

Aus der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie
(Prof. Dr. med. dent. A. Wiegand)

im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung zum Zusammenhang zwischen parodontaler Gesundheit sowie
Anzahl der Restbeziehung und LBP (big42), CD14 und CD68 am humanen
Ventrikelmyokard**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Aline Duchatsch

aus

Köln

Göttingen 2016

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

Referent/in: Priv. Doz. Dr. med. dent. D. Ziebolz, M.Sc.

Koreferent/in: Prof. Dr. rer. nat. S. Mihm

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. dent. R. F. Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 24.04.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchung zum Zusammenhang zwischen parodontaler Gesundheit sowie Anzahl der Restbezahnung und LBP (big42), CD14 und CD68 am humanen Ventrikelmyokard" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhalt

Inhalt.....	1
1 Einleitung.....	3
2 Literaturübersicht	5
2.1 Parodontitis	5
2.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontitis	5
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese	6
2.1.2.1 Biofilm	8
2.1.2.2. Immunsystem	9
2.1.3 Risikofaktoren für Parodontitis	12
2.1.4 Allgemeinmedizinische Bedeutung parodontaler Erkrankungen	14
2.1.5 Parodontitis und Herzerkrankung	15
2.1.6 Möglicher Entzündungsmechanismus am Herzen in Bezug auf die parodontale Infektion.....	18
2.2 Herzinsuffizienz.....	19
2.2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	19
2.2.2 Pathogenese der Herzinsuffizienz	21
3 Material und Methoden	25
3.1 Studientyp	25
3.2 Anamnese und Auswahl der Patienten.....	25
3.3 Klinisch- zahnärztliche Untersuchung.....	26
3.3.1 Zahnärztlicher Befund.....	26
3.3.2 Parodontalstatus	27
3.4 Laboruntersuchungen	28
3.4.1 Probengewinnung	28
3.4.2 Vorbereitung der Schnitte	28
3.4.2.1 Histomorphologische Färbung (Hämatoxylin-Eosin, H.E.-Färbung).....	29
3.4.2.2 Immunhistochemische Färbung.....	30
3.5 Auswertung der Schnitte	32
3.6 Statistische Auswertung.....	37
4 Ergebnisse	38
4.1 Patientenkollektiv	38
4.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung	43

4.2.1 DMF-T	43
4.2.2 Parodontalstatus	44
4.3 Ergebnisse der Laboruntersuchung	46
4.3.1.1 Ergebnisse des Inflammationsscores (H.E.-Färbung)	46
4.3.1.2 Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD68	47
4.3.1.3 Verteilung der immunhistochemischen Färbung von CD14	51
4.3.1.4 Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen von LBP (big42)	54
4.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	56
5 Diskussion	57
5.1 Schlussfolgerung und Ausblick	63
6 Zusammenfassung	65
6.1 Abstract	67
7 Anhang	69
7.1 Vordrucke	69
7.1.1 Ethikvotum	69
7.1.2 Einverständniserklärung zur Teilnahme	70
7.1.3 Einverständniserklärung zur Verwendung Blut und Gewebe	71
7.1.4 Anamnesebogen	72
7.2 Materialien und Geräte	73
7.2.1 Materialien	73
7.2.2 Geräte	74
7.3 Abbildungsverzeichnis	75
7.4 Tabellenverzeichnis	76
7.5 Abkürzungsverzeichnis	77
8 Literaturverzeichnis	79

1 Einleitung

Die Parodontitis ist eine weit verbreitete Erkrankung und wird definiert als eine primär bakteriell bedingte Entzündung aller Bestandteile des Parodontiums. Sie geht mit einer Destruktion des parodontalen Weichgewebes und des Alveolarknochens einher (Kornman 2008) und stellt neben Karies den Hauptgrund für Zahnverlust im Erwachsenenalter dar (Page und Schroeder 1976). Während die Kariesprävalenz aufgrund verbesserter Präventionsmaßnahmen in den letzten Jahren zurückgegangen ist, lässt sich hinsichtlich der Parodontitis eher eine Zunahme verzeichnen (Micheelis und Schiffner 2006). Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Ursächlich sind in erster Linie parodontopathogene Bakterien, die durch ihre Stoffwechselprodukte in der Lage sind, eine Entzündung und Zerstörung der parodontalen Stützgewebe hervorzurufen (Kornman 2008). Umweltfaktoren, genetische Faktoren und der Wirt spielen in der Pathogenese der Parodontitis ebenfalls eine große Rolle (Kornmann 2008).

Das Parodontium ist gut vaskularisiert (Müller 2006). Orale Bakterien haben hier eine enge Beziehung zu angrenzenden Blutgefäßen, was ihnen ermöglicht, in die Blutbahn überzutreten und eine Bakteriämie auszulösen (Li et al. 2000). Über diesen Mechanismus können eine Reihe systemischer Erkrankungen hervorgerufen werden (Inaba und Amano 2010). So wurden Assoziationen der Parodontitis mit Diabetes mellitus (Grossi und Genco 1998), geringem Geburtsgewicht und Frühgeburten (Agueda et al. 2008; López et al. 2002) sowie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gefunden (Garcia et al. 2001). Des Weiteren beschäftigen sich viele Studien mit dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Seymour et al. 2007). Diesbezüglich wurden in den letzten Jahren insbesondere die Atherosklerose, speziell die koronare Herzerkrankung näher untersucht (DeStefano et al. 1993; Beck et al. 2001; Tonetti 2009; Jepsen et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass Parodontitis mit dem Risiko für Atherosklerose assoziiert ist. Die Assoziation scheint plausibel, weil ein Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und Atherosklerose seit einigen Jahren bekannt ist (Kiechl et al. 2001) und die Parodontitis ebenfalls eine chronische Entzündung darstellt (Kornman 2008).

Die Herzinsuffizienz nimmt weltweit den Hauptteil aller internistischen Erkrankungen ein (Hoppe et al. 2005). Es existieren verschiedene Studien, die zeigen, dass eine

erhöhte Konzentration an Endotoxinen (Niebauer et al. 1999) und Zytokinen (Niebauer 2000) eine Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz spielt. Diese Ergebnisse gaben Anlass, die Auswirkung von Lipopolysacchariden (LPS) auf das Myokardgewebe zu untersuchen.

LPS werden beim Zerfall von gramnegativen Bakterien freigesetzt (Rietschel et al. 1996) und können von natürlicherweise im Serum vorkommendem lipopolysaccharidbindendem Protein (LBP) komplexiert werden (Wright et al. 1990). Diese Verbindung kann wiederum vom LPS/LBP-Rezeptor CD14, der auf der Oberfläche von Monozyten exprimiert werden kann, gebunden werden, was die Ausschüttung von Zytokinen und damit die Entzündungsreaktion um ein vielfaches steigert (Schumann und Latz 1999). Erste Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigten, dass der Nachweis von CD68 und CD14 am Myokard zwischen den Gruppen der Patienten mit schwerer und leichter beziehungsweise keiner Parodontitis signifikant unterschiedlich war (Jahn 2013). Zudem konnte eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von LBP am Ventrikel und dem Schweregrad der Parodontitis festgestellt werden (Semper-Pinnecke 2013).

Das Ziel dieser Untersuchung war es, die bereits vorliegenden Ergebnisse anhand eines größeren Patientenkollektives zu bestätigen. Hierzu sollte der Zusammenhang zwischen Schweregrad der Parodontitis und der Anzahl der fehlenden Zähne mit der Expression von verschiedenen Entzündungsmarkern wie CD68, CD14 und LBP (big42) am Ventrikelmyokard untersucht werden.

Folgende Arbeitshypothese wurde formuliert:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Parodontitisschweregrad und inflammatorischer Veränderung am Ventrikel.

Die Nebenhypothese lautete:

Mit steigender Anzahl fehlender Zähne ist ein erhöhter Nachweis von Entzündungsmarkern am Ventrikel festzustellen.

2 Literaturübersicht

2.1 Parodontitis

2.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle, primär bakteriell bedingte Entzündung aller Bestandteile des Parodontiums. Sie geht mit einer Zerstörung der parodontalen Gewebe und des Alveolarknochens einher (Kornman 2008).

Folgende Parodontopathien werden unterschieden (Armitage 1999):

- I. Gingivale Erkrankungen
 - A: Plaque-induziert
 - B: Nicht Plaque-induziert
- II. Chronische Parodontitis
 - A: Lokalisiert
 - B: Generalisiert
- III. Aggressive Parodontitis
 - A: Lokalisiert
 - B: Generalisiert
- IV. Parodontitis als Manifestation von Systemerkrankungen
- V. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
- VI. Abszesse des Parodonts
- VII. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontischen Läsionen
- VIII. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformation oder Zustände

Die Parodontitis stellt die Hauptursache für Zahnverlust im Erwachsenenalter dar. Dabei ist die am häufigsten auftretende Art die chronische Parodontitis (Moter et al. 2006). Vergleicht man die Ergebnisse der 3. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS III) von 1997 mit denen der 4. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) von 2005, konnte eine Zunahme der parodontal Erkrankten verzeichnet werden (Micheelis und Reich 1999; Micheelis und Schiffner 2006). Sowohl unter den Senioren (65 - 74 Jahre) als auch unter den Erwachsenen (34 - 44 Jahre) nahm die Anzahl der Patienten mit einer Parodontitis mittelschweren (CPI 3) oder schweren

(CPI 4) Grades zu. So litten 2005 48,0% der Senioren an einer mittelschweren, 39,8 % an einer schweren Parodontitis. Bei den Erwachsenen wurde bei 52,7 % ein CPI von 3, bei 20,5 % ein CPI von 4 festgestellt (Micheelis und Schiffner 2006).

Eine Metaanalyse von Sheiham und Netuveli (2002) mit insgesamt 47 Untersuchungen in 24 Ländern zwischen 1982 - 1992 zeigte, dass der Mittelwert der Prävalenz von Taschentiefen im Bereich von 4 - 5 mm (CPI 3) in der erwachsenen Bevölkerung Westeuropas bei 36 %, in Osteuropa bei 45 % liegt. Taschentiefen über 6 mm fanden sich bei 9 % der Westeuropäer und 23 % der Osteuropäer (Sheiham und Netuveli 2002).

Eine weitere Studie (SHIP), die 1997 - 2001 in Deutschland durchgeführt wurde, bewertete die Prävalenz und das Ausmaß der Parodontitis von 4310 Erwachsenen und Senioren (20 - 81 Jahre) in Mecklenburg-Vorpommern (Holtfreter et al. 2009). 89,7 % der Patienten wiesen Sondierungstiefen über 3 mm, 69,7 % von über 4 mm auf. 25,3 % der Patienten hatten mit Sondierungstiefen von über 6 mm eine schwere Parodontitis. Attachmentverlust und Rezessionen stiegen in Prävalenz und Ausmaß mit zunehmendem Alter an, die Sondierungstiefen pendelten sich aber ab einem Alter von über 40 Jahren ein. Insgesamt nahmen Prävalenz und Schweregrad der Parodontitis mit zunehmendem Alter zu, blieben aber im Alter zwischen 50 und 59 Jahren konstant (Holtfreter et al. 2009).

Im Jahre 2002 bis 2006 wurde eine 5-Jahres-Folgestudie (SHIP II) durchgeführt, die das Ausmaß und den Rückgang der Parodontitis der 1997 - 2001 bereits untersuchten Patienten beurteilte. Es wurde herausgefunden, dass die durchschnittliche Veränderung der Taschen 0,1mm betrug, mit 0,02 mm pro Jahr. Dabei war die Veränderung bei den 20 - 29 und 60 - 69 Jahre alten Patienten größer, als bei den 50 - 59-Jährigen. Dies wurde auf die Verteilung der Risikofaktoren für eine Parodontitis unter den Patienten zurückgeführt (Gätke et al. 2012).

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Als multifaktorielle Erkrankung wird die Parodontitis nicht ausschließlich durch das Vorhandensein parodontopathogener Erreger verursacht, sondern vielmehr durch ein Zusammenwirken von bakteriellem Biofilm, dem anfälligen Wirt und Umweltfaktoren (Seymour and Taylor 2004). Die Anwesenheit des Biofilms zählt dabei zum primären Ursachenkomplex. Weiter spielen genetische Faktoren und ihre

Auswirkung auf Stoffwechselprozesse in Bindegewebe und Knochen eine Rolle (Abb. 1) (Kornman 2008).

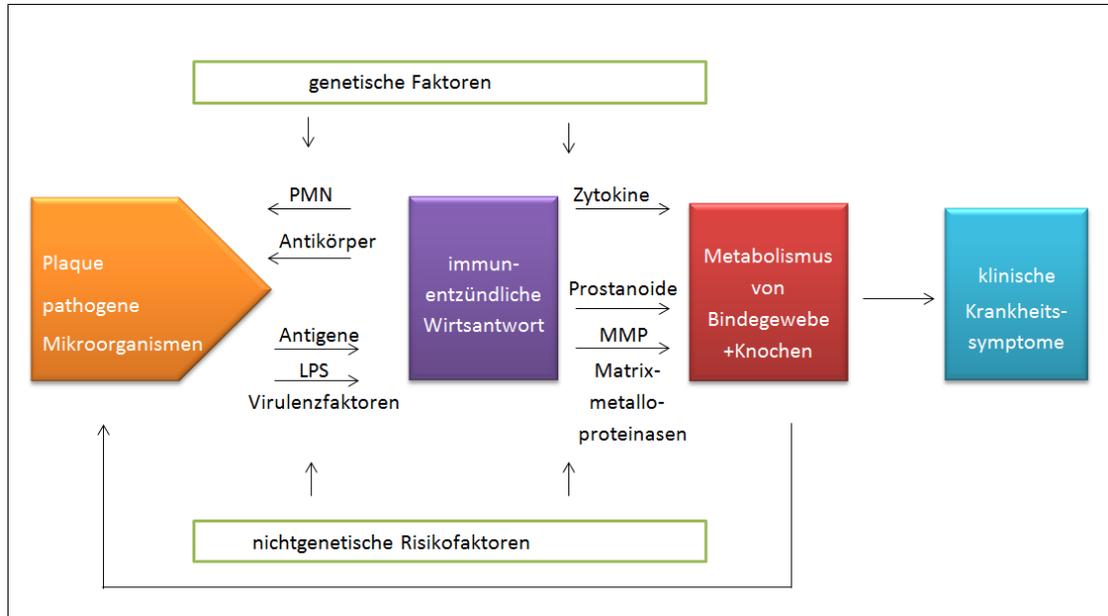


Abbildung 1: Pathogenese der Parodontitis (modifiziert nach Page und Kornman 1997, S. 9 - 11)

In Abhängigkeit von Zusammensetzung, Dichte und Virulenz des subgingivalen Biofilms können verschiedene Formen der Parodontitis auftreten (Schroeder 1997). Die Anwesenheit der dentalen Plaque verursacht zunächst eine Gingivitis (Löe et al. 1965), die sich durch erhöhte Blutungsneigung, Schwellung und Rötung äußert (Mühlemann und Son 1971). Entsteht letztendlich eine Parodontitis aus der Gingivitis, so geht diese mit einer Auflösung und Ablösung des parodontalen Ligaments vom Wurzelzement einher. Die epitheliale Verbindung verschiebt sich nach apikal und der Alveolarknochen wird resorbiert. Es entsteht eine parodontale Tasche (Schenkein 1999). Bleibt die Erkrankung unbehandelt, führen diese Vorgänge weiter zu alveolärer Knochenresorption und parodontalem Gewebsrückgang (Teng 2003). Sobald sich eine parodontale Tasche ausgebildet hat und parodontales Stützgewebe verloren gegangen ist, ist die Situation irreversibel. Eine komplette Regeneration bleibt auch bei Behandlung aus (Pihlstrom et al. 2005).

2.1.2.1 Biofilm

Der Begriff Biofilm ist definiert als eine aus verschiedenen Spezies bestehende Gemeinschaft, die eng mit Oberflächen assoziiert ist (Marsh und Martin 1999). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Mehrheit der Mikroorganismen in Ökosystemen mit Oberflächen in Verbindung steht (Marsh und Martin 1999).

In der Mundhöhle finden sich rund 500 Arten von Mikroorganismen, die physiologisch dort angesiedelt sind und mit dem Wirtsorganismus in ökologischem Gleichgewicht stehen (Wolf et al. 2004). Eine Existenz in planktonischen Zuständen ist dabei schwierig. Die Speichelfließrate ist zu hoch und bietet zu wenig Kohlenhydrate an, um ein Überleben zu sichern (Palmer et al. 2001).

Der Biofilm ermöglicht den Mikroorganismen die Existenz in der Mundhöhle und ist sowohl funktional als auch strukturell sehr gut organisiert (Costerton et al. 1999). Das Leben innerhalb einer solchen Gemeinschaft bietet den Pathogenen verschiedene Vorteile und sie können die lokalen Ressourcen optimal ausnutzen (Tolker-Nielsen und Molin 2000). Es verstärkt ihre Virulenz, vergrößert den Umfang ihres Lebensraumes, verbessert ihre Stoffwechselforgänge und macht sie resistenter gegen antimikrobielle Wirkstoffe. Die Besiedler des Biofilms entscheiden, welche Organismen dem Biofilm beiwohnen, darin wachsen und ihn dominieren (Marsh und Martin 1999). Der Informationsaustausch erfolgt über Kanäle, in die bestimmte Signalmoleküle ausgeschüttet werden können (DeBeer et al. 1994) und wird als Quorum Sensing beschrieben. Überschreiten die Signalmoleküle eine bestimmte zellspezifische Grenze, kommt es zur Veränderung von Genexpressionen und die Funktion der Mikroorganismen kann angepasst werden (Miller und Bassler 2001).

Im oralen Milieu finden sich verschiedene ökologische Nischen, in denen verschiedene Biofilme entstehen können, wie z.B. auf der Mukosa oder supra- und subgingivalen Zahnflächen (Flemmig and Beikler 2000). Breitet sich der Biofilm entlang der Zahnflächen nach apikal aus, so sind die Zerstörung der parodontalen Gewebe und eine Zunahme der Taschentiefe die Folge (Page und Kornman 1997). Die parodontopathogenen Mikroorganismen des subgingivalen Bereichs sind überwiegend gramnegativ und obligat anaerob (Listgarten 1994). Sie genießen hier einen Schutz vor Mundhygienemaßnahmen und der Spülwirkung des Speichels, was nicht oberflächenassoziierten Spirochäten und beweglichen Stäbchen die

Existenz ermöglicht. Das entzündliche Gingivaexsudat stellt außerdem wichtige Wachstumsfaktoren bereit (Müller 2006).

