AG, Solms, Deutschland
Klinge Mikrotome Blades S 35	Feather, Osaka, Japan
Silanisierte Objektträger Microscope Slides Superfrost Excellence	Erie Scientific Company, Portsmouth, New Hampshire, USA
Deckglas 24x24 mm	Menzel Gläser, Braunschweig, Deutschland
Kühlschrank	Bosch, Stuttgart, Deutschland
Mikroskop BH 2	Olympus, Hamburg, Deutschland
Mikroskop MBL 2000	Krüss Optronic, Hamburg, Deutschland
Kamera C-4040	Olympus, Hamburg, Deutschland
Pipette Reference 2500	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette 100 3130	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Pipette Research 10-100 μ l, 3619472	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette Research 0,5-10 μ l, 4745572	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipette Research 100- 1000 μ l, 4786522	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Cup, graduated conical test tubes, PP 30x115, 50ml	Schuett24, Göttingen, Deutschland
Pipettenspitzen	Roth, Karlsruhe, Deutschland
MS2 Minishaker	IKA, Staufen, Deutschland
Waage, BL1505	Sartorius, Göttingen, Deutschland
pH-Messgerät, inoLab	WTW, Weilheim, Deutschland
Magnetmischer, MR 3002C	Heidolgh, Schwabach, Deutschland
Magnete	Roth, Karlsruhe, Deutschland

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Einflussfaktoren und Interaktionen, die zum klinischen Bild der Parodontitis führen (nach Page und Kornman 1997, S.10)	S.9
Abb. 2:	Komplextheorie (nach Socransky et al. 1998, S.140)	S.13
Abb. 3:	Circulus vitiosus der Progression der Herzinsuffizienz (nach Weil und Schunkert 2006, S.3)	S.19
Abb. 4:	Kausalzusammenhang von Parodontitis und koronarer Herzerkrankung (nach Dietrich et al. 2008, S.1672)	S.22
Abb. 5:	Wechselwirkung parodontaler Erreger mit Endothelzellen (nach Kepschull et al. 2010, S.888)	S.28
Abb. 6:	Immunhistochemische Färbung CD68 für das Beispiel Ventrikel in 100-facher Vergrößerung	S.41
Abb. 7:	Immunhistochemische Färbung CD14 für das Beispiel Ventrikel in 100-facher Vergrößerung	S.41
Abb. 8:	CD68 Blindfärbung Atrium zur Kontrolle	S.42
Abb. 9:	Verteilung des Geschlechts innerhalb der Studienteilnehmer	S.44
Abb. 10:	Häufigkeiten gestellter kardialer Diagnosen	S.46

Abb. 11:	Häufigkeiten weiterer allgemeinmedizinischer Diagnosen	S.47
Abb. 12:	Häufigkeiten ständig eingenommener Medikamente der Probanden	S. 48
Abb. 13:	Darstellung der Inflammation in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI	S.53
Abb. 14:	Darstellung der Inflammation in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis	S.54
Abb. 15:	Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI	S.55
Abb. 16:	Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis	S.56
Abb. 17:	Darstellung von CD68 in Abhängigkeit von der Gruppe Parodontitis	S.56
Abb. 18:	Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen PBI	S.57
Abb. 19:	Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Lokalisation in den Gruppen Parodontitis	S.58
Abb. 20:	Darstellung von CD14 in Abhängigkeit von der Gruppe Parodontitis	S.58

7.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Kategorien durch die NYHA	S.17
Tabelle 2:	Einteilung der Parodontitis (nach Page und Eke 2007)	S.33
Tabelle 3:	H.E.-Färbung	S.36
Tabelle 4:	Score Erläuterungen: pro Blickfeld, in 100-facher Vergrößerung	S.37-38
Tabelle 5:	Schritte der immunhistochemischen Färbemethodik	S.39-40
Tabelle 6:	Mittelwerte und Standardabweichung für Alter und BMI	S.44
Tabelle 7:	Verteilung des Geschlechts bezüglich Rauchverhalten	S.45
Tabelle 8:	deskriptive Kennzahlen ausgewählter Blutparameter	S.49
Tabelle 9:	Parameter der zahnärztlichen Befunde einschließlich DMF-T und PBI	S.49