Einige der Kommensalen der Mundhöhle sind gleichzeitig opportunistische Pathogene, die sowohl systemische als auch auf die Mundhöhle beschränkte Erkrankungen hervorrufen können. Nur ein geringer Anteil ist nach heutigen Kenntnissen in die Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis involviert (Paster 2001). Socransky et al. führten 1998 eine Studie durch, in der 185 Probanden 13000 subgingivale Plaqueproben entnommen und bezüglich ihrer Zusammensetzung untersucht wurden. Sie fanden heraus, dass in der subgingivalen Plaque verschiedene Gruppierungen von Pathogenen existieren und teilten diese entsprechend der Abfolge ihrer zeitlichen Kolonisation und ihrer Pathogenität in 6 Hauptkomplexe ein. Dabei bilden der gelbe, grüne und violette Komplex die Frühbesiedler, deren weiteres Wachstum zum Auftreten des gramnegativen orange assoziierten, orangenen und roten Komplexes führt. Der rote Komplex besitzt die größte Pathogenität und ist eng mit parodontaler Zerstörung verknüpft. Der orangene Komplex fungiert als Brückenkomplex und verbindet die Frühbesiedler mit dem roten Komplex (Socransky et al. 1998; Socransky und Haffajee 2002).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans Serotyp b, der über eine hohe parodontopathogene Aktivität verfügt, tritt eher als Einzelgänger auf (Socransky und Haffajee 2002).

2.1.2.2. Immunsystem

Neben der relativen Menge und der Art der parodontopathogenen Bakterien (Dixon et al. 2004) sind vor allem ihre Virulenzfaktoren für das Ausmaß der parodontalen Destruktivität entscheidend. Zu den Virulenzfaktoren zählen Endo- und Exotoxine, bestimmte Enzyme und Proteasen sowie die Fähigkeit zur Invasion (Wolf et al. 2004). Damit die Bakterien das volle Potenzial ihrer Virulenzfaktoren ausspielen können, ist das Auffinden einer ökologischen Nische, in der sie wachsen und sich vermehren können, essentiell. Ohne eine Etablierung in einer passenden Nische, können die Bakterien nicht überleben (Holt et al. 1999).

Die Abwehrmechanismen des Wirts die dem gegenüberstehen, setzen sich aus drei Anteilen zusammen:

- einer mechanischen Abwehr in Form einer dichten Epithelbarriere wie der Gingiva, gepaart mit der Spülwirkung des Speichels (Holt et al. 1999)

- einer chemischen Barriere in Form von antibakteriellen Bestandteilen in Speichel und gingivalem Sulkusfluid (Holt et al. 1999).
- der wirtseigenen Immunabwehr, die in zwei Stadien in Form von angeborener und spezifischer Immunabwehr unterteilt werden kann (Wolf et al. 2004)

Die erste Stufe der wirtseigenen Immunantwort wird durch die unspezifische oder angeborene Abwehr mit Hilfe von Mechanismen wie Phagozytose und akuter Entzündung übernommen (Wolf et al. 2004). Verantwortlich für die Phagozytose sind dabei Granulozyten und natürliche Killerzellen. Makrophagen präsentieren der spezifischen Abwehr Antigene über spezielle Rezeptoren und sind für die Sekretion von Mediatoren (Zytokine, Enzyme, Komplementfaktoren) zuständig. Sie stellen eine wichtige Verbindung zwischen unspezifischer und spezifischer Abwehr dar (Wolf et al. 2004). Lösliche Moleküle der unspezifischen Abwehr sind die Komplementfaktoren und das C-reaktive Protein. Komplementfaktoren C1 - C9 kommen natürlicherweise im Blut vor (Wolf et al. 2004).

Die zweite Stufe der Immunabwehr wird durch die erworbene oder zelluläre Immunität in Form von B- und T-Lymphozyten gebildet. T-Lymphozyten eliminieren fremde und kranke eigene Zellen über zytotoxische T-Zellen und Poren bildendes Lymphotoxin oder sezernieren als T-Helferzellen Zytokine. B-Lymphozyten werden durch die Zytokine der T-Helferzellen sowie Antigene aktiviert. Sie exprimieren oberflächenfixiertes Immunglobulin oder setzen über die Aktivierung durch Zytokine Immunglobuline frei (Wolf et al. 2004).

Ein wichtiger früher Schritt der unspezifischen Immunantwort auf die bakterielle Infektion ist die Rekrutierung polymorphkerniger Leukozyten (PMN) aus den Gefäßen in die Lamina Propria im Bereich der Infektion. Im Falle der Parodontitis stellt die Einwanderung von PMN in den gingivalen Sulkus die erste Stufe der wirtseigenen Immunabwehr dar und wird durch die Sekretion von Interleukin-8 (IL-8) hervorgerufen (Madianos 1997).

IL-8 ist verantwortlich für die Chemotaxis sowie die Migration und Aktivierung von Entzündungszellen (Andia et al. 2013). Seine Sekretion wird durch verschiedene Stimuli wie Lipopolysaccharide und frühe proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrose-Faktor α (TNF α) und IL-1 β ausgelöst (Andia et al. 2011). Im Zuge der parodontalen Erkrankung spielen Zytokine hinsichtlich Initiierung, Organisation und

Andauern der Immunantwort eine zentrale Rolle. IL-1 β , IL-6 und TNF α werden von Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, Endothelzellen, Fibroblasten und Epithelzellen sezerniert (Reinhardt et al. 1993; Page 1991). Sie gehören der angeborenen Immunität an (Graves und Cochran 2003). Ihre Sekretion erfolgt, sobald die wirtseigenen Zellen die sogenannten Pathogen-assoziierten molekularen Muster (PAMP) erkannt haben. Zu den PAMP, werden unter anderem Lipopolysaccharide, Fimbrien, Lipoteichonsäure, Hitzeschockproteine (Madianos et al. 2005) und bestimmte DNA gezählt (Taylor 2010).

IL-1 β induziert die Kollagenase und ist ein potenter Stimulant der Knochenresorption. Weiter fördert es die Bildung von Prostaglandin E2 (PGE2) (Reinhardt et al. 1993). PGE2 wirkt vasodilatatorisch, setzt die Gefäßpermeabilität herauf und moduliert die Demineralisation des Knochens. IL-1 β aktiviert außerdem Proteinase über Zellen mesenchymalen Ursprungs, wie zum Beispiel neutrale Metalloproteinase wie Prokollagenase und Prostromelysin, den Serin-Proteinase-Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (u-PA) und Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase (TIMP) (Page 1991). u-PA wandelt Plasminogen in Plasmin um und schwächt die Proteoglykane und Kollagene der Extrazellulärmatrix (Page 1991). Des Weiteren führen TNF- α und IL-1 β über die Bindung an Fibroblasten zur gesteigerten Sekretion von Matrix Metalloproteinase (MMP), die eine zentrale Rolle beim Destruktionsprozess der Parodontitis einnehmen (Page 1998). Zur Gruppe der MMP zählen zum Beispiel Gelatinasen, Kollagenasen, Stromalysine und Matrilysin (Wolf et al. 2004). Sie führen zur Degradation von Extrazellulärmatrix der Gingiva und des Desmodonts (Müller 2006). Ihr Spiegel lässt erkennen, ob der Metabolismus von parodontalen Gewebsstrukturen physiologisch oder in Richtung progressiver Parodontitis und destruktiven Gewebsabbaus verschoben ist (Wolf et al. 2004).

Im Zuge der angeborenen Immunität entwickeln sich Makrophagen weiter und präsentieren den T-Zellen spezielle Antigene. Dabei wird das erworbene Immunsystem aktiviert, welches sich aus T- und B-Zellen zusammensetzt (Taylor 2010).

Das Immunsystem des Wirtsorganismus kann zusätzlich über die Freisetzung von Endotoxinen der parodontalen Pathogene aktiviert werden. Die bakteriellen Endotoxine bestehen aus Polysacchariden und Lipid. Sie werden deshalb als Lipopolysaccharide (LPS) bezeichnet, sind amphiphil und befinden sich auf der

Oberfläche gramnegativer Bakterien (Rietschel et al. 1996). Ihre Struktur setzt sich aus einem hydrophoben Anteil, dem glykosaminbasierten Phospholipid A, einem Kern aus sich nicht wiederholenden Oligosacchariden und einem distalen Teil aus Polysacchariden zusammen (Raetz und Whitfield 2002). Dabei ist nur das Lipid A der freien LPS für die Toxizität verantwortlich (Rietschel et al. 1996). Freigesetzt werden die LPS wiederum durch Vesikelbildung, bei der Zellteilung oder durch den Untergang und die Auflösung der Bakterienmembran (Wolf et al. 2004). Die Struktur der LPS verschiedener Bakterien ist unterschiedlich, der Lipid A Anteil der oralen Pathogene ist aber strukturell immer gleich (Dixon et al. 2004). Das Immunsystem des Wirts reagiert auf die LPS, indem bestimmte Zellen das Lipid A oder die LPS im Gesamten erkennen und aktiviert werden (Rietschel et al. 1996). Im Weiteren kommt es zur Zellproliferation und Sekretion von Zytokinen, wie TNF α oder IL-1 β , durch Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen (Raetz et al. 1991). Diese Vorgänge dienen dazu das Immunsystem zu aktivieren, was seinerseits eine schädigende Wirkung auf den Wirt zur Folge hat (Rietschel et al. 1996). Ein Protein, das natürlicherweise im Serum vorkommt und das LPS erkennen sowie binden kann, ist das lipopolysaccharidbindende Protein (LBP) (Wright et al. 1990). Es ist ein 58kDa-Protein, das in den Hepatozyten synthetisiert wird. Steigt im Zuge einer Akute-Phase-Reaktion der Spiegel an IL-1 und IL-6, wird die Transkription für LBP heraufgesetzt und sein Serumspiegel nimmt zu. Die Bindung des LPS erfolgt über dessen Lipid-A-Anteil. Der LPS/LBP-Komplex kann in einer weiteren Reaktion an den LPS/LBP-Rezeptor CD14 gebunden werden, der auf den Oberflächen von Monozyten exprimiert wird. Dieser Vorgang führt wiederum zu einer um ein Vielfaches gesteigerten zellulären Stimulation, als es durch den LBP/LPS-Komplex allein der Fall wäre. LBP und CD14 sind die zwei zentralen wirtseigenen Bindungsproteine für LPS und spielen eine große Rolle in der Initiation des angeborenen Immunsystems und in der Pathophysiologie der Sepsis (Schumann und Latz 1999).

2.1.3 Risikofaktoren für Parodontitis

Die Risikofaktoren für Parodontitis entstammen verschiedenen Bereichen und werden wie folgt unterteilt in (Barbour et al. 1997):

- Umweltfaktoren

- genetische Faktoren
- Faktoren die Immunantwort betreffend
- mit dem Wirt verbundene Faktoren (z.B. das Alter)

Rauchen ist dabei der Hauptrisikofaktor für die Parodontitis (Haber et al. 1993; Tomar 2000). Studienergebnisse zeigten eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl konsumierter Zigaretten sowie Dauer des Tabakkonsums und dem Schweregrad der Parodontitis (Barbour et al. 1997; Calsina et al. 2002). Der Konsum von Tabak ist mit einem erhöhten Ausmaß an parodontalem Knochenabbau, Attachmentverlust und Taschenbildung assoziiert. Die Erkrankung fällt nicht direkt auf, da die gingivalen Entzündungszeichen, wie z.B. erhöhte Blutungsneigung, maskiert werden. Bedingt wird dieses Phänomen durch die Vasokonstriktion und damit verbundene schlechtere Durchblutung der Gewebe (Bergström und Preber 1994). Diese wirkt sich auch negativ auf die Wundheilung aus (Johnson und Slach 2001). Weiter entstehen durch das Rauchen Effekte, die die Immunantwort betreffen. So zeigen neutrophile Granulozyten eine eingeschränkte Phagozytose und die Chemotaxis läuft schlechter ab (Johnson und Hill 2004).

Einen weiteren Risikofaktor stellt der Diabetes mellitus dar (Shlossmann 1990). Das Risiko an einer Parodontitis zu erkranken ist hierbei ca. um das 3-fache erhöht (Emrich et al. 1991). Dabei verbessert eine gute metabolische Einstellung des Diabetes die Prognose der parodontalen Erkrankung (Um et al. 2010). Die orale Mikroflora ist beim Diabetiker nicht wesentlich verändert. Vielmehr spielt die Veränderung von Immunzellen wie Granulozyten, Monozyten und Makrophagen eine Rolle. Adhäsion, Chemotaxis und Phagozytose sind eingeschränkt und die Bakterienabwehr in der parodontalen Tasche verschlechtert (Mealey und Oates 2006). Eine vorliegende Hyperglykämie führt zur Bildung sogenannter AGEs (Advanced Glykation Endproduct). Sie verursachen eine Erhöhung der Apoptose von Fibro- und Osteoblasten, was wiederum die Kollagen- und Knochenneubildung behindert (Jepsen et al. 2011). Durch die Vernetzung des Kollagengerüsts werden Ab- und Umbau sowie die Erneuerung und Regeneration des parodontalen Bindegewebes erschwert. Binden sie außerdem an Entzündungszellen, wird ihre Ausschüttung und die von Zytokinen verstärkt, was den Entzündungsprozess weiter beschleunigt (Jepsen et al. 2011). Angiopathien verschlechtern die Heilungstendenz

des Gewebes, außerdem ist das gingivale Sulkusfluid verändert und begünstigt durch einen erhöhten Glukosespiegel die Plaqueentstehung (Mealey und Oates 2006).

Erkrankungen, die mit einem eingeschränkten Immunsystem einhergehen, machen den Körper ebenfalls anfällig für gingivale und parodontale Erkrankungen (Winkler und Robertson 1992). Zum Beispiel entsteht die Anfälligkeit von HIV-Erkrankten zum einen durch ein geschwächtes Immunsystem, zum anderen durch die veränderte Zusammensetzung des supragingivalen Biofilms. Dieser ähnelt in seiner Zusammensetzung dem subgingivalen Biofilm eines parodontal Erkrankten und enthält bereits viele parodontopathogene Erreger. Damit stellt die Gingivitis beim HIV Erkrankten immer einen Vorboten der Parodontitis dar und geht unbehandelt zwingend in eine Parodontitis über (Murray et al. 1991).

Als weitere Risikofaktoren gelten erhöhtes Alter, Krankheiten, die mit veränderter Funktion von Granulozyten einhergehen, sowie genetische Faktoren, Osteoporose und Stress (Van Dyke und Dave 2005).

2.1.4 Allgemeinmedizinische Bedeutung parodontaler Erkrankungen

Die Parodontitis führt nicht nur zu einer auf den Zahnhalteapparat begrenzten immunologischen Reaktion oder wird durch systemische Faktoren beeinflusst, sie kann auch selbst systemische Auswirkungen hervorrufen (Jepsen et al. 2011). Ursächlich dafür ist die enge Lagebeziehung von supra- und subgingivalem Biofilm zu Blutgefäßen, die den oralen Pathogenen und ihren Stoffwechselprodukten den Übertritt in die Blutbahn und damit die systemische Ausbreitung ermöglichen (Li et al. 2000). Die sogenannte Bakteriämie ist die Hauptursache für die systemische Ausbreitung der parodontalen Pathogene (Inaba und Amano 2010) und kann durch Behandlungen, wie z.B. Zahnextraktion oder Scaling, aber auch durch einfaches Zähneputzen oder Mastikation ausgelöst werden (Debelian et al. 1994). Im Blutsystem können sich die Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte im gesamten Körper ausbreiten und verschiedene Organsysteme schädigen (Inaba und Amano 2010). So konnte ein Zusammenhang zwischen Parodontitiserkrankungen bei Schwangeren und geringem Geburtsgewicht (< 2500 g) oder Frühgeburten (Geburt vor der 32. Woche) festgestellt werden (Agueda et al. 2008; López et al. 2002). Weiter stellt die Parodontitis einen Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes

mellitus dar (Grossi und Genco, 1998). Die Ursache ist in der Bakteriämie zu finden, die dazu führt, dass der Serumspiegel an proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 und TNF α) erhöht ist. Dies kann zum einen den Lipidstoffwechsel bis hin zur Hyperlipidämie verändern und darüber die Entwicklung eines Diabetes begünstigen (Iacopino 2001). TNF α , IL-1 und 6 wirken außerdem als Insulinantagonist. So beeinflussen sie einerseits den glykämischen Stoffwechsel, andererseits können sie die β -Zellen des Pankreas schädigen. Beides erhöht das Risiko einer Diabeteserkrankung (Taylor und Borgnakke 2008).

Systemische Auswirkungen der Parodontitis auf den Respirationstrakt konnten ebenfalls beschrieben werden. So wurde eine Assoziation zwischen Schweregrad der Parodontitis und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) festgestellt (Garcia et al. 2001). Die Pathogenese liegt hierbei in der Kolonisierung der oralen Schleimhäute mit Parodontopathogenen und im Übertritt dieser und ihrer Stoffwechselprodukte in den Speichel. Darüber können sie das respiratorische Epithel erreichen und den Respirationstrakt befallen (Peter et al. 2013). Ein Kausalzusammenhang konnte diesbezüglich aber bislang noch nicht gefunden werden (Garcia et al. 2001; Peter et al. 2013).

2.1.5 Parodontitis und Herzerkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Apoplex und Herzinsuffizienz sind die häufigsten Ursachen für das Versterben der Menschen weltweit (WHO 2015). Dabei stellt das Auftreten der Atherosklerose in den Koronararterien, welches als koronare Herzerkrankung (KHK) definiert wird, die Haupttodesursache dar (Herold 2013).

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK wurden 1961 von der Framinghamstudie (Kannel et al. 1961) aufgestellt und bestehen in Hypertonie, Hypercholesterinämie, Tabakkonsum und Diabetes mellitus. Es gibt aber auch Patienten, die an KHK oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen leiden, aber keinen dieser Risikofaktoren zeigen (Seymour et al. 2007). Das bedeutet, dass nach weiteren Ursachen gesucht werden muss. So wurden bereits 1989 erste Untersuchungen bezüglich des oralen Gesundheitszustandes und akuten Myokardinfarkts angestellt (Mattila et al. 1989).

Betrachtet man Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen, so ergeben sich einige Gemeinsamkeiten an Risikofaktoren, die die Entstehung beider

Erkrankungen begünstigen. Diese sind zum Beispiel (Beck et al. 1999; Mattila et al. 1993):

- erhöhtes Alter
- Geschlecht
- schlechter sozioökonomischer Status
- Diabetes mellitus
- Tabakkonsum
- Stress
- erhöhter Body-Mass-Index (BMI) mit erhöhten Werten an Serumlipiden.

Viele Studien beschäftigen sich deshalb mit dem Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Auftreten von Atherosklerose sowie kardiovaskulären Erkrankungen und lassen einen Zusammenhang erkennen (Kebschull et al. 2010). In der Studie von Mattila et al. (1989) wurden Patienten, die aufgrund eines Myokardinfarktes stationär behandelt werden mussten, hinsichtlich Karies, Parodontitis, periapikaler Läsionen und Perikoronitis untersucht. Dabei wurde ein signifikant schlechterer oraler Gesundheitsstatus bei KHK-Patienten festgestellt. Damit war eine Assoziation zwischen schlechter oraler Gesundheit und Myokardinfarkt gegeben. Erklärungsversuche zwischen erhöhtem Vorkommen von Karies bei an Myokardinfarkt Erkrankten wurden zum einen durch ähnliche Ätiologiefaktoren der Karies und des Myokardinfarkts gegeben (z.B. schlechte Ernährung). Zum anderen bestand die Überlegung, dass Patienten, die nicht motiviert sind gute Mundhygiene zu betreiben, auch nicht auf ihren Lebensstil bezüglich Sport, Ernährung und Tabakkonsum achten. Des Weiteren wurde diesbezüglich bereits der Einfluss der Parodontitis untersucht und eine Assoziation durch die systemische Wirkung von Lipopolysacchariden vermutet (Mattila et al. 1989). Folgestudien wurden angestellt und 1993 durch Mattila et al. chronische Entzündungsherde als Ursache für die koronare Herzkrankheit (KHK) beleuchtet. In dieser Studie konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen chronischen Entzündungen und KHK gefunden werden, jedoch kein Kausalzusammenhang. Auch wurden wieder Parodontitis und Karies bezüglich einer möglichen Assoziation zur KHK betrachtet (Mattila et al. 1993). DeStefano et al. knüpften 1993 mit einer prospektiven Kohortenstudie daran an und konnten die Ergebnisse von 9760

Patienten in ihre Studie mit einschließen. Untersucht wurden dabei sowohl der kariöse Befall der Zähne als auch der parodontale Gesundheitszustand. Es ergab sich eine Assoziation zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit, vorzugsweise bei Männern unter 50. Eine Assoziation zwischen Karies und KHK konnte wiederum nicht festgestellt werden (DeStefano et al. 1993). 1996 führten Joshipura et al. eine Feldstudie mit 5200 Patienten durch. Sie fanden eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei parodontal erkrankten Patienten mit einer Restbeziehung von 10 oder weniger Zähnen. Verglichen damit zeigten parodontal unauffällige vollbezahnte Patienten keine erhöhte Inzidenz. Dies führte zu dem Schluss, dass das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung mit der vorausgegangenen Parodontitis der extrahierten Zähne zusammenhängen kann. Erklärungsversuche wurden hier durch die bei der Extraktion hervorgerufene Bakteriämie, die daraus resultierende systemische Ausbreitung der Bakterien und ihrer Toxine und die Einschränkung des Immunsystems gegeben (Joshipura et al. 1996). Weitere Forschungen auf diesem Gebiet konnten zeigen, dass chronische Entzündungen an der Manifestation von Atherosklerose beteiligt sein können (Kiechl et al. 2001). Außerdem konnte zum ersten Mal aufgezeigt werden, dass Parodontitis eine Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielen kann (Beck et al. 2001). Die Studien von D'Aiuto et al. (2004a; 2004b) konzentrierten sich auf die Entzündungsmarker im Blut (IL-6 und C-reaktives Protein (CRP)), die bei akuten Entzündungen erhöht sind. Es konnte gezeigt werden, dass eine Parodontistherapie mit Entfernung der nicht erhaltungswürdigen Zähne, Verbesserung der Mundhygiene sowie Scaling und Root Planning eine Reduktion des IL-6 und CRP-Spiegels im Blut mit sich bringt (D'Aiuto et al. 2004a; D'Aiuto et al. 2004b). Weitere Studien von 2005 und 2006 zeigten, dass eine intensiviertere Parodontistherapie, die innerhalb von 24 Stunden abgehalten wurde und die lokale Applikation von Antibiotikum mit einschloss, zu noch schnellerem Sinken der Serumspiegel von IL-6 und CRP führte (D'Aiuto et al. 2005; D'Aiuto et al. 2006). Paraskevas et al. legten bei ihren Untersuchungen 2008 das Hauptaugenmerk auf CRP, da erhöhte Spiegel dieses Entzündungsmarkers ein Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen sind. Laut ihren Ergebnissen ist der CRP Spiegel im Blut bei einer Parodontitis erhöht (Paraskevas et al. 2008).

Tonetti untermauerte 2009 die Hypothese der systemischen Auswirkungen der Parodontitis. Seine Ergebnisse zeigten, dass Parodontitis zu einer systemischen

Ausbreitung der Inflammation sowie zu einer Veränderung der Endothelfunktion führt. Die Behandlung der Parodontitis und ihre Vorbeugung mildern das Risiko an einer Atherosklerose zu erkranken (Tonetti 2009). Weitere Studien konnten außerdem durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) DNA von parodontopathogenen Erregern, wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aac) und *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) in atherosklerotischen Plaques finden (Haraszthy et al. 2000; Fiehn et al. 2005; Kozarov et al. 2005). Eine weitere Studie zeigte dass P.g. in der Lage ist über die Beeinflussung der Produktion des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) ein prothrombotisches Geschehen in den glatten Aortazellen auszulösen (Roth et al. 2009).

Nach Dietrich et al. (2008) ist ein Kausalzusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung plausibel. Die Autoren führen aus, dass die Parodontitis über die Bakteriämie sowohl einen direkten als auch über systemische Inflammation einen indirekten Einfluss auf das Krankheitsgeschehen einer koronaren Herzerkrankung nehmen kann. Beeinflusst werden diese Mechanismen im Weiteren durch genetische und wirtseigene Faktoren.

2.1.6 Möglicher Entzündungsmechanismus am Herzen in Bezug auf die parodontale Infektion

Die Hauptursache für die systemische Ausbreitung der parodontalen Pathogene ist die Bakteriämie (Inaba und Amano 2010). Verschiedene In-Vitro-Studien nutzten den gramnegativen *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) als Modellkeim und untersuchten seine Mechanismen, um das wirtseigene Immunsystem zu umgehen. P.g. kann den Wirtsorganismus über die Invasion in Endothelzellen sowohl direkt schädigen (Dorn et al. 1999; Deshpande et al. 1998) als auch eine indirekte Schädigung durch Auslösen einer Entzündungsreaktion hervorrufen (Mombelli 2003). Beim Zerfall gramnegativer Bakterien werden die in der Hülle der Bakterien enthaltenen LPS freigesetzt (Wolf et al. 2004) und aktivieren das wirtseigene Immunsystem (Rietschel et al. 1996). Das LPS wird außerdem vom lipopolysaccharidbindenden Protein (LBP) erkannt und komplexiert. Dieser Komplex kann wiederum an den LPS/LBP-Rezeptor CD14 gebunden werden, der auf der Oberfläche von Makrophagen und Monozyten exprimiert wird. Die Entzündungsreaktion wird durch die Bindung von CD14 um ein Vielfaches gesteigert (Wright et al. 1990; Tobias und Ulevitch 1993). Zusammen mit dem Toll-like-Rezeptor (TLR) wird der nuclear factor

kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells (NF- κ B), ein Transkriptionsfaktor, aktiviert und die Expression einer Reihe von pro-inflammatorischen Genen induziert (Medzhitov 2001; Takeuchi und Akira 2001). Es erfolgt die Aktivierung von Adhäsionsproteinen wie E-Selectin und Vascular-Zell-Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und die Produktion proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1 und TNF- α (Ulevitch und Tobias 1995). Weitere TLR werden gebildet und immer mehr Monozyten adhären über VCAM-1 an den Endothelzellen (Roth et al. 2007). Durch chemotaktisch wirksame Zytokine wie das Monozyten-chemo-attractant Protein-1 (MCP-1) werden sie in den subendothelialen Raum rekrutiert. Dort transformieren sie zu Makrophagen und später, nach der Aufnahme oxidierten low density Lipoproteins (LDL), zu Schaumzellen (Kebuschall et al. 2010). Die Apoptose der Makrophagen führt zu einer Ansammlung von Lipiden im subendothelialen Raum. Zusätzlich verursachen parodontale Pathogene eine Proliferation der glatten Muskelzellen in der Intima. Immer mehr extrazelluläre Matrix wird gebildet und T-zellen tragen zur Ausbildung von fibrösen Plaques bei (Kebuschall et al. 2010). Erreichen die Plaques eine bestimmte Größe, können Rupturen auftreten und durch Freiliegen der prothrombotischen Komponenten eine Obstruktion der Gefäße verursachen (Kebuschall et al. 2010).

2.2 Herzinsuffizienz

2.2.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist definiert als das Unvermögen des Herzens, trotz physiologischen enddiastolischen Füllungsdrucks die von der Peripherie benötigte Menge an Blut zu fördern, um Stoffwechselvorgänge aufrecht zu erhalten (Bauriedel 2005). Von allen internistischen Erkrankungen weltweit nimmt sie den Hauptanteil ein (Hoppe et al. 2005). Klinisch äußert sie sich in Symptomen wie z.B. Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention, denen die kardiale Funktionseinschränkung zugrunde liegt (Herold 2013). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde durch die New York Heart Association (NYHA) in verschiedene Stadien unterteilt und richtet sich nach der Leistungsfähigkeit der Patienten (Tab. 1):

Tabelle 1: Funktionelle Klassifizierung bei Herzinsuffizienz (nach Hoppe et al. 2005)

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.

Solange die Ursache nicht behoben werden kann, ist die Prognose der Herzinsuffizienz schlecht. Etwa die Hälfte aller Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz stirbt innerhalb der nächsten 4 Jahre, Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz bereits innerhalb eines Jahres (Remme und Swedberg 2001). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist stark altersabhängig. So erkranken im Alter zwischen 45 - 55 Jahren unter einem Prozent, im Alter zwischen 65 - 75 Jahren 2 bis 5 %. Im Alter von über 80 Jahren beträgt die Inzidenz bereits fast 10 %. Männer erkranken im Verhältnis 1,5:1 häufiger als Frauen. Die 6-Jahres-Mortalitätsrate beträgt bei Männern 37 %, bei Frauen 33 % (Kannel und Belanger 1991).

Als Risikofaktoren werden Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, Alter (Kannel und Belanger 1992) sowie Übergewicht beschrieben (Kenshaiah et al. 2002). Ausgehend davon entwickelt sich

in den meisten Fällen zunächst eine Koronarsklerose mit Myokardischämie bis hin zum Myokardinfarkt. Daraus resultiert die Verminderung der kontraktiven Masse und Gesamtkontraktionskraft des Herzens, die schließlich über verschiedene Umbauprozesse das Bild der Herzinsuffizienz ergeben (Böhm 2002).

Hauptursächlich für die Herzinsuffizienz ist mit 54 - 70 % die koronare Herzerkrankung, die bei 35 - 52 % der Erkrankten von einer arteriellen Hypertonie begleitet wird. Zu 9 - 20 % ist die arterielle Hypertonie allein ursächlich (Hoppe et al. 2005). Weiter werden neben idiopathischer Herzinsuffizienz Myokarditis, kongenitale oder erworbene Herzvitien (Schmid 2004), dilatative, hypertrophe und restriktive Kardiomyopathien, Perikarderkrankungen, Hyperthyreose und Arrhythmien als Ursache beschrieben (Hoppe et al. 2005).

Die Art der Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien unterteilt werden, von denen auch mehrere gleichzeitig bei einem Patienten bestehen können (Renz-Polster et al. 2004):

- nach dem Herz-Zeit-Volumen (HZV) (Renz-Polster et al. 2004).
- nach der betroffenen Kammer (Rechts-, Links- oder Globalherzinsuffizienz) (Herold 2013)
- nach der Einteilung des zeitlichen Ablaufs (chronische oder akute Herzinsuffizienz) (Remme und Swedberg 2001)
- nach der Leistungsfähigkeit des Patienten (kompensierte/dekompensierte Herzinsuffizienz) (Renz-Polster et al. 2004).
- nach der Phase des Herzzyklus (Diastole, Systole oder beide Phasen können betroffen sein) (Herold 2013)
- nach pathophysiologischen Gesichtspunkten (Vorwärtsversagen, mit mangelnder Pumpleistung; Rückwärtsversagen, mit Stau des Blutes in Lunge und Körperperipherie) (Weil 2008)

2.2.2 Pathogenese der Herzinsuffizienz

Die Pumpfunktion des Herzens wird durch die Kontraktilität des Myokards, die Vorlast (Wandspannung durch passive Dehnung des Ventrikels am Ende der Füllungsphase) und die Nachlast (Wandspannung des Ventrikels während der Systole) bestimmt. Krankheiten, die Defekte dieser Mechanismen zur Folge haben,

können zum klinischen Erscheinungsbild der Herzinsuffizienz führen (Woller und Drexler 1998).

Um trotzdem eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Peripherie sicher zu stellen, werden verschiedene Anpassungsmechanismen unternommen, die kurzzeitig zu einer Stabilisierung der Myokardfunktion führen, langfristig aber den Schweregrad der Herzinsuffizienz erhöhen (Weil und Schunkert 2006). Die Tatsache, dass die Kontraktionskraft des Myokards proportional zur Herzmuskelfaserlänge zunimmt, liegt dem Frank-Starling-Mechanismus zugrunde. Die Erhöhung der Kontraktionskraft und des Auswurfvolumens wird hierbei über ein gesteigertes enddiastolisches Füllungsvolumen erreicht (Fuchs und Drexler 2000). Bei der chronischen Herzinsuffizienz ist dieser Mechanismus zwar abgeschwächt, aber erhalten (Weil und Schunkert 2006). Für eine gewisse Zeit kann der Frank-Starling-Mechanismus die Pumpleistung aufrechterhalten. Die erhöhten Füllungsdrücke können aber früher oder später vom erkrankten Myokard nicht mehr bewältigt werden, sodass es zum Rückwärtsversagen des Herzens kommt. Unbehandelt mündet dieser Mechanismus in einen Circulus vitiosus (Renz-Polster 2004).

Am gesunden Herzen wird außerdem der Bowditch Effekt beobachtet, der dazu führt, dass bei körperlicher Anstrengung sowohl Herzfrequenz als auch Kontraktilität gesteigert werden und ein Mehrbedarf der Peripherie an Sauerstoff gedeckt werden kann (Herold 2013). Beim insuffizienten Herzen ist dieser Mechanismus abgeschwächt oder aufgehoben und das Füllvolumen der Diastole und damit wiederum das Auswurfvolumen verringert. Die Sauerstoffversorgung der Peripherie ist also bei Belastung stark eingeschränkt (Weil und Schunkert 2006).

Neben funktionellen Veränderungen am Herzen ist die Peripherie auch durch neuroendokrine Effekte betroffen (Böhm 2002). Resultierend aus der Minderperfusion der Organe kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Fuchs und Drexler 2000), welches durch Vasokonstriktion und Natrium- und Flüssigkeitsretention einen ausreichenden Perfusionsdruck der Organe sicherstellen soll (Hermann und Hasenfuß 2007). Die Vasokonstriktion führt dabei zu erhöhter Nachlast, die gesteigerte Wasser- und Natriumretention zu Erhöhung der Vorlast (Herold 2013). Als Gegenspieler zu diesem Effekt steht das brain natriuretic peptide (BNP), welches durch die Dehnung der Vorhöfe

ausgeschüttet wird. Es wirkt vasodilatatorisch und durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) natriuretisch-diuretisch (Herold 2013).

Um die Kontraktilität am gesunden Herzen zu steigern, wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Durch Stimulation von β -Adrenorezeptoren wird über G-Proteine die Adenylzyklase aktiviert und zur gesteigerten Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) angeregt. Dies führt über cAMP-abhängige Proteinkinasen zur Aktivierung von Calciumkanälen am Herzen, was wiederum das Calciumangebot und damit die Kontraktilität steigert (Böhm 2002). Beim insuffizienten Herzen führt die Dauerstimulation der β -Rezeptoren schließlich zu einer verminderten Sensibilität und Abnahme ihrer Dichte (Ungerer et al. 1993).

Die langandauernde Überbelastung des Herzens führt neben funktionellen und neuroendokrinen Effekten auch zu strukturellen Veränderungen und dem sogenannten Remodeling. Dabei beschrieb Linzbach 1960 als erster diese Veränderungen. Entscheidend für die Art des Remodelings ist die Art der Belastung des Herzens. Liegt eine erhöhte Volumenbelastung zugrunde, wie z.B. bei der Klappeninsuffizienz, kommt es zur exzentrischen Hypertrophie. Die Kammer und das Residual-Blutvolumen sind vergrößert (Linzbach 1960). Besteht aufgrund einer Klappenstenose (Linzbach 1976) oder Hypertonie eine erhöhte Druckbelastung, resultiert eine konzentrische Hypertrophie. Kammer und Residual-Blutvolumen bleiben unverändert (Herold 2013). In beiden Fällen kann das Herzgewicht bis zu 1000 g annehmen, wobei das kritische Herzgewicht bereits ab 500 g erreicht ist (Linzbach 1960). Wird dieser Wert überschritten, schreitet die Dilatation des Myokards aufgrund einer Gefügedilatation weiter voran. Die Kardiomyozyten rutschen immer weiter auseinander, was zu einer Verminderung der Muskelschichten des Ventrikels und damit verbundener Leistungseinschränkung führt (Linzbach 1976). Aufgrund der gesteigerten Wandspannung sterben viele Kardiomyozyten durch Apoptose ab, was die Spannung für die verbleibenden Kardiomyozyten weiter erhöht. Die Zunahme von Kollagen und die bindegewebige Umstrukturierung haben eine zunehmende Verschlechterung der Dehnbarkeit des Herzmuskels zur Folge (Weil und Schunkert 2006). Es entsteht ein weiterer Circulus vitiosus (Abb. 2), der unbehandelt in der Dekompensation der Herzinsuffizienz mündet (Fuchs und Drexler 2000).