Tabelle 10:	Einteilung des Index in Gruppe PBI 1 oder PBI 2	S.50
Tabelle 11:	Verteilung von Alter, BMI und Rauchgewohnheiten in den Gruppen PBI	S.50
Tabelle 12:	Parameter zur Beurteilung parodontaler Destruktionen mittels Grad der Parodontitis, Sondierungstiefe (ST) und klinischem Attachmentlevel (CAL)	S.51
Tabelle 13:	Einteilung des Grads der Parodontitis in Gruppe Parodontitis 1 oder Parodontitis 2	S.51
Tabelle 14:	Verteilung von Alter, BMI und Rauchgewohnheiten in den Gruppen Parodontitis	S.52
Tabelle 15:	p-Werte in der Varianzanalyse für die Inflammation in den Gruppen PBI	S.53
Tabelle 16:	Verteilung der Scores Inflammation für Ventrikel in den Gruppen PBI	S.53
Tabelle 17:	p-Werte in der Varianzanalyse für die Inflammation in den Gruppen Parodontitis	S.54
Tabelle 18:	Verteilung des Scores Inflammation für Ventrikel in den Gruppen Parodontitis	S.54
Tabelle 19:	mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung) der immunhistochemischen Färbung mit CD68 in den Gruppen PBI oder Parodontitis in Abhängigkeit vom jeweiligen Gewebe	S.55
Tabelle 20:	p-Werte in der Varianzanalyse für CD68 in den Gruppen PBI	S.55
Tabelle 21:	p-Werte in der Varianzanalyse für CD68 in den Gruppen Parodontitis	S.56
Tabelle 22:	mittlere Zellzahl (\pm Standardabweichung) der immunhistochemischen Färbung mit CD14 in den Gruppen PBI oder Parodontitis in Abhängigkeit vom jeweiligen Gewebe	S.57
Tabelle 23:	p-Werte in der Varianzanalyse für CD14	S.57
Tabelle 24:	p-Werte in der Varianzanalyse für CD14	S.58

8 Literaturverzeichnis

Aimetti M, Romano F, Nessi F (2007): Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 78(9), 1718-1723

Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA (2003): Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 1245-1249

American Academy of Periodontology (1996): Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 67, 831-838

Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, Giannoni C, Cianetti S, Bentivoglio M (2003): Association between disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 41(3), 488-492

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

Armitage GC (2000): Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is the association? *Oral Disease* 6, 335-350

Armitage GC (2003); Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Diagnosis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 74, 1237-1247

Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, Herrington DM, Hong Y, Jaquish C, McDermott DA (2007): Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 115, 2878-2901

Ashworth CT (1946): Atherosclerotic valvular disease of the heart. *Arch Pathol (Chic)* 42, 285-298

Auer J, Berent R, Ng CK, Punzengruber C, Mayr H, Lassnig E, Schwarz C, Puschmann R, Hartl P, Eber B (2001): Early investigation of silver-coated silzone heart valve prosthesis in 126 patients. *J Heart Valve Dis* 10, 717-723

Auer-Bahrs J: Sanierung vor Herzklappenersatz. Med. Diss., TU München 2005

Barco CT (1991): Prevention of infective endocarditis: a review of the medical and dental literature. *J Periodontol* 62, 510-523

Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S (1996): Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67, 1123-1137

Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R (1998): Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 3, 127-141

Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S (2001): Relationship of periodontal disease to carotid artery intima media wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 1816-1822

Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S, Sälzer S, Ehmke B, Heinecke A, Flemmig TF (2004): Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 31(9), 777-783

Beikler T, Karch H, Flemmig TF (2005): Mikrobiologische Diagnostik in der Parodontitistherapie. Gemeinsame Stellungnahme der DGP und der DGZMK. *Dtsch Zahnärztl Z* 60, 660-662

Bohle RM, Fink L: Pathologisch-anatomische und molekularbiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz bei ischämischer Genese. *Herz Nr 6.*; Urban und Vogel, München 2002

Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G (2005): Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 76(3), 418-425

Clade H (2010): Kardiologie/Herzchirurgie: Flächendeckend und auf hohem Niveau. *Dtsch Arztebl* 107, 51

Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J (2003): The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24, 442-463

Coats SR, Reife RA, Bainbridge BW, Pham TT, Darveau RP (2003): Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide antagonizes Escherichia coli lipopolysaccharide at toll-like receptor 4 in human endothelial cells. *Infect Immun* 71, 6799-6807