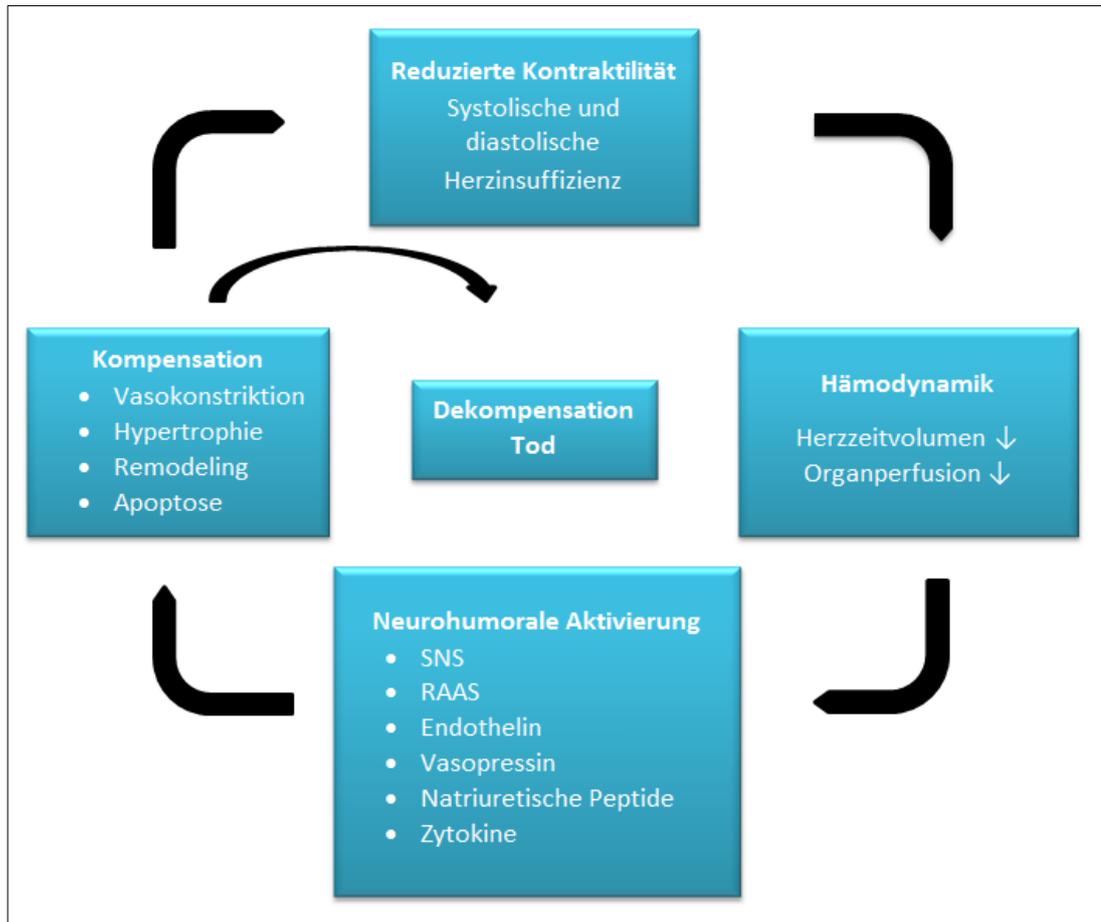


Abbildung 2: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Weil und Schunkert 2006, S.1 - 17)

(SNS = sympathisches Nervensystem, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

3 Material und Methoden

3.1 Studientyp

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine klinische Querschnittstudie zur Detektion einer möglichen Assoziation von Parodontitis und dem Vorkommen von LBP (big42), CD14 und CD68 am humanen Ventrikelmyokard. Der Fokus dieser Untersuchung lag auf der Anzahl fehlender Zähne und dem Vorliegen einer Parodontitis. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen unter der Antragsnummer 2/1/11 geprüft und bewilligt. Alle Patienten wurden vorab schriftlich und mündlich über das Studienvorhaben informiert (Kap. 7.1). Die Teilnahme an der Untersuchung war freiwillig und wurde schriftlich bestätigt (Kap. 7.1).

Die vorliegende Untersuchung bezieht Patientendaten der Vorgängerstudie von Jahn (2013) und Semper-Pinnecke (2013) mit ein und vergrößert den dort bereits untersuchten Patientenstamm um weitere Patienten. Auf der Grundlage der von Mai 2009 bis August 2010 aufgenommenen Patienten der Vorgänger Studie (Semper-Pinnecke 2013; Jahn 2013), wurden weitere Patienten der Klinik Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie aufgenommen (März 2011 bis März 2012). Bei allen Patienten, die in die Studie mit einbezogen wurden, bestand die Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes, gegebenenfalls auch einer Bypass-OP.

Alle Patienten unterzogen sich während des Klinikaufenthaltes vor der OP einer klinisch-zahnärztlichen Untersuchung.

Alle bezahnten Patienten erhielten eine Stunde vor der klinischen Untersuchung eine Endokarditisprophylaxe gemäß der Empfehlung der American Heart Association von 2007 und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mit 2 g Penicillin per os, bei Penicillinallergie 600 mg Clindamycin per os (Naber et al. 2007).

3.2 Anamnese und Auswahl der Patienten

Die Patienten füllten vor Untersuchungsbeginn einen Anamnesebogen aus (Anhang, Kap. 7.1.4), der unter anderem Auskunft über Allgemeinerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Rauchverhalten und vergangene zahnärztliche Behandlungen gab. Zudem sollten anhand der Anamnese die definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten abgeglichen werden.

Es galten folgende Einschlusskriterien, um an der Studie teilzunehmen:

- Vorliegen einer Herzerkrankung, bei der ein Aortenklappenersatz mit routinemäßiger Entfernung von Myokardgewebe vorgenommen werden sollte
- eventuell zusätzlich die Notwendigkeit eines aortokoronaren Venenbypasses
- Eigenbezahnung ohne Implantate oder Zahnlosigkeit
- freiwillige Teilnahme an der Studie
- Alter von über 35 Jahren

Dabei wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten in die Studie mit einbezogen.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Immunsuppression
- erfolgte Organtransplantation
- Infektionskrankheiten (Hepatitis A, B, C, Tuberkulose, HIV)
- bestehende Suchtkrankheit
- Apoplex oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- Tod vor oraler Untersuchung oder orale Untersuchung nicht durchführbar
- präoperativer Zustand erlaubt nach Einschätzung durch den behandelnden Arzt keine zusätzliche Belastung

Alle Patientendaten wurden in der Studie pseudonymisiert.

3.3 Klinisch- zahnärztliche Untersuchung

3.3.1 Zahnärztlicher Befund

Zu Beginn der klinisch zahnärztlichen Untersuchung wurde ein zahnärztlicher Befund in Form des DMF-T-Indexes bestimmt.

Dieser erfasst die kariösen (D = decayed), fehlenden (M = missing) und mit Füllung versehenen (F = filled) Zähne (T = teeth). Die Weisheitszähne werden dabei nicht berücksichtigt. Der Maximalwert des DMF-T kann 28 betragen (Hellwig et al. 2007).

Anhand der Anzahl der fehlenden Zähne (M-T-Wert) wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Tab. 2):

Tabelle 2: Einteilung der Probanden anhand des M-T-Wertes

Bezeichnung der Gruppen	Definition
Gruppe MT1	M-T-Wert von 0 - 7 (Restbezaehlung von 28 - 21 Zähnen)
Gruppe MT2	M-T-Wert von 8 - 18 (Restbezaehlung von 10-20 Zähnen)
Gruppe MT3	M-T-Wert von 19 - 28 (Restbezaehlung von 9 - 0 Zähnen)

3.3.2 Parodontalstatus

Für die Beurteilung des Parodontalstatus wurde mittels millimeterskalierter Parodontalsonde (PCP 15, Hu-Friedy, USA) die Messung der Sondierungstiefen (ST) aller noch vorhandenen Zähne durchgeführt. Pro Zahn ergaben sich dabei 6 Messwerte: mesio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, disto-oral, oral, mesio-oral (Hellwig et al. 2007). Des Weiteren wurde der klinische Attachmentverlust (CAL) bestimmt. Dieser ergibt sich aus der Distanz zwischen Schmelz-Zement-Grenze und klinisch sondierbarem Boden der Tasche. Die Bestimmung erfolgt jeweils am Punkt des maximalen Attachmentlevelverlustes pro Zahn (Hellwig et al. 2007).

Anhand der ST und des CAL erfolgte die Einteilung in verschiedene Schweregrade der Parodontitis nach Page und Eke (2007), wie in Tabelle 3 dargestellt ist.

Tabelle 3: Schweregrade der Parodontitis nach Page und Eke (2007)

Grad der Parodontitis	Definition
Grad I: keine/milde Parodontitis	weder schwere noch moderate Parodontitis
Grad II: moderate Parodontitis	≥ 2 interproximale Messstellen mit CAL ≥ 4 mm (nicht am selben Zahn) <u>oder</u> ≥ 2 interproximale Messstellen mit ST ≥ 5 mm (nicht am selben Zahn)
Grad III: schwere Parodontitis	≥ 2 interproximale Messstellen mit CAL ≥ 6 mm (nicht am selben Zahn) <u>und</u> 1 interproximale Messstelle mit ST ≥ 5 mm (nicht am selben Zahn)

Zahnlose Patienten wurden mit Grad 0 eingestuft.

Die oben aufgeführten Parodontitisschweregrade wurden zur Übersichtlichkeit und Auswertung zu 3 Gruppen (PAR1 - 3) zusammengefasst. Keine/milde sowie moderate Parodontitis (Grad I und II) wurden zur Gruppe PAR1 zusammengefasst. Schwere Parodontitis (Grad III) wurde zu PAR2 und die zahnlosen Patienten (Grad 0) zu PAR3 zusammengefasst.

3.4 Laboruntersuchungen

3.4.1 Probengewinnung

Die Gewinnung der Ventrikelproben erfolgte durch die Chirurgen der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen.

Das routinemäßig in der OP entnommene Myokardgewebe wurde an die Studiengruppe weitergegeben und bis zur Aufbereitung bei -85°C gelagert.

3.4.2 Vorbereitung der Schnitte

Das gewonnene Ventrikelgewebe wurde sowohl histomorphologisch als auch immunhistochemisch untersucht. Für die histomorphologischen und immunhistochemischen Analysen wurden die Proben auf 1 cm x 1 cm x 0,5 cm zugeschnitten und für den Einbettautomaten vorbereitet. Dazu wurden die Gewebeproben zunächst für 24 Stunden in 15 ml Formalinlösung (Formalin Solution 10 % Neutral buffered, Fa. SIGMA DIAGNOSTICS) fixiert. Danach wurden sie in Universal-Einbettkassetten eingebracht und für 1 Stunde erst unter Leitungswasser, dann kurz unter zweifach destilliertem Wasser (bidest.) gewässert. So waren die Proben entsprechend vorbereitet und konnten in den Einbettautomaten (LEICA TP 1020) eingehängt werden.

Der Einbettautomat wurde nach folgendem Protokoll beschickt (Tab. 4):

Tabelle 4: Beschickung des Einbettautomaten

1.	60 % Alkohol mindestens 1 Std.
2.	70 % Alk. für 1 Std.
3.	80 % Alk. für 1 Std
4.	96 % Alk. für 1 Std 30 min
5.	100 % Alk. für 1 Std 15 min
6.	100 % Alk. für 1 Std 30 min

7.	100 % Alk. für 1 Std 30 min
8.	Chloroform für 1 Std 15 min
9.	Chloroform für 1 Std 30 min
10.	Paraplast Plus (Fa. Sherwood Medical Co.) 65°C für 1 Std
11.	Paraplast Plus (65°C) für 1 Std
12.	Paraplast Plus (65°C) für 1 Std

Nach dieser Vorbehandlung erfolgte die Vorbereitung der Gewebeproben für das Schneiden am Mikrotom (SM 2000 R Leica Camera AG, Solms, Deutschland). Dazu wurde die Einbettkassette, die den Gewebsschnitt enthielt, mit Paraffin aufgegossen. Dies erfolgte in der Ausgießstation (Fa. LEICA) mit Paraplast Plus, das in einer Temperatur von 65°C vorlag. Auf einer Kühlplatte (KUNZ CP-4 Fa LEICA) kühlten die Blöcke anschließend aus. Am Mikrotom (Fa. LEICA SM 2000) wurden aus den Paraffinblöcken 1 µm dicke Schnitte hergestellt und in 45°C temperiertem Wasser gestreckt. Danach wurden sie auf gereinigte Objektträger (Fa. Menzel) aufgezogen. Für die anschließende Färbung wurden sie über Nacht im Inkubationsschrank bei 37°C getrocknet.

3.4.2.1 Histomorphologische Färbung (Hämatoxylin-Eosin, H.E.-Färbung)

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.-Färbung) wurde zur Beurteilung der Inflammation des Myokards herangezogen. Dazu wurden die Objektträger mit den Schnitten nach dem in Tab. 5 aufgeführten Protokoll behandelt:

Tabelle 5: H.E.-Färbevorgang

1.	3 x à 2 min 30 sec	Xylol
2.	2 x à 2 min 30 sec	100 % Alkohol
3.	Je 2 min 30 sec	Absteigende Alkohol-Reihe 96 %, 70 %, 50 %, 30 %, bidest.
4.	3 x à 2 min	Hämalaun
5.	7 min	Wässern unter fließendem Leitungswasser
6.	2 x à 2 min 30 sec	1 %iges Eosin
7.	unter Sicht	kurz spülen in bidest.
8.	2 x 2 min 30 sec	96 % Alkohol

9.	2 x 2 min 30 sec	100 % Alkohol
10.	3 x à 2 min 30 sec	Xylol
11.		Eindeckeln mit Entellan

Der Ansatz der H.E. Färbelösung erfolgte nach aufgeführtem Protokoll:

Mayer's saures Hämatoxylin: 1 g Hämatoxylin krist. (Fa. Merck) in 750 ml bi
dest. schütteln
0,2 g Na-Jodat zur Reifung (Fa. Merck)
50 g Kalialaun (Fa. Merck)
50 g Chloralhydrat (Fa. Merck)
1 g Zitronensäure (Fa. Merck)

Eosin: 1 g Eosin G (gelblich, Fa. Merck) in 100 ml bi
dest. lösen + 1 Tr. Eisessig

3.4.2.2 Immunhistochemische Färbung

In der immunhistochemischen Untersuchung wurden Färbungen mit LBP (big42), CD14 und CD68 durchgeführt. Die Verwendung des Primärantikörpers LBP (big42) (CML-002, Biometec GmbH, Deutschland) dient dem Nachweis des lipopolysaccharidbindenden Proteins, an welches die Lipopolysaccharide der Bakterien binden. Um den LPS/LBP-Rezeptor CD14 darzustellen, der am Ende der Entzündungskaskade exprimiert wird, wurde der Primärantikörper (Primär-AK) CD14 NCL-CD14-223, (Leica Biosystems, UK) verwendet. Das Oberflächen Antigen CD68 (Primär-AK M0876, DakoCytomation, Deutschland) wurde zur Darstellung der Makrophagen verwendet. Zur jeweiligen immunhistochemischen Färbung wurden die am Mikrotom hergestellten Schnitte auf Objektträger (OT) aufgezogen und nach dem in Tab. 6 aufgeführten Protokoll behandelt:

Tabelle 6: Immunhistochemischer Färbevorgang

1.	Je 3 min	3 x Entparaffinieren in Xylol
2.	Je 3 min	Rehydrieren, absteigende Reihe Alkohol 2 x 100 %, 96 %, 70 %, 50 %, 30 % und entionisiertes Wasser
3.		Antigen-Demaskierung mit Target Retrieval Solution im Dampfgerar CD68: pH 9 für 20 min CD14 / LBP (big42): pH 6 für 40 min

3 Material und Methoden

4.		Küvette abkühlen
5.	Je 2 min	OT 5 x waschen in 0,05 M pH 7,6 Tris-Puffer
6.	15 min	Blocken der endogenen Peroxidase mit 3 % Wasserstoffperoxid bei Raumtemperatur (RT)
7.	Je 2 min	OT waschen wie in Schritt 5
8.	30 min	OT mit Antikörper-Diluent (AK-Diluent) inkubieren bei RT (feuchte Kammer)
9.	Über Nacht	OT mit Primär-AK inkubieren (Kühlschrank) CD68 (Primär-AK M0876, DakoCytomation)/LBP (big42) (Primär AK CML-002, Biometec GmbH): in Verdünnung 1:200 CD14 (NCL-CD14-223, DakoCytomation): in Verdünnung 1:100
10.	Je 2 min	OT waschen wie in Schritt 5
11.	30 min	OT mit Sekundär-AK inkubieren bei RT (feuchte Kammer) CD68: Rabbit-anti-Mouse (Sekundär-AK P0260, DakoCytomation) CD14: Mouse-anti-Rabbit (Sekundär-AK M0633, DakoCytomation) LBP (big42): Rabbit-anti-Mouse (Sekundär-AK P0260, DakoCytomation) in Verdünnung 1:100
12.	Je 2 min	OT waschen wie in Schritt 5
13.	30 min	CD68/LBP (big42): weiter mit Schritt 15 CD14: Envision (DakoCytomation) auftropfen
14.	Je 2 min	OT waschen wie in Schritt 5
15.		Chromogen DAB K3468 (DakoCytomation) ansetzen: 1 Tropfen DAB zu 1 ml Substrat
16.	5-30 min	OT mit Chromogen inkubieren unter Sicht im LM bei RT
17.		Abbruch durch Spülung mit bidest.
18.	2 min 30 sec	Kernfärbung mit Hämalaun
19.	7 min	differenzieren unter fließendem H ₂ O
20.	Je 3 min	Dehydrieren durch Alkohol 2 x 96 %, 2 x 100 %, 3 x Xylol
21.		Mit Entellan eindecken

Bei jedem immunhistochemischen Färbedurchgang erfolgte eine Blindfärbung zur Verifizierung des Ergebnisses der Färbung. Dazu wurde bei einem zusätzlich

zugefügten Präparat der Schritt 11, das Aufbringen des Sekundär-Antikörpers, unterlassen.

Der oben angegebene 0,05 M pH 7,6 Tris-Puffer wurde wie folgt angesetzt:

Stammlösung:	0,5 M Tris	= 30,28 g Tris
	1,5 M NaCl	= 43,83 g NaCl
	In 300 ml bidest. lösen, pH auf 7,6 einstellen und auf 500 ml auffüllen	
0,1 % Gebrauchslösung:	100 ml 10 x TBS	
	900 ml bidest.	
	1 ml TWEEN 20	

3.5 Auswertung der Schnitte

Anhand der H.E.- und der immunhistochemischen Färbung wurde ein Score mit Werten von 0 - 3 zur Bewertung der Inflammation (Abb. 3) und der untersuchten Antigen-Expression (Abb. 4 - 6) analog zur Vorgängerstudie von Jahn (2013) verwendet. 0 steht dabei für keine Inflammation oder Expression, 3 für starke Inflammation oder Expression.

Mittels Lichtmikroskop (Olympus, Hamburg) und Kamera (Olympus, Hamburg) wurden pro Präparat 9 Aufnahmen in 100-facher Vergrößerung gemacht und in Scores eingeteilt. Pro Präparat wurde der Median aus den erstellten Scores gebildet. Die Aufnahme der Bilder erfolgte durch eine an das Mikroskop angeschlossene Kamera und Erfassung im Computerprogramm Data Soft (Datasoft Software Consulting Inc., New York, USA). Bei allen aufgenommenen Bildern erfolgten eine Hintergrundkorrektur sowie ein Weißabgleich. Zur Kontrolle des Erfolgs der immunhistochemischen Färbung wurde in jedem Durchlauf eine Blindfärbung durchgeführt.

Bezüglich der Antigennachweise CD68 (Primär-AK M0876, DakoCytomation) und CD14 (NCL-CD14-223, DakoCytomation) wurde neben der Einteilung in Scores auch ein Zählverfahren angewendet, bei dem alle positiven Zellen in 100-er Vergrößerung ausgezählt wurden. Bezüglich LBP (big42) erfolgte keine Auszählung, da diese nicht die Intensität des Signals widerspiegelt und damit nicht zur Bewertung von LBP (big42) geeignet ist.

Abbildung 3 zeigt die Einteilung der H.E.-Inflammations-Scores.

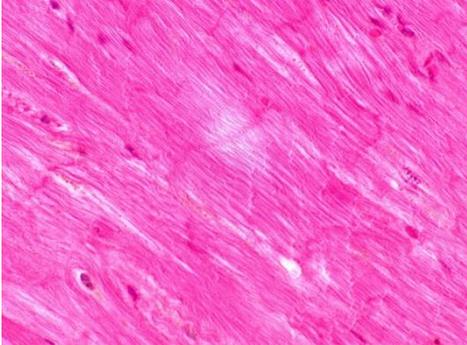
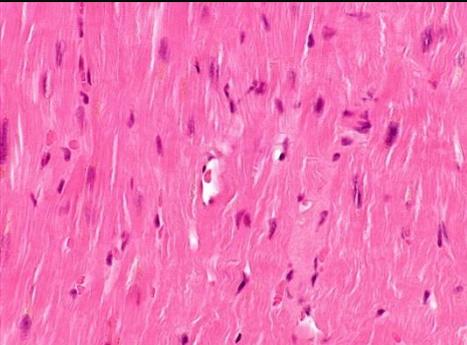
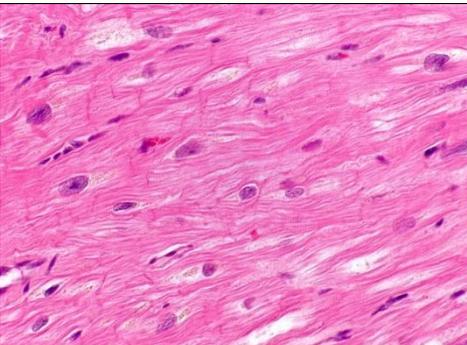
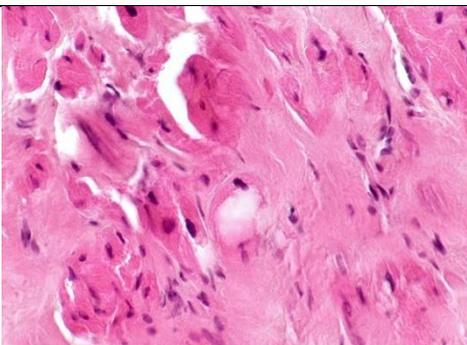
<p>Score 0 keine Inflammation, gleichmäßige Zellanordnung, einzelne Histozyten, keine Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten</p>	
<p>Score 1 wenig Inflammation < 10 Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten</p>	
<p>Score 2 mittlere Inflammation < 50 Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten</p>	
<p>Score 3 starke Inflammation > 50 Makrophagen, Lymphozyten oder Granulozyten</p>	

Abbildung 3: Einteilung der Inflammation in Scores

Die Abbildungen 4 - 6 zeigen die Einteilung der Ausprägungsgrade des Signals in die jeweiligen Scores für CD68 Makrophagen, für CD14 (LPS/LBP-Rezeptor) und LBP (big42).

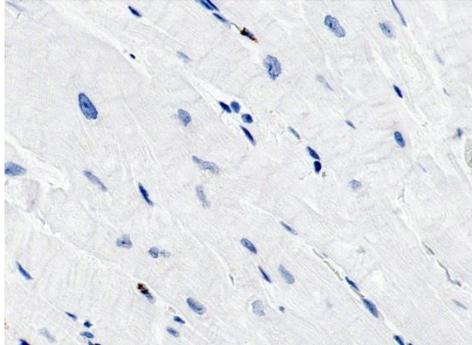
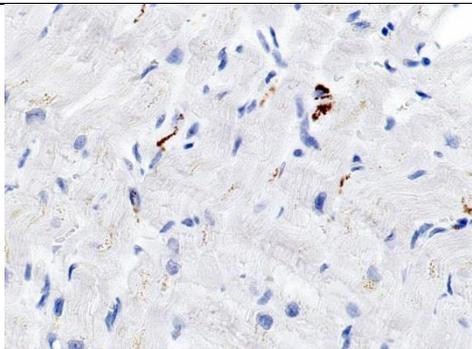
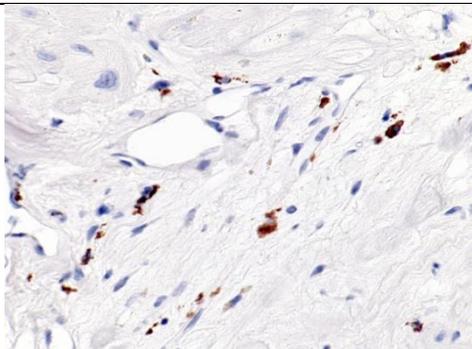
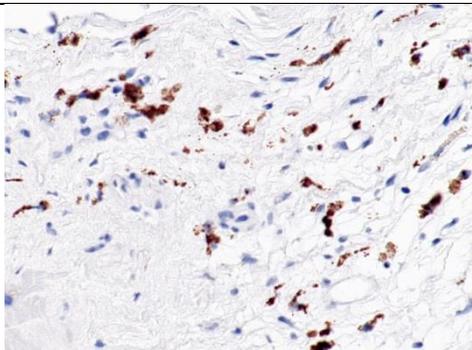
<p>Score 0 keine oder milde Exprimierung an Zellen der Monozyten-/Makrophagenlinie als zytoplasmatisches Färbemuster</p>	
<p>Score 1 < 10 % Exprimierung an Zellen der Monozyten-/Makrophagenlinie</p>	
<p>Score 2 < 50 % Exprimierung an Zellen der Monozyten-/Makrophagenlinie</p>	
<p>Score 3 ≥ 50 % Exprimierung an Zellen der Monozyten-/Makrophagenlinie</p>	

Abbildung 4: Einteilung CD68 in Scores

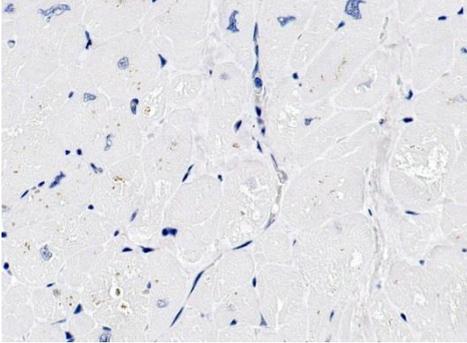
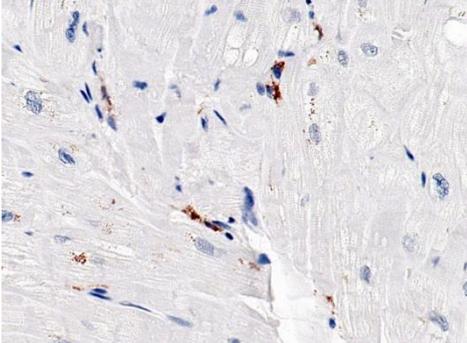
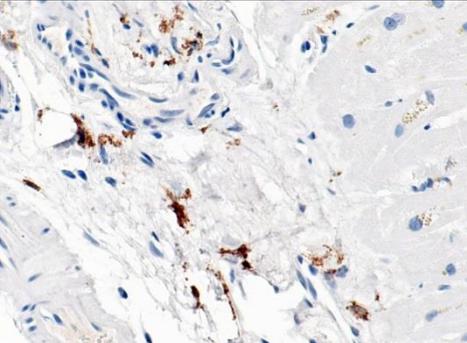
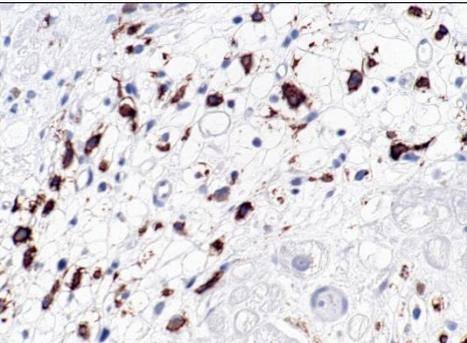
<p>Score 0 Keine oder milde Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 1 < 10 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 2 < 50 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 3 ≥ 50 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	

Abbildung 5: Einteilung CD14 in Scores

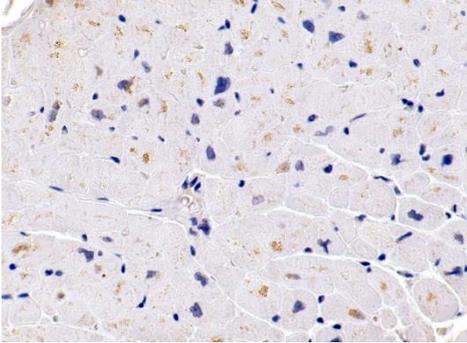
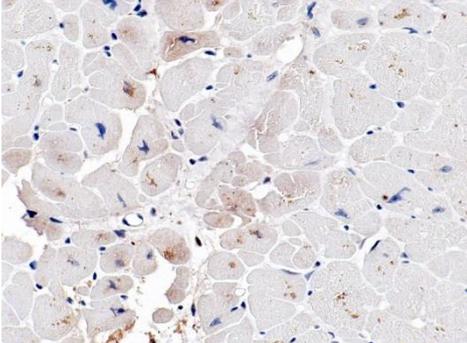
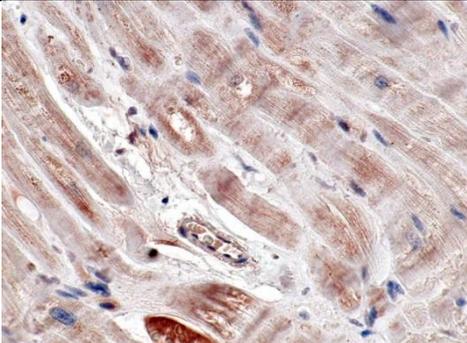
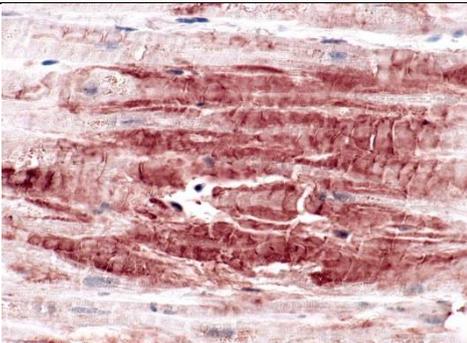
<p>Score 0 keine oder milde Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 1 < 10 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 2 < 50 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	
<p>Score 3 ≥ 50 % Exprimierung an Monozyten und Granulozyten</p>	

Abbildung 6: Einteilung LBP (big42) in Scores

3.6 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit dem Programm Secutrial in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik der Universität Göttingen erfasst und nachfolgend in Excel 2010 (Microsoft) übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte in Abstimmung mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen und dem Mathematischen Institut der Universität zu Köln.

Im Zuge der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse der metrischen Daten mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, Scores wurden im Median angegeben. Die graphische Darstellung erfolgte dabei mit Excel 2010 (Microsoft) in Form von Balken-, Kreisdiagrammen und Boxplots. Die Voraussetzungen für eine parametrische einfaktorische Varianzanalyse waren nicht erfüllt, deshalb wurden allgemeinanamnestische Daten wie Alter, BMI und Rauchverhalten mittels Chi-Quadrat untersucht. Für die Untersuchung der Verteilung der Scores bezüglich des Schweregrads der Parodontitis (PAR1 - 3) oder der Anzahl der fehlenden Zähne (MT1 - 3) wurde auch der Chi-Quadrat-Test angewendet. Um die Auszählung der CD14- oder CD68- positiven Zellen auf PAR1 - 3 und MT1 - 3 zu beziehen, wurde der H-Test nach Kruskal-Wallis verwendet. Das statistische Signifikanzniveau war bei allen Tests mit $\alpha = 5\%$ definiert, ein p-Wert von unter 0,05 definierte damit eine Signifikanz und eine Ablehnung der 0-Hypothese (Normalverteilung der Werte).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 64 Patienten im Alter von 38 bis 85 Jahren untersucht. Darunter befanden sich zu 67 % Männer (n = 43) und zu 33 % Frauen (n = 21) (Abb. 7).

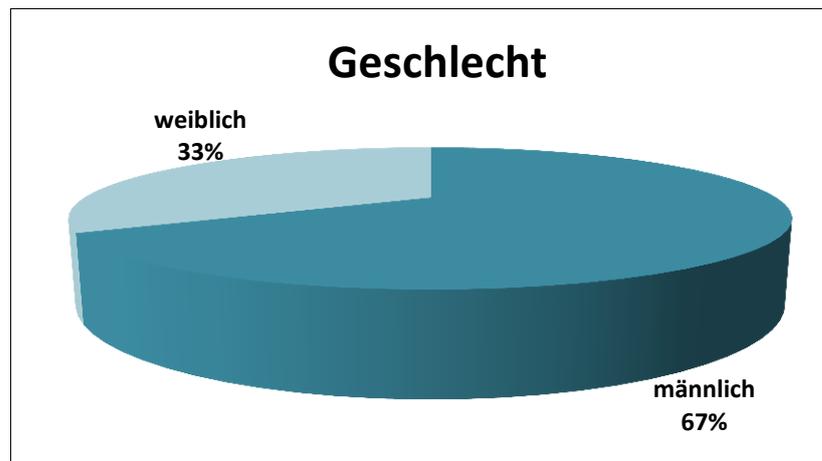


Abbildung 7: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Probandengruppe

Das Durchschnittsalter betrug im Mittel $69,95 \pm 8,66$ Jahre. Unter den Patienten befanden sich 52 Nichtraucher und 12 Raucher. Der BMI aller Patienten betrug im Mittel $28,65 \pm 4,7$ kg/cm². Betrachtet man Alter, BMI und Rauchverhalten in den beiden Geschlechtergruppen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 7 und 8).

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung für Alter und BMI

		Mittelwert SA	Minimum- Maximum	p-Wert	Test
Alter in Jahren	männlich	69,37 \pm 9,15	38 - 85	0,42	Chi-Quadrat
	weiblich	71,14 \pm 7,62	50 - 81		
BMI	männlich	28,33 \pm 4,44	18,83 - 38,3	0,47	
	weiblich	29,31 \pm 5,24	22,27 - 43,71		

(SA = Standardabweichung)

Tabelle 8: Rauchverhalten in Bezug auf das Geschlecht

		Männlich (n = 43)	Weiblich (n = 21)	Total (n = 64)	p-Wert	Test
Rauch- verhalten	Nichtraucher	34	17	51	0,86	Chi-Quadrat
	Raucher	8	4	12		
	Ehemaliger Raucher	1	0	1		

Bei den Patienten lagen verschiedene Allgemeinerkrankungen vor (Abb. 8). Die häufigste Allgemeinerkrankung stellte die Hypertonie dar (n = 38), gefolgt von Diabetes mellitus Typ II (n = 13) und Hyperlipoproteinämie (n = 10).