Cohen DJ, Malave D, Ghidoni JJ (2004): Role of bacterial flora in calcific aortic stenosis: an animal model. *Ann Thorac Surg* 77(2), 537-543

- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000):** Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35, 569-582
- D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004a):** Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 83, 156-160
- D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS (2004b):** Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 39, 236-241
- D’Aiuto F, Graziani F, Tetè S, Gabriele M, Tonetti MS (2005):** Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 18, 1-11
- D’Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC (2000):** Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 139, 272-281
- Danesh J, Collins R, Peto R (1997):** Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *The Lancet* 350(9075), 430-436
- Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV (1993):** New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 24(12), 1330-1338
- Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, Dietsch M, Page RC, Aruffo A (1995):** Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. *Infect Immun* 63(4), 1311-1317
- De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE (2008):** Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 35, 70–76
- Deppe H, Wolff K, Pistner H, Daubländer M, Kunkel M, Schliephake H, Jakobs W, Berger C, Frank M, Boehme P (2012):** DGZMK S2k-Leitlinie: Zahnsanierung vor Herzklappenersatz. URL <http://www.dgzmk.de/zahnaerzte/wissenschaft-forschung/leitlinien.html> Stand: 10.06.12
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM (1993):** Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 306(6879), 688-691
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN (2005):** Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 111, 576-582

Diehl P, Nagy F, Sossong V, Helbing T, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Moser M (2008): Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis. *Thromb Haemost* 99, 711-719

Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI (2008): Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 117(13), 1668-1674

Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS (2010): Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol* 81, 223–230

Diwan A, Tran T, Misra A, Mann DL (2003): Inflammatory mediators and the failing heart: a translational approach. *Curr Mol Med* 3, 161-182

Durack DT (1975): Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions. *J Pathol* 115, 81-89

Durack DT, Beeson PB (1972): Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol* 53, 50-53

Ebersole JL (2003): Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* 31, 135-166

Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T (2009): Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res* 44, 434-442

Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN (2006): The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 151(1), 47

Embil JM, Chan KL (2008): The American Heart Association 2007 endocarditis prophylaxis guidelines: a compromise between science and common sense. *Can J Cardiol* 24(9), 673-675

Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ (1991): Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 62(2), 123-131

Everett ED, Hirschmann JV (1977): Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine* 56, 61-77

Feldman RS, Alman JE, Chauncey HH (1987): Periodontal disease indexes and tobacco smoking in healthy aging men. *Gerodontology* 3, 43-46

Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P (2006): Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 33, 401-407

Genco R J, Ho AW, Grossi SG (1999): Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 70, 711-723

Glockmann E, Panzner KD, Huhn P, Sigusch BW, Glockmann K (2007): „Ursachen des Zahnverlustes in Deutschland“- Dokumentation einer bundesweiten Erhebung (2007). URL http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/idz/IDZ_0211_web.pdf; Stand: 24.10.2012

Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfer CE (2004): Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 35(2), 496-501

Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ (1997): Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 68, 713-719

Haffajee AD, Socransky SS (1992): Effect of sampling strategy on the false-negative rate for detection of selected subgingival species. *Oral Microbiol Immunol* 7, 57-59

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

Haubek D, Ennibi OK, Poulson K, Veath M, Puolsen S, Kilian M (2008): Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 371, 237-242

He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK (2001): Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 161, 996-1002.

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. 4.Auflage; Urban&Fischer Verlag, München 2007

Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT (2007): Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol* 18, 483-491

Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D (1993): Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88, 107-115

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488-509

Horstkotte (1999): Stellungnahme der DGZMK: Zahnärztliche Eingriffe und Endokarditis-Prophylaxe. *Dtsch Zahnärztl Z* 54, 99

Hort W: Pathologie des Endokard, der Kranzarterien und des Myokard. In: *Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen* Bd. 22, hrsg. v. Hort W ; Springer Verlag, Berlin 1999, 99

Hotokezaka H, Hayashida H, Ohara N, Nomaguchi H, Kobayashi K, Yamada T (1994): Cloning and sequencing of the groESL homologue from *Porphyromonas gingivalis*. *Biochim Biophys Acta* 1219, 175-178

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA (2000): Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 284, 1406-1410

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA (2001): Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 132(7), 883-889

Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML (2001): ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 104, 2996-3007

Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE (2007): The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol* 34, 305-317

Ismail AL, Morrison EC, Burt BA, Catesse RG, Kavanagh MT (1990): The natural history of periodontal disease in adults: Findings from Tecumseh periodontal disease study 1959-1987. *J Dent Res* 69, 439-435

Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y (2003): Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reative protein, tumor necrosis factor alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 74, 1231-1236

Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER 3rd, Levy RJ (2003): Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 75(2), 457-465

Jin LJ, Ren L, Leung WK, Darveau RP (2004): The in vivo expression of membranebound CD14 in periodontal health and disease. *J Periodontol* 75, 578-585

Juvonen J, Laurila A, Juvonen T, Aläkarppä H, Surcel HM, Lounatmaa K, Kuusisto J, Saikku P (1997): Detection of chlamydia pneumoniae in human nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 29, 1054-1059

Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kiliç R, Sarikoç A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK (2003): Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 170, 205-211

Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kiliç R, Sarikoç A, Piñol R, Hagl S, Lang S (2005): Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 14(2), 80-87

Kebschull M, Jepsen S (2011): Wenn das Herz Probleme macht. *Zahnärztl Mitteil* 101(18a), 2484-2491

Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN (2010): Infections and Atherosclerosis. "Gum Bug, Leave My Heart Alone!" Epidemiologic and Mechanistic Evidence Linking Periodontal. *J Dent Res* 89(9), 879-902

Kinane DF, Lindhe J: Pathogenese der Parodontitis. In: *Klinische Parodontologie und Implantologie*; hrsg. v. Lindhe J, Karring T, Lang NP; Quintessenz Verlag, Berlin 1999, 189-222

Kinane DF, Shiba H, Hart TC (2005a): The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000* 39, 91-117

Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B (2005b): Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 32(7), 708-713

Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoan MF (2005): The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 32, 266-272

Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Körfer R (2006): Standardtherapie der Aortenklappenstenose. *Herz* 31(7), 670-675

Klein R (1995): Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18(2), 258-268

Klein RD, Su GL, Schmidt C, Aminlari A, Steintraesser L, Alarcon WH, Zhang HY, Wang SC (2000): Lipopolysaccharide-binding protein accelerates and augments escheria coli phagocytosis by alveolar macrophages. *J Surg Res* 94(2), 159-166

Koch R: An Address on Cholera and its Bacillus. *Br Med J*, 1984, 2, 453-459

König KG: Karies und Parodontopathien. Ätiologie und Prophylaxe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1987

Kornman KS (2008): Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 79(8), 1560-1568

Kornman KS, Duff G, Reilly P (2002): A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 73, 1553-1556

Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr., Progulske-Fox A (2005): Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25e, 17-18

Krennmair G, Auer J, Krainhofner M, Piehslinger E (2007): Odontogenic infection sources in patients scheduled for cardiac valve replacement. *Oral Health Prev Dent* 5, 153-159

Laine ML, Farré M, García-González MA, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JBA, Vandenbrouke JP, van Winkelhoff AJ, Peña AS (2001): Polymorphismus of the Interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult parodontitis. *J Dent Res* 80, 1695-1699

Lamster IB, Ahlo JK (2007): Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann NY Acad Sci* 1098, 216-229

Lassnig E, Auer J, Weber T, Berent R, Hartl P, Krennmair G, Eber B (2004): Infektionsherde im HNO- und Kieferbereich bei Patienten mit bevorstehender Klappenoperation. *Herz* 29, 317-321

Lee SD, Kuo WW, Lin DY, Chen TH, Kuo WH, Hsu HH, Chen JZ, Liu JY, Yeh YL, Huang CY (2005): Role of calcineurin in Porphyromonas gingivalis-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis. *J Biomed Sci* 13(2), 251-260

- Lee SD, Wu CC, Chang YC, Chang SH, Wu CH, Wu JP, Hwang JM, Kuo WW, Liu JY, Huang CY (2006):** Porphyromonas gingivalis-induced cellular hypertrophy and MMP-9 activity via different signaling pathways in H9c2 cardiomyoblast cells. *J Periodontol* 77(4), 684-691
- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M (1990):** Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 223, 236-41
- Linden GJ, Mullally BH (1994):** Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol* 65, 718-723
- Lindhe J, Nyman S (1984):** Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 11(8), 504-514
- Lindhe J, Hamp SE, Loe H (1973):** Experimental periodontitis in the beagle dog. *Int Dent J* 23(3), 432-437
- Lindhe J, Haffajee AD, Socransky SS (1983):** Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 10, 433-442
- Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R (1994):** Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 15, 865-870
- Löe H, Theilade E, Jensen SB (1965):** Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 36, 177-187
- Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E (1986):** Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 13(5), 431-445
- Loomer PM (2004):** Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 34, 49-56
- Loos BG (2005):** Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 76, 2106–2115
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U (2000):** Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 71(10), 1528-1534
- López NJ, Jara L, Valenzuela CY (2005):** Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol* 76, 234–243
- Listgarten MA (1986):** Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 13(5), 418-430

- Listgarten MA (1987):** Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. *J Periodontal Res* 22(3), 172-178
- Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF (2005):** Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 32(6), 57-71
- Maeda H, Miyamoto M, Hongyo H, Nagai A, Kurihara H, Muryama Y (1994):** Heat shock protein 60 (GroEL) from *Porphyromonas gingivalis*: molecular cloning and sequence analysis of its gene and purification of the recombinant protein. *Microbiol Lett* 119, 129-135
- Manau C, Echeverria A, Agueda A (2008):** Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 35, 385-379
- Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S, Vittorini S, Sbrana S, Gianetti J, Bevilacqua S, Glauber M, Biagini A (2004):** Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in endstage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 1670-1676
- McMurray JJ, Stewart S (2000):** Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart* 83, 596-602
- Medzhitov R (2001):** Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 1(2), 135-145
- Meldrum DR (1998):** Tumor necrosis b factor in the heart. *Am J Physiol* 274, 577
- Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbüget AY, Gencellac H, Sezer M, Nişancı Y, Umman S (2004):** Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 75, 1694-1700
- Meurman JH, Sanz M, Janket SJ (2004):** Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(6), 403-413
- Micheelis W, Schiffner U:** Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31); Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006
- Miller MB, Bassler BL (2001):** Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 55, 165-199
- Mohler Er, Sheridan MJ, Nichols R (1991):** Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors-a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 14, 995-999

Mohler III ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS (2001): Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation* 103, 1522-1528

Mombelli A, Casagni F, Madianos PN (2002): Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* 29(3), 10-21, 37-38

Mönckeberg JG (1904): Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Arch* 176, 472-514

Morgenroth K, Bremerich A, Lange DE: Pathologie der Mundhöhle. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW (1999): Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 6, 7-11

Moser M (2008): Increased levels of circulating microparticles in patients with severe aortic valve stenosis. *Thromb Haemost* 99, 711-719

Müller-Glauser (1981): Pocket epithelium: a light and electron microscopy study. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 91(4), 255-267

Müller HP: Parodontologie. Checklisten der Zahnmedizin.; Georg Thieme, Stuttgart 2001, 1-43

Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C (2007): Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 1, 243-250

Nabers CL, Stalker WH, Esparza D, Naylor B, Canales S (1988): Tooth loss in 1535 treated periodontal patients. *J Periodontol* 59(5), 297-300

Nakamura Y, Tagusari O, Seike Y, Ito Y, Saito K, Miyamoto R, Nakano K, Shikata F (2011): Prevalence of periodontitis and optimal timing of dental treatment in patients undergoing heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12(5), 696-700

Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, Dal Bello B, Semigran MJ, Bielsa-Masdeu A, Dec GW (1999): Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(14), 8144-8149

Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y (2007): The periodontal host response with diabetes. *Periodontol 2000* 43, 245-253

Niu J, Kolattukudy PE (2009): Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. Clin Sci (Lond) 117, 95-109

Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, Slade G, Beck JD (1990): Periodontitis–atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. J Periodont Res 34, 346-352

Ong G (1998): Periodontal disease and tooth loss. Int Dent J 48, 233-238

Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD (1994): Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. Circulation 90(2), 844-853

Page RC, Schroeder HE: Periodontitis in man and other animals: a comparative review. Karger Verlag, Basel 1982

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

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

Pälser HW (1909): Über die Beziehung einiger septischer Krankheitszustände zu chronischen Infektionen der Mundhöhle. Verh Dtsch Ges Inn Med 26, 321-324