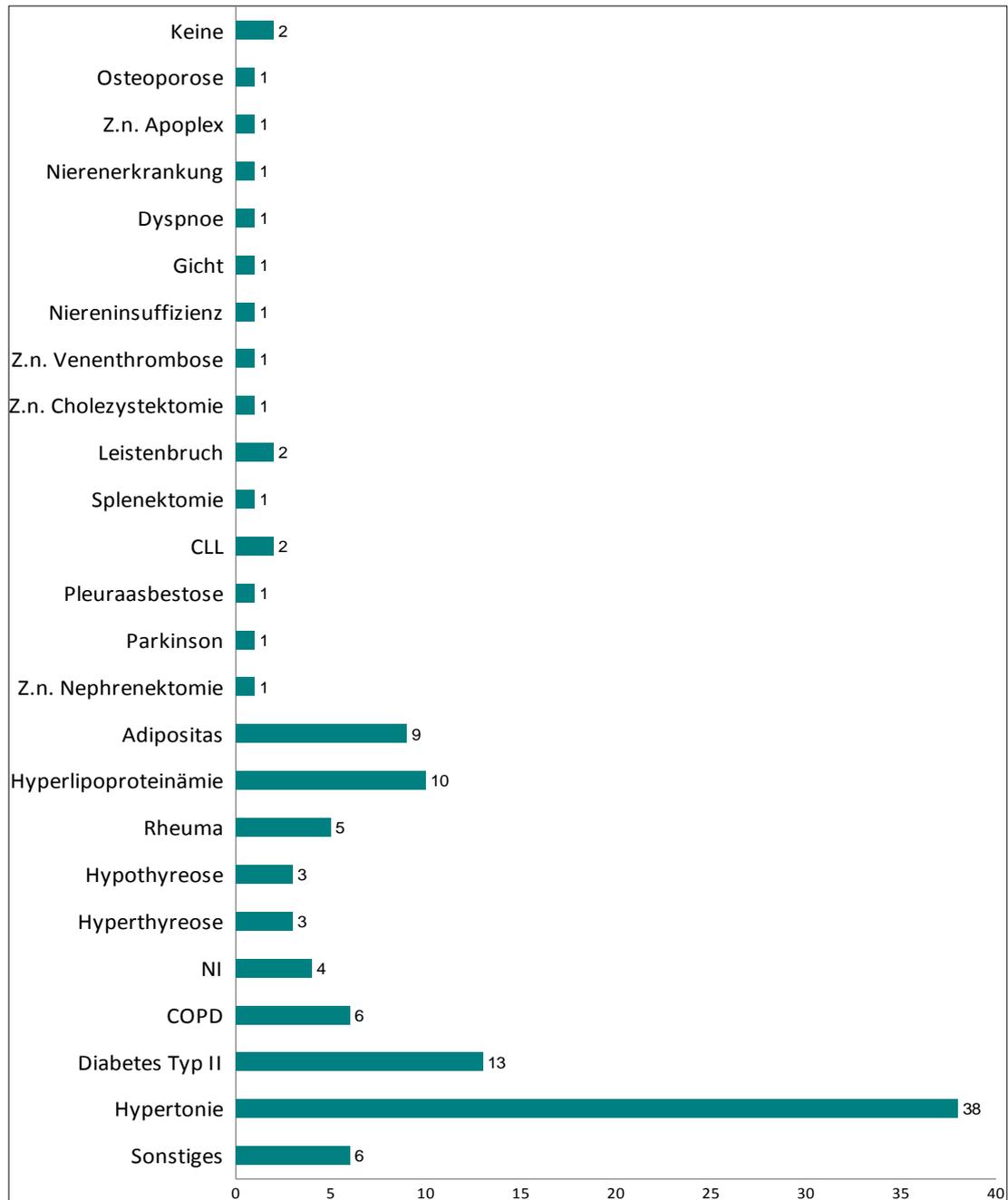


Abbildung 8: Allgemeinerkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten

(Z.n. = Zustand nach; CLL = chronisch-lymphatische Leukämie; NI = Niereninsuffizienz;
COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)

Die meisten der Patienten nahmen schon vor ihrer stationären Aufnahme regelmäßig Medikamente ein, wie in der folgenden Abbildung aufgeführt ist. Am häufigsten wurden Antikoagulantien (n = 37), β -Blocker (n = 30) und Diuretika (n = 25) eingenommen (Abb. 9):

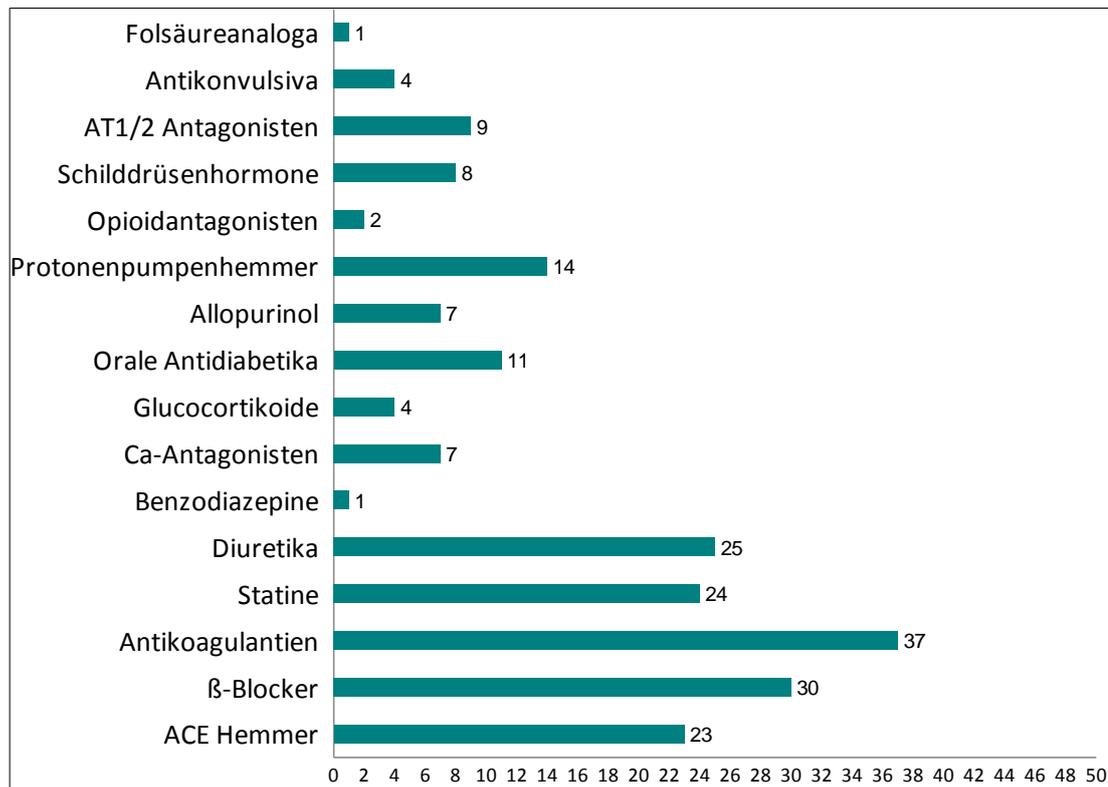


Abbildung 9: Medikamenteneinnahme der in die Studie eingeschlossenen Patienten

(AT = Angiotensin; Ca = Calcium, ACE = Angiotensin-converting-enzyme)

Abbildung 10 veranschaulicht verschiedene kardiale Diagnosen der Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Diagnose Aortenklappenstenose (n = 53) gestellt, welche neben der Aortenklappeninsuffizienz (n = 12) die Indikation zur OP darstellte.

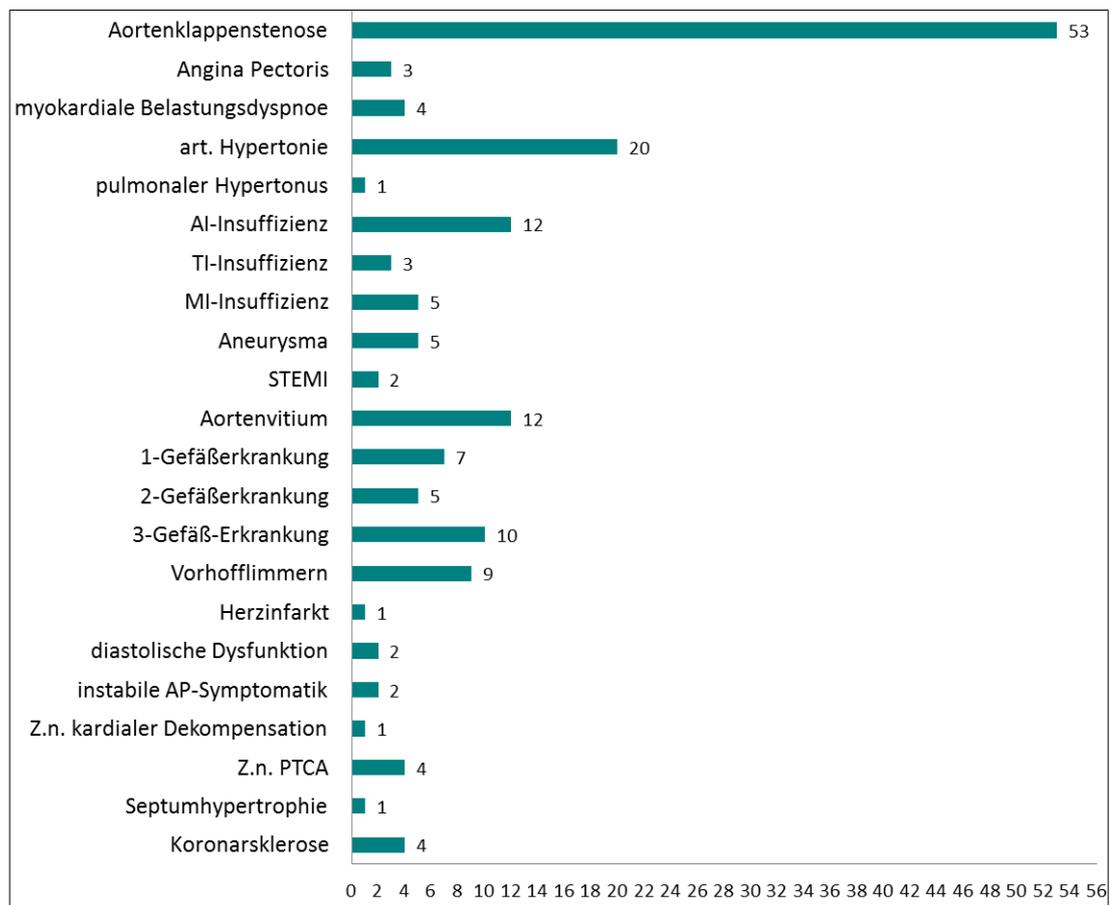


Abbildung 10: Kardiale Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen Patienten

(AI = Aortenklappeninsuffizienz, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, MI = Mitralklappeninsuffizienz, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie)

Tabelle 9 gibt Auskunft über erfasste Blutparameter der Patienten. Der jeweilige Mittelwert der verschiedenen Parameter lag außer im Fall des CRP immer im Normbereich. CRP war mit einem Wert von $39,10 \pm 61,97$ deutlich erhöht.

Tabelle 9: Deskriptive Werte ausgewählter Blutparameter

	Anzahl Patienten	Mittelwert \pm SA	Minimum	Maximum	Normwerte im menschlichen Blut für Erwachsene
HB in g/dl	64	12,75 \pm 2,18	8,10	16,00	12,00 - 16,00
HK in %	64	38,23 \pm 6,30	24,10	48,40	35,00 - 47,00
Erythrozyten	64	4,29 \pm 0,72	2,64	5,63	3,80 - 5,20
Thrombozyten	64	239,84 \pm 264,42	61,00	2214,00	140,00 - 400,00
Leukozyten	64	8,82 \pm 3,69	3,80	22,20	4,00 - 10,00
CRP in mg/l	64	39,10 \pm61,97	0,05	247,60	< 10,00

(HB = Hämoglobin; HK = Hämatokrit; CRP = C reaktives Protein; SA = Standardabweichung)

4.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Bei 58,38 % der Patienten lag der letzte Zahnarztbesuch eigenen Angaben nach weniger als 1 Jahr zurück, bei 21,88 % weniger als 2 Jahre. 1,56 % gaben an, seit mehr als 4 oder 5 Jahren nicht mehr in zahnärztlicher Behandlung gewesen zu sein. 7,81 % konnten diesbezüglich keine Angabe machen.

4.2.1 DMF-T

Fünf zahnlose Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Dabei ergab sich für den DMF-T aller Patienten ein Mittelwert von $20,34 \pm 7,06$. Für die bezahnten Patienten ergab sich ein mittlerer DMF-T von $19,69 \pm 6,98$ und für die Einzelkomponenten die Mittelwerte für D-T = $0,73 \pm 1,73$, M-T = $11,8 \pm 8,01$ und F-T = $7,17 \pm 5,97$ (Tab. 10).

Tabelle 10: DMF-T Index der Bezahnten

	Anzahl der Patienten	Mittelwert ± SA	Minimum	Maximum
DMF-T	59	19,69 ±6,98	3	28
D-T	59	0,73 ±1,73	0	11
M-T	59	11,80 ±8,01	0	26
F-T	59	7,17 ±5,97	0	23

(SA = Standardabweichung)

Betrachtet man MT1 - 3 hinsichtlich Rauchverhalten und BMI, ergibt sich kein signifikanter Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit. Das Alter hat jedoch mit einem p-Wert von **0,0008** einen signifikanten Einfluss auf die Verteilung von MT1 - 3 (Tab. 11).

Tabelle 11: Verteilung von Alter, BMI und Rauchen in Gruppen der MT

	Gruppe MT1	Gruppe MT2	Gruppe MT3	p-Wert	Test
Alter (MW ±SA)	64,57 ±9,74	73,05 ±5,82	72,9 ±6,95	0,0008	Chi- Quadrat
BMI (MW ±SA)	28,92 ±6,14	29,38 ±4,06	27,58 ±3,20	0,45	
Raucher	7	1	4	0,92	
Nichtraucher	16	20	16		

(MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung)

4.2.2 Parodontalstatus

Tabelle 12 stellt den parodontalen Gesundheitszustand der bezahnten Patienten dar. Der Schweregrad der Parodontitis beträgt im Median 3, es liegt also bei über der Hälfte der Probanden eine schwere Parodontitis vor.

Tabelle 12: Verteilung der Patienten bezüglich PAR

	Anzahl der Patienten
PAR1	23
PAR2	36
PAR3	5

Die Verteilung von PAR1 - 3 in den Gruppen MT1 - 3 ist mit einem p-Wert von **0,01** signifikant (Tab. 13). Dieses Ergebnis kann aber vernachlässigt werden, da MT3 (zahnlos) automatisch in Gruppe PAR3 fällt. Es fällt auf, dass in der Gruppe MT1 die höchste Anzahl an Patienten mit schwerer Parodontitis liegt (n = 16).

Tabelle 13: Verteilung von PAR1 - 3 in den Gruppen MT1 - 3

	MT1	MT2	MT3	p-Wert	Test
PAR1	7 (30,43 %)	9 (42,86 %)	7 (35,00 %)	0,01	Chi-Quadrat
PAR2	16 (69,57 %)	12 (57,14 %)	8 (40,00 %)		
PAR3	0	0	5 (25,00 %)		

Betrachtet man PAR1 - 3 hinsichtlich BMI, Alter und Rauchgewohnheit, zeigt sich kein signifikanter Einfluss dieser Parameter auf den Parodontitisschweregrad oder die Zahnlosigkeit (Tab. 14).

Tabelle 14: Verteilung von Alter, BMI und Rauchen in Gruppen der PAR

	Gruppe PAR1	Gruppe PAR2	Gruppe PAR3	p-Wert	Test
Alter (MW ±SA)	70,48 ±7,48	68,92 ±9,68	75,00 ±3,16	0,25	Chi- Quadrat
BMI (MW ±SA)	28,45 ±5,66	28,71 ±4,21	29,15 ±3,94	0,66	
Raucher	3	9	0	0,28	
Nichtraucher	20	27	5		

(MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung)

4.3 Ergebnisse der Laboruntersuchung

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

Der Median des H.E.-Scores für Inflammation liegt insgesamt bei 2. Der Wert zwei wurde 50-mal vergeben, Wert 1 erscheint 13-mal, der von 3 einmal (Tab. 15).

Bezogen auf die Gruppen PAR1 - 3 tritt Score 2 bei allen Gruppen am häufigsten auf, wobei Score 3 nur in Gruppe PAR2 vergeben wurde (Abb.11).

Der p-Wert zeigt mit 0,98 keinen Einfluss von PAR auf die Verteilung der H.E.-Scores (Tab. 15).

Tabelle 15: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen PAR

Score	PAR1	PAR2	PAR3	Total	p-Wert	Test
1	5 (21,74 %)	7 (19,44 %)	1 (20,00 %)	13 (20,31 %)	0,98	Chi- Quadrat
2	18 (78,26 %)	28 (77,78 %)	4 (80,00 %)	50 (78,13 %)		
3	0	1 (2,78 %)	0	1 (1,56 %)		
0	0	0	0	0		

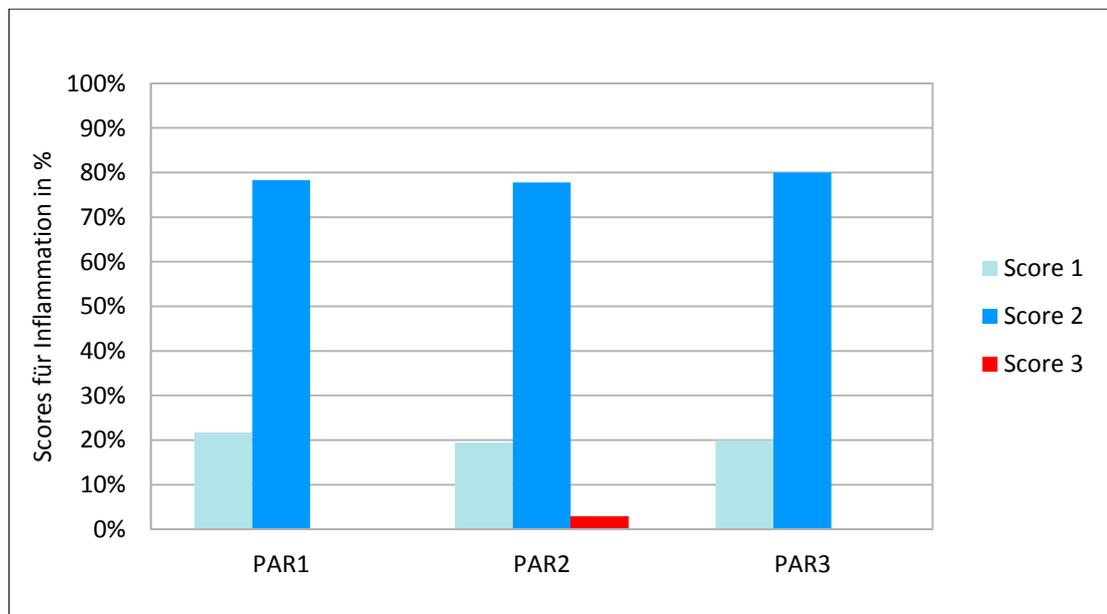


Abbildung 11: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen PAR in %

Betrachtet man die Gruppen MT1 - 3 hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Scores, zeigt sich die Verteilung auch hier nicht signifikant (Tab. 16). Dabei war Score 2 in allen 3 Gruppen (MT1 - 3) in einem gleichen Verhältnis und insgesamt am häufigsten festzustellen (Abb. 12).