Papapanou PN, Sandros J, Lindberg K, Duncan MJ, Niederman R, Nannmark U (1994): Porphyromonas gingivalis may multiply and advance within stratified human junctional epithelium in vitro. J Periodont Res 29, 374-375

Paquette DW, Brodala N, Nichols TC (2007): Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. Periodontol 2000 44, 113-126

Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE (2001): Bacterial diversity in human subgingival plaque. J Bacteriol 183(12), 3770-3783

Parolari A, Loardi C, Mussoni L, Cavallotti L, Camera M, Biglioli P, Tremoli E, Alamanni F (2009): Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention. Eur J Cardiothorac Surg 35(3), 493-504

Persson GR, Imfeld T: Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankheiten.; Verlag Hans Huber, Bern 2008

Persson GR, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S (2003): Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 24, 2108-2115

Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D (1993): Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 103(6), 1715-1719

Plagman HC: Lehrbuch der Parodontologie. Hanser Verlag, Wien 1998

Preiss DS, Meyle J (1994): Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 65, 423-428

Raetz CR (1990): Biochemistry of endotoxins. *Annu Rev Biochem* 59, 129-170

Ren L, Jin L, Leung WK (2004): Local expression of lipopolysaccharide-binding protein in human gingival tissues. *J Periodont Res* 39(4), 242-248

Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ (1995): The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 75, 220-223

Roberts GJ, Gardner P, Simmons NA (1992): Optimum sampling time for detection of dental bacteraemia in children. *Int J Cardiol* 35, 311-315

Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes ABJ, Souza SLS, Grisi MFM (2003): Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 74, 1361-1367

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

Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, Giacona MB, Harja E, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E (2007): Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 190, 271-281

Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M (1998): Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 339(7), 482-483

Sanderink RBA: Curriculum orale Mikrobiologie und Immunologie. Quintessenz-Verlag, Berlin 2004

Sbordone L, Bortolaia C (2003): Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig* 7(4), 181-188

Scannapieco FA (1998): Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 69(7), 841-850

Scannapieco FA, Genco RJ (1999): Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J Periodont Res* 34, 340-345

Schroeder HE: Pathobiologie oraler Strukturen: Zahn, Pulpa, Parodont. 3. Auflage; Karger Verlag, Basel 1997

Schroeder HE, Attström R (1979): Effect of mechanical plaque control on development of subgingival plaque and initial gingivitis in neutropenic dogs. *Scand J Dent Res* 87(4), 279-287

Seixas-Cambão M, Leite-Moreira AF (2009): Pathophysiology of Chronic Heart Failure. *Rev Port Cardiol* 28(4), 439-471

Semper E: LPS-bindendes Protein an humanem Myokard unter Berücksichtigung der parodontalen Gesundheit- Eine klinisch-experimentelle Untersuchung bei Patienten mit kardialer Insuffizienz. Med. Diss. Göttingen 2012 (in Vorbereitung)

Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV (2000): Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br Dent J* 189(11), 610-616

Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K (2007): Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 13(4), 3-10

Sheets SM, Potempa J, Travis J, Casiano CA, Fletcher HM (2005): Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells. *Infect Immun* 73, 1543-1552

Sheets SM, Potempa J, Travis J, Fletcher HM, Casiano CA (2006): Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* W83 synergistically disrupt endothelial cell adhesion and can induce caspase-independent apoptosis. *Infect Immun* 74, 5667-5678

Skaleric U, Schara R, Medvescek M, Hanlon A, Doherty F, Lessem J (2004): Periodontal treatment by Arestin and its effects on glycemic control in type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol* 6, 160-165

Slots J (1986): Virulence factors of the bacteria that cause periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent* 7(9), 665-668, 670

Socransky SS (1979): Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 6(7), 16-21

* mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin

Socransky SS, Haffajee AD (1991): Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *J Periodontol Res* 26(3 Pt 2), 195-212

Socransky SS, Haffajee AD (2005): Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 38, 135-187

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984): New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 11, 21-32

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

Soini Y, Salo T, Satta J (2003): Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Hum Pathol* 34(8), 756-763

Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S (2006): Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes and coronary artery disease. *Periodontol* 2000 40, 130-143

Starkebaum M, Durack D, Beeson P (1997): The incubation period of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 50, 49-58

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM (1997): Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 29, 630-634

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A (2005): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26, 1115-1140

Takano H, Zou Y, Akazawa H, Toko H, Mizukami M, Hasegawa H, Asakawa M, Nagai T, Komuro I (2002): Inhibitory molecules in signal transduction pathways of cardiac hypertrophy. *Hypertens Res* 25, 491-498

Taylor GW (2003): The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc* 134, 41-48

Tervonen T, Oliver RC (1993): Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 20(6), 431-435

TNS Emnid Umfrage (2006): URL <http://www.tns-emnid.com>; Stand: 10.06.2012

Tobias PS, Ulevitch RJ (1993): Lipopolysaccharide binding protein and CD14 in LPS dependent macrophage activation. *Immunobiol* 187(3-5), 227-232

Tomar SL, Asma S (2000): Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 71, 743-751

Tonetti MS (2009): Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 36(10), 15-19

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

Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J (1996): Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 93, 704-711

Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A (2003): Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res* 82, 713-718

Ulevitch RJ, Tobias PS (1995): Receptordependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 13, 437-457

Van Winkelhoff AJ, Slots J (1999): Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in nonoral infections. *Periodontol 2000* 20, 122-135

Weber T: Memorix Zahnmedizin. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

Weil J, Schunkert H (2006): Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 95, 1-17

Wick G, Perschinka H, Xu Q (1999): Autoimmunity and atherosclerosis. *Am Heart J* 138, 444-449

Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK, Giuliani ER, Washington J, Geraci JE (1975): Prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med* 82, 751-756

Wilson WR, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS (2007): Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery

and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 138(6), 739-745, 747-760

Wolf HF, Rateitschak KH: Farbatlanten der Zahnmedizin 1: Parodontologie. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984

WHO (1995): Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians.

WHO (2006): WHO Country and regional data. URL
http://who.int/diabetes/facts/world_figures/en/html; Stand:10.06.2012

Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC (1990): CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249, 1431-1433

Wu HC, Yeh YL, Kuo WW, Huang SK, Kuo WH, Hsieh DJ, Wu CL, Tsai CH, Lee SD, Huang CY (2008): P38 mitogen-activated protein kinase pathways are involved in the hypertrophy and apoptosis of cardiomyocytes induced by *Porphyromonas gingivalis* conditioned medium. *Cell Biochem Funct* 26, 246-255

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT (2000): Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 160(18), 2749-2755

Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T, Takeuchi O, Takeda K, Akira S (2003): TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol* 4, 1144-1150

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung und Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht auch an PD Dr. med. dent. D. Ziebolz für seine stetige Hilfestellung, unerschöpfliche Geduld und Motivation.

Fr. Waldmann-Beushausen danke ich vielmals für ihre Freundlichkeit, Unterstützung und Hilfestellung im Labor.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, als auch bei der Abteilung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bei Fr. Dr. K. Lange und Hrn. S. Schneider aus der Abteilung Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen bedanke ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein Dank geht an meine Familie, die mir auf all meinen Wegen tatkräftig zur Seite stand. Für wissenschaftliche Anregungen bedanke ich mich besonders bei meinen Eltern Dr. Thomas Jahn und Dr. Ulrike Jahn, Franziska Heym, Madeleine Fischer, Elske Semper und Dirk Meier.

Lebenslauf

Am 20. Juni 1987 wurde ich, Carolin Jahn, in Magdeburg geboren.

Meine Eltern sind Dr. Thomas Jahn, geboren am 26.11.1957 in Frankfurt/ Oder und Dr. Ulrike Jahn, geb. Zeuchner, geboren am 13.09.1958 in Kökte.

Ich habe einen älteren Bruder, Björn Jahn.

Von 1993 bis 1997 besuchte ich die Grundschule „Am Nordpark“ in Magdeburg und von 1997 bis 1999 die Sportsekundarschule Hans-Schellheimer Magdeburg. Im Anschluss besuchte ich ab 1999 das Immanuel-Kant-Gymnasium in Magdeburg bis zum Erwerb der allgemeinen Hochschulreife 2006.

Zum Wintersemester 2006 begann ich das Studium der Zahnmedizin in Göttingen an der Georg-August-Universität und beendete dies am 24. November 2011 mit dem Staatsexamen.

Seit 15. April 2012 arbeite ich als Assistenz Zahnärztin in der Abteilung Prothetik an der Universitätsmedizin Göttingen.