Tabelle 16: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen MT

Score	MT1	MT2	MT3	Total	p-Wert	Test
1	5 (21,74 %)	5 (23,81 %)	3 (15 %)	13 (20,31 %)	0,76	Chi- Quadrat
2	18 (78,26 %)	15 (71,43 %)	17 (85 %)	50 (78,13 %)		
3	0 (0 %)	1 (4,76 %)	0 (0 %)	1 (1,56 %)		
0	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0		

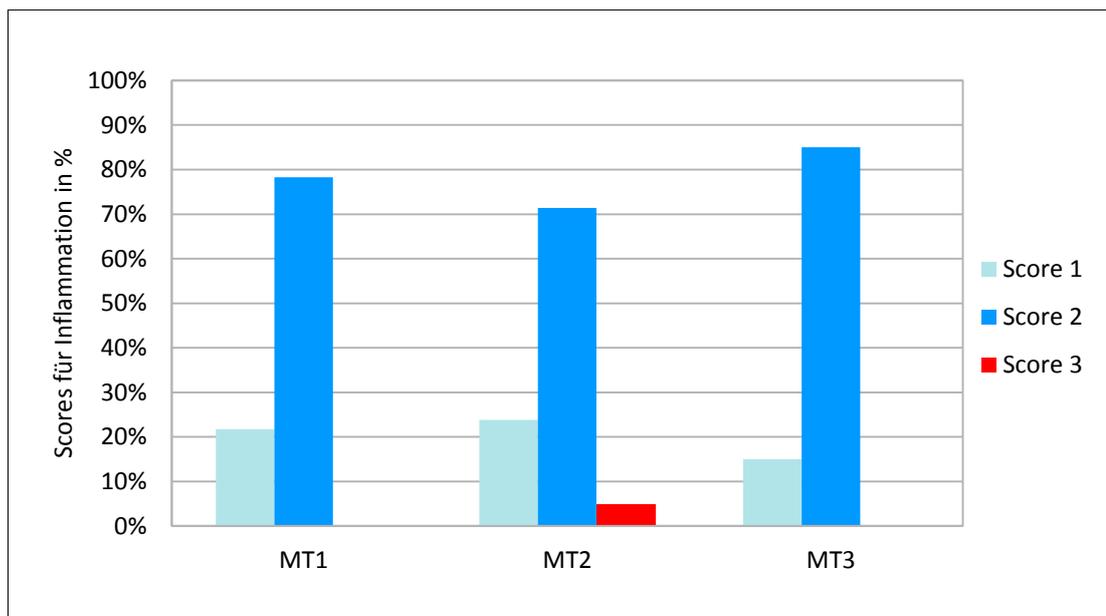


Abbildung 12: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen MT in %

4.3.1.2 Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung von CD68

Für die immunhistochemische Färbung von CD68 ergibt sich insgesamt ein Median von 1. Dabei wurde der Score 1 32-mal, der Score 2 29-mal und der Score 3 zweimal vergeben.

Score 3 wurde nur in Gruppe PAR2 vergeben. Gruppe PAR2 zeigt außerdem auch den höchsten Wert für Score 2. Die Verteilung der Scores ist mit einem p-Wert von 0,24 nicht signifikant (Tab. 17; Abb. 13).

Tabelle 17: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen PAR

Score	PAR1	PAR2	PAR3	Total	p-Wert	Test
1	14 (60,87 %)	15 (41,67 %)	3 (60,00 %)	32 (50 %)	0,24	Chi- Quadrat
2	8 (34,78 %)	19 (52,78 %)	2 (40,00 %)	29 (45,31 %)		
3	0	2 (5,56 %)	0	2 (3,13 %)		
0	1 (4,35 %)	0	0	1 (1,56 %)		

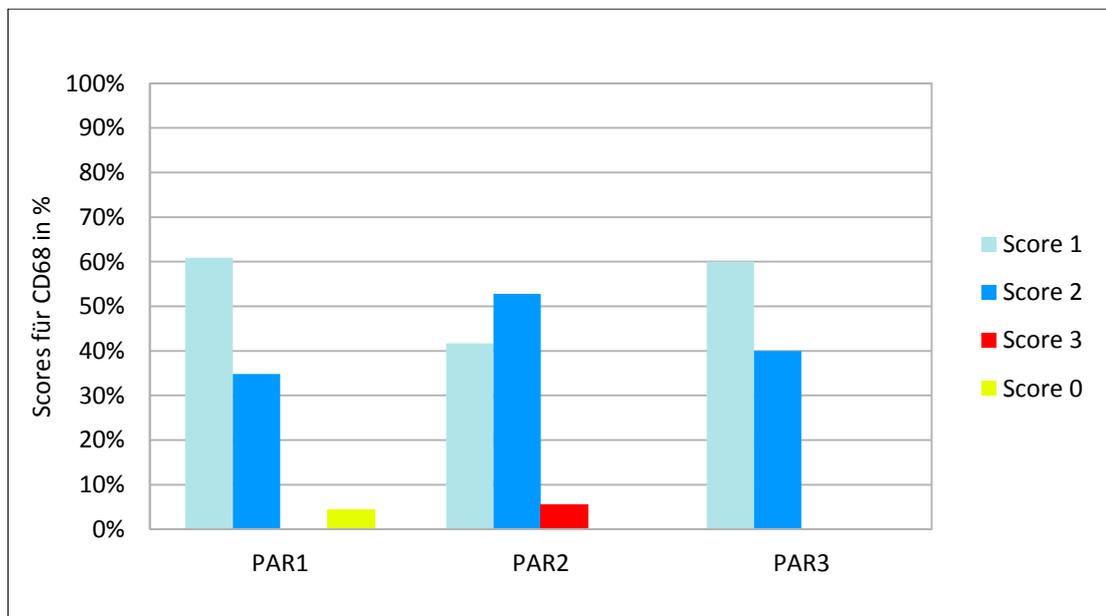


Abbildung 13: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen PAR in %

Die Auszählung der CD68-exprimierenden Zellen ergibt im Mittel einen Wert von $8,19 \pm 3,88$ Zellen. Gruppe PAR3 zeigt mit einem Mittelwert von $10,22 \pm 2,87$ Zellen den höchsten Wert an positiven Zellen. In Gruppe PAR2 beträgt der Mittelwert $8,09 \pm 3,83$, wovon sich Gruppe PAR1 mit $7,9 \pm 4,15$ kaum unterscheidet (Abb. 14). Betrachtet man den ermittelten p-Wert (0,19), zeigt sich kein signifikanter Einfluss des PAR-Grades auf die CD68-Werte.

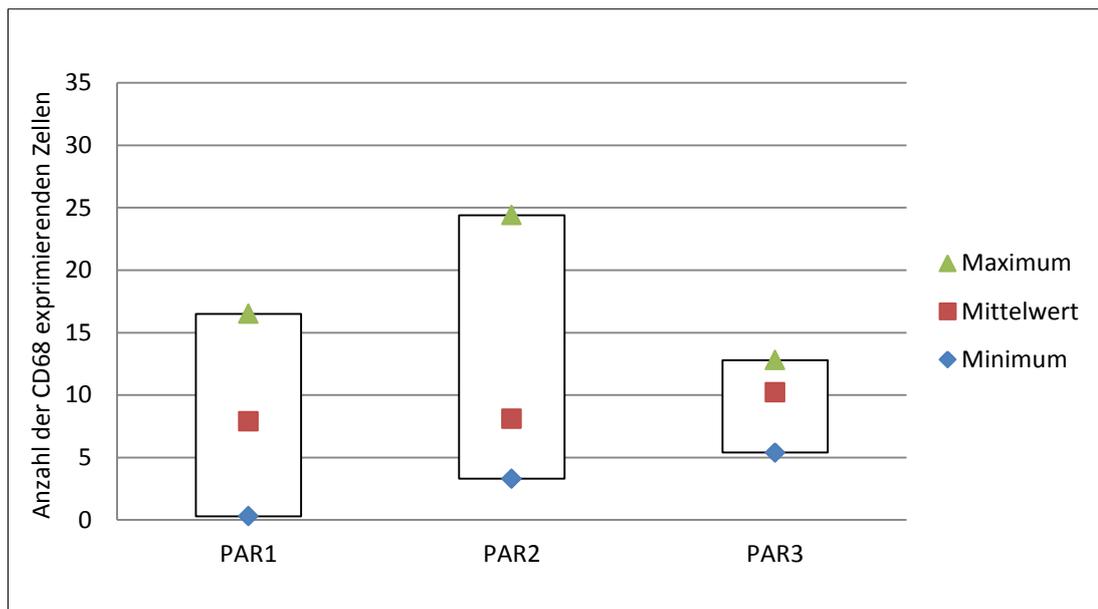


Abbildung 14: Zellauszählung für CD68 in den Gruppen PAR

Die folgende Tabelle und Abbildung stellen die Scores in den Gruppen MT1 - 3 dar (Tab. 18, Abb. 15). Score 3 wurde nur in Gruppe MT1 und MT2 vergeben. Die Verteilung ist nicht signifikant. Die Ausprägung von CD68 am Ventrikelmyokard ist nicht abhängig von der Anzahl der noch vorhandenen Zähne.

Tabelle 18: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen MT

Score	MT1	MT2	MT3	Total	p-Wert	Test
1	11 (47,83 %)	9 (42,86 %)	12 (60,00 %)	32 (50 %)	0,53	Chi- Quadrat
2	11 (47,83 %)	10 (47,62 %)	8 (40,00 %)	29 (45,31 %)		
3	1 (4,35 %)	1 (4,76 %)	0	2 (3,13 %)		
0	0	1 (4,76 %)	0	1 (1,56 %)		

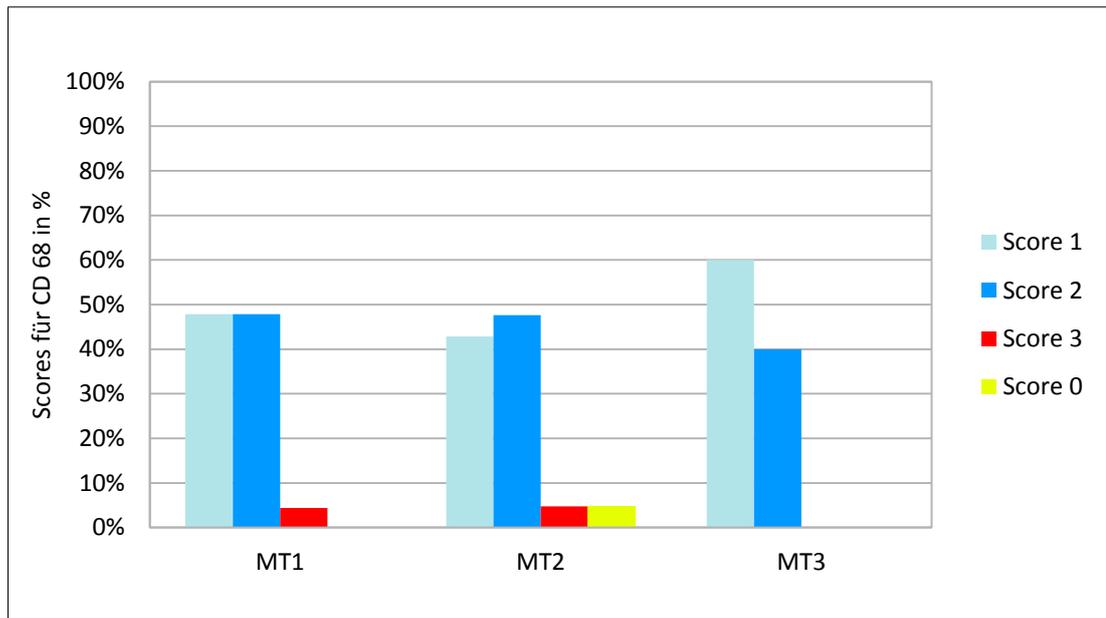


Abbildung 15: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen MT in %

Für die Auszählung der CD68-exprimierenden Zellen ergibt sich insgesamt ein Mittelwert von $8,19 \pm 3,88$. Betrachtet man den Mittelwert der verschiedenen MT-Gruppen, ergibt sich für Gruppe MT2 mit $8,62 \pm 5,21$ die höchste Zahl an positiven Zellen. Gruppe MT3 liegt mit einem Mittelwert von $8,47 \pm 3,53$ positiven Zellen sehr nah an diesem Ergebnis. Gruppe MT1 liegt mit im Mittel $7,56 \pm 2,63$ positiven Zellen wiederum auch nur knapp darunter (Abb. 16). Die Anzahl der fehlenden Zähne (MT1 - 3) hat keinen signifikanten Einfluss auf CD 68 ($p = 0,71$).

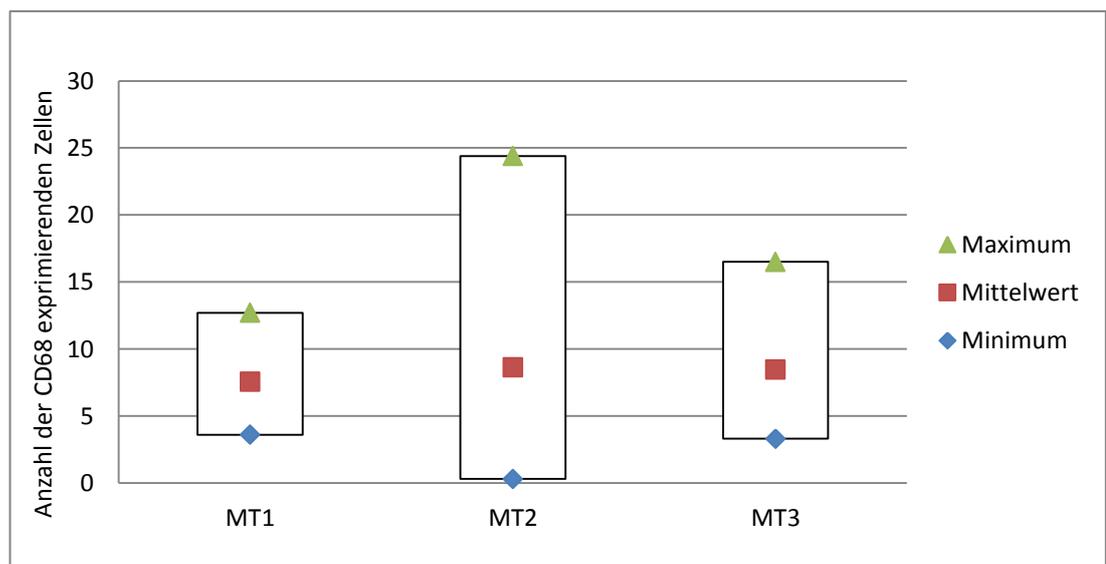


Abbildung 16: Zellauszählung CD68 in den Gruppen MT

4.3.1.3 Verteilung der immunhistochemischen Färbung von CD14

Die Färbung von CD14 zeigt im Median einen Score von 1. Dabei kommt dieser Wert 37-mal vor. Der Score 2 wurde 25-mal, der Score von 3 lediglich einmal vergeben (Abb. 17).

Score 3 wurde nur in der Gruppe PAR2 vergeben, in der außerdem auch der Score 2 am höchsten ist. In Gruppe PAR3 wurde kein Score von 3 vergeben, der Score 2 tritt nur einmal auf. Der p-Wert beträgt **0,004**, PAR hat damit einen signifikanten Einfluss auf die Verteilung der Scores (Tab. 19).

Tabelle 19: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen PAR

Score	PAR1	PAR2	PAR3	Total	p-Wert	Test
1	18 (78,26 %)	15 (41,67 %)	4 (80,00 %)	37 (57,81 %)	0,004	Chi- Quadrat
2	4 (17,39 %)	20 (55,56 %)	1 (20,00 %)	25 (39,06 %)		
3	0	1 (2,78 %)	0	1 (1,56 %)		
0	1 (4,35 %)	0	0	1 (1,56 %)		

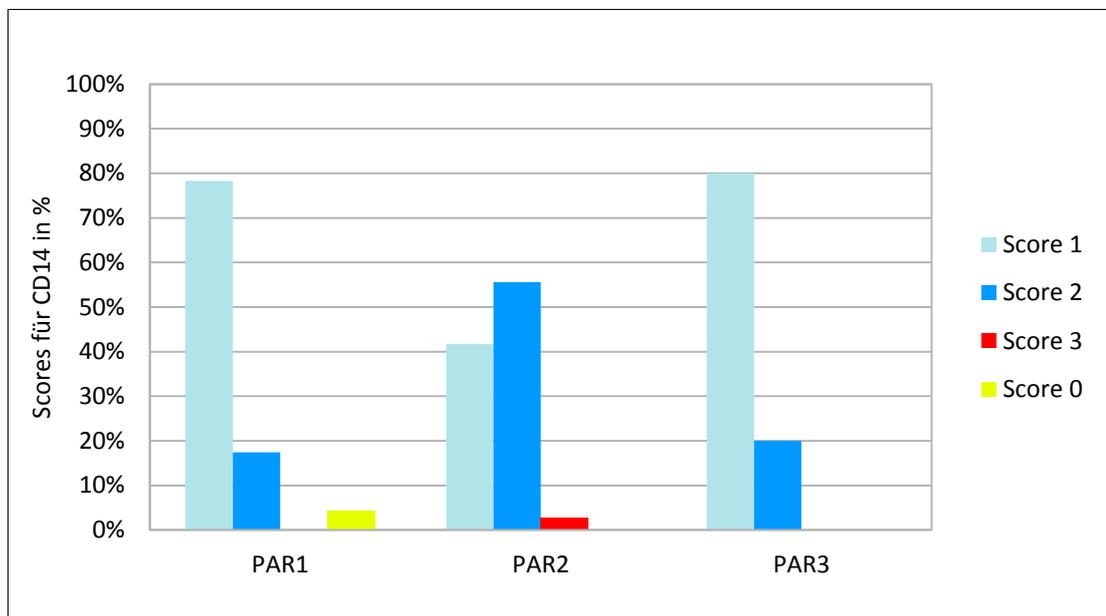


Abbildung 17: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen PAR in %

Der Mittelwert für CD14 ist in Gruppe PAR2 mit $7,32 \pm 5,31$ am höchsten, gefolgt von Gruppe PAR3 mit $7,02 \pm 1,52$. Mit $5,54 \pm 3,88$ zeigt Gruppe PAR1 die geringste Ausprägung von CD14 (Abb. 18).

4 Ergebnisse

Betrachtet man den p-Wert (0,08), zeigt sich zwar kein signifikanter Einfluss des PAR-Grades auf CD14, es ist aber ein Trend zu erkennen.

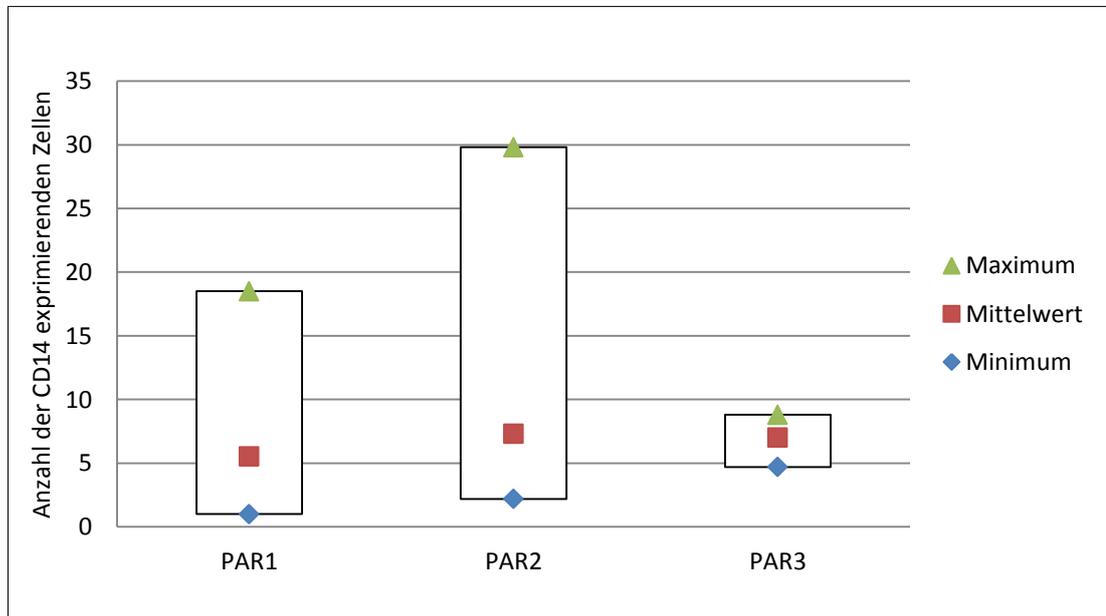


Abbildung 18: Zellauszählung für CD14 in den Gruppen PAR

Score 3 wurde nur einmal in Gruppe MT2 vergeben (Abb. 19). Die Verteilung zeigt kein signifikantes Ereignis, der p-Wert liegt bei 0,66 (Tab. 20).

Tabelle 20: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen MT

Score	MT1	MT2	MT3	Total	p-Wert	Test
1	12 (52,17 %)	12 (57,14 %)	13 (65,00 %)	37 (57,81 %)	0,66	Chi- Quadrat
2	11 (47,83 %)	7 (33,33 %)	7 (35,00 %)	25 (39,06 %)		
3	0	1 (4,76 %)	0	1 (1,56 %)		
0	0	1 (4,76 %)	0	1 (1,56 %)		

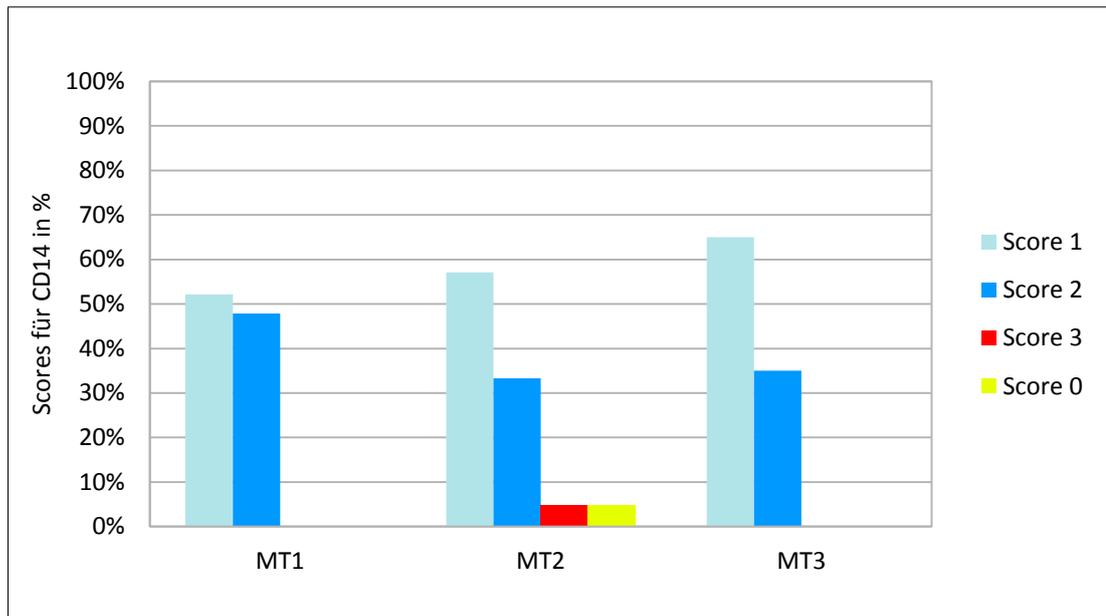


Abbildung 19: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen MT

Die Mittelwerte für die Zellauszählung von CD14 liegen bei allen drei Gruppen sehr eng aneinander (Abb. 20), wobei der höchste Wert mit $6,94 \pm 5,97$ in Gruppe MT2 zu finden ist. Gruppe MT1 liegt mit einem Wert von $6,70 \pm 4,16$ knapp darunter und auch Gruppe MT3 zeigt mit $6,32 \pm 3,8$ ein ähnliches Ergebnis. Die Verteilung von MT zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung von CD14.

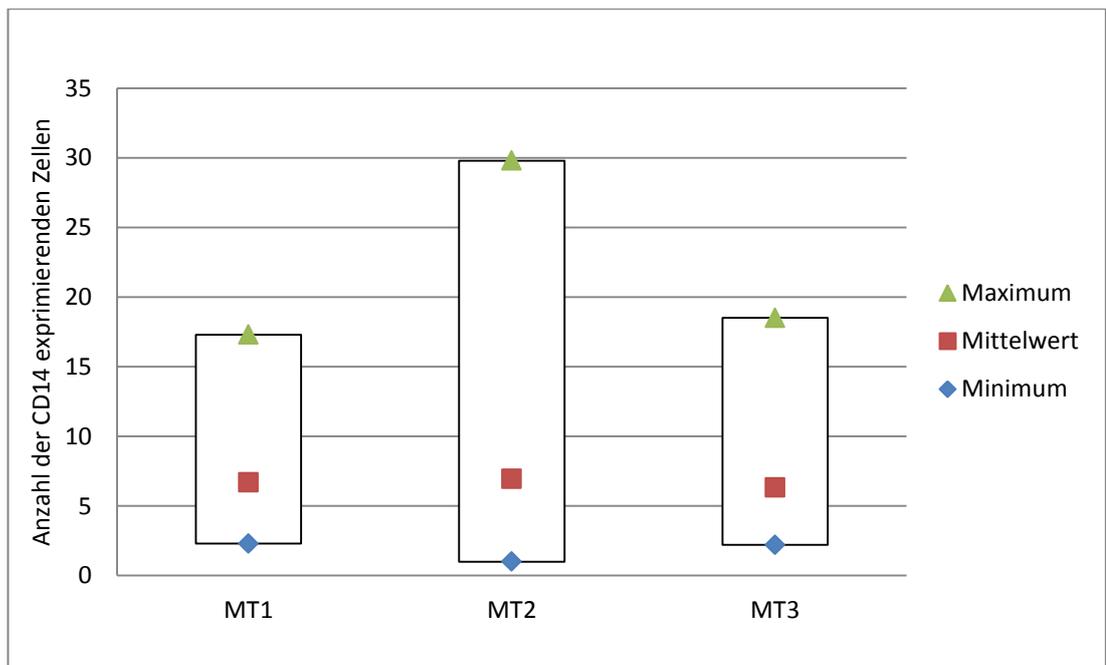


Abbildung 20: Zellauszählung für CD14 in den Gruppen MT

4.3.1.4 Verteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen von LBP (big42)

Bei der Untersuchung bezüglich LBP (big42) ergibt sich insgesamt ein Median von 2. Der Score 1 wurde 22-mal, der Score 2 37-mal, der Score 3 5-mal vergeben.

Score 3 wurde in Gruppe PAR2 4-mal vergeben, der Score 2 kommt in Gruppe PAR2 ebenfalls am häufigsten vor (Abb. 21). Die Untersuchung ergab mit einem p-Wert von **0,006** einen signifikanten Zusammenhang zwischen PAR-Grad und LBP-Scores. (Tab. 21).

Tabelle 21: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen PAR

Score	PAR1	PAR2	PAR3	Total	p-Wert	Test
1	11 (47,83 %)	7 (19,44 %)	4 (80,00 %)	22 (34,38 %)	0,006	Chi- Quadrat
2	11 (47,83 %)	25 (69,44 %)	1 (20,00 %)	37 (57,82 %)		
3	1 (4,35 %)	4 (11,11 %)	0	5 (7,81 %)		
0	0	0	0	0		

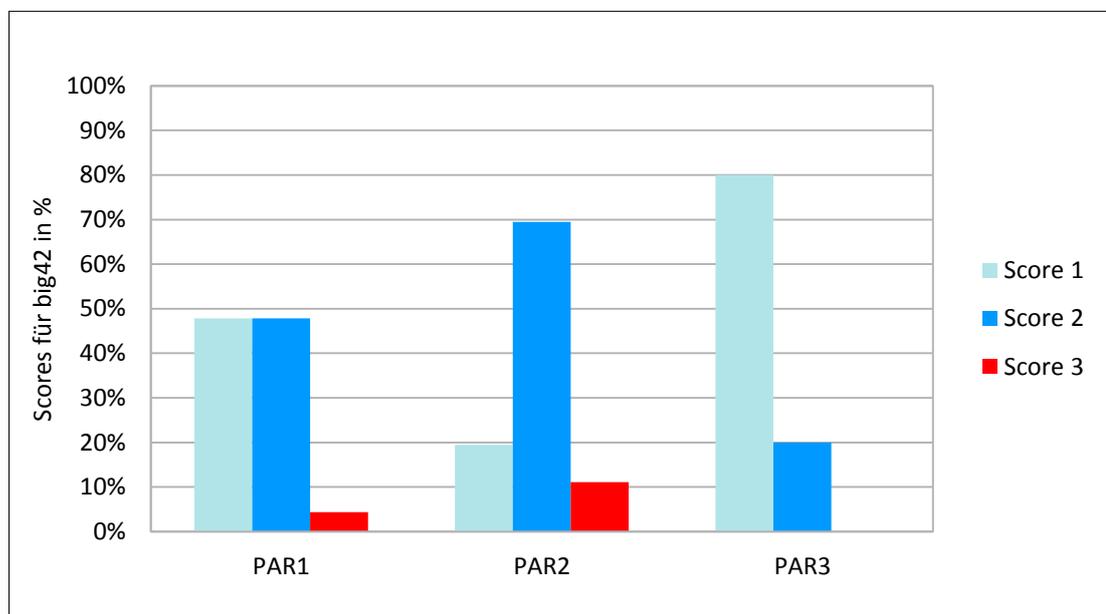


Abbildung 21: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen PAR

Für die Verteilung der Scores in den Gruppen MT1 - 3 zeigt sich, dass der Score 3 in der Gruppe MT3 nicht vergeben wurde (Abb. 22). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen MT1 - 3 und den LBP-Scores (Tab. 22).

Tabelle 22: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen MT

Score	MT1	MT2	MT3	Total	p-Wert	Test
1	7 (30,43 %)	7 (33,33 %)	8 (40,00 %)	22 (34,38 %)	0,53	Chi- Quadrat
2	14 (60,87 %)	11 (52,38 %)	12 (60,00 %)	37 (57,82 %)		
3	2 (8,70 %)	3 (14,29 %)	0	5 (7,81 %)		
0	0	0	0	0		

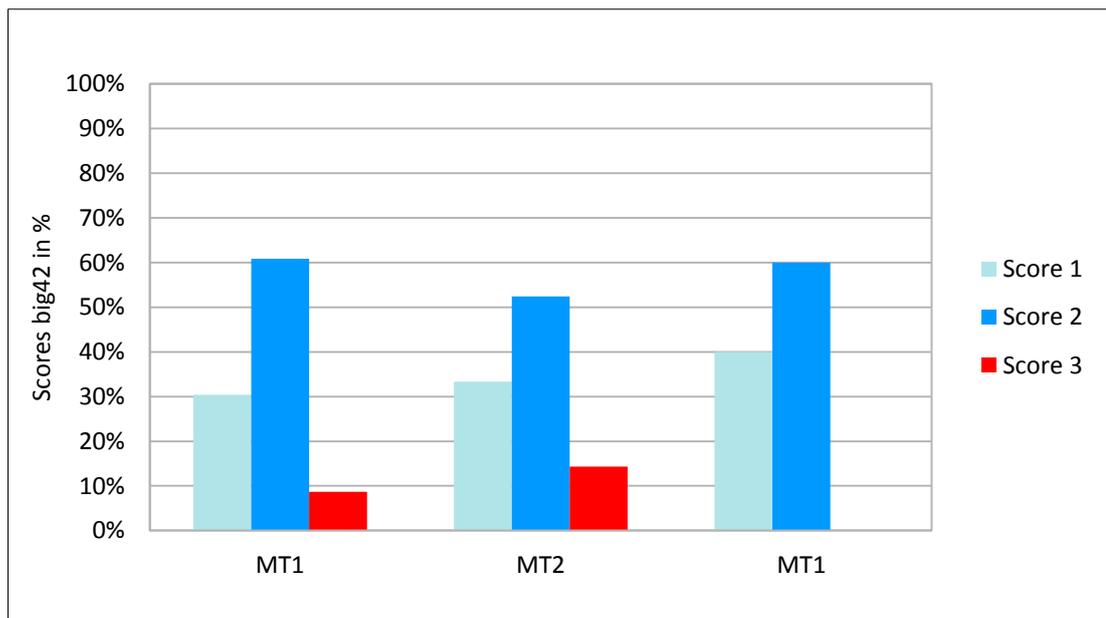


Abbildung 22: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen MT

4.4 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

- I. Das Patientenkollektiv bestand insgesamt aus 64 Patienten, darunter 43 Männer und 21 Frauen im Alter von 38 bis 85 Jahren (im Mittelwert 69,95 \pm 8,66 Jahre). Alle Patienten waren an operationsbedürftiger Herzinsuffizienz erkrankt.
- II. Bei der zahnärztlichen Untersuchung wiesen 36 der Probanden eine schwere Parodontitis (Gruppe PAR2) und 23 eine milde bis keine Parodontitis (PAR 1) auf. 5 zahnlose Patienten (Gruppe PAR3) konnten in die Studie mit eingeschlossen werden.
- III. Die histologische Untersuchung der Inflammation des Myokardventrikels mittels H.E.-Färbung wurde insgesamt mit einem medianen Score von 2 bewertet. Die immunhistochemische Untersuchung für LBP (big42) zeigte ebenfalls einen medianen Score von 2. Für CD68 und CD14 lag der Median bei 1. Die Zellauszählungen ergaben einen Mittelwert von 8,19 \pm 3,88 für CD68 und 6,66 \pm 4,67 für CD14.
- IV. Die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen zeigen keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich der Gruppen MT1 - 3 und der erhobenen Parameter (Scores/Zellauszählung). In Bezug auf PAR1 - 3 ist die Verteilung der Scores für CD14 (p-Wert: **0,004**) und LBP (big42) (p-Wert: **0,006**) signifikant. Bei der Zellauszählung der CD14-positiven Zellen hinsichtlich der Gruppen PAR1 - 3 kann ein Trend verzeichnet werden (p-Wert: 0,08).

5 Diskussion

Die vorliegende klinische Querschnittstudie untersucht eine mögliche Assoziation von Parodontitis sowie Anzahl der Restbezaehlung und inflammatorischer Veränderung am humanen Ventrikelmyokard. Die Inflammation wurde mit Hilfe von LBP (big42), CD14 und CD68 bewertet. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten 64 Patienten unterschiedlichen Alters, Geschlechts, Rauchverhaltens und Ernährungszustandes eingeschlossen werden. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war die Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes im Zeitraum der Untersuchung.

Die Pilotstudie von Jahn (2013) untersuchte bereits den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herzinsuffizienz. Dies erfolgte wie in der vorliegenden Studie über die histologische Bewertung der Inflammation am Herzgewebe durch H.E.-Färbung und immunhistochemische Aufbereitung von CD14, CD68 und LBP (big42). Der Unterschied zur vorliegenden Studie bestand darin, dass die Entzündungsgrade am Herzen in Bezug auf die gingivale und parodontale Erkrankung und nicht auf die Anzahl der Zähne gesetzt wurden. Zahnlose Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. In der Histologie und Immunhistochemie wurde in der Studie von Jahn (2013) außerdem Gewebe von Atrium, Ventrikel und Klappe untersucht, während in der vorliegenden Studie ausschließlich das Gewebe des Ventrikels berücksichtigt wurde.

Die Ergebnisse der Ausprägung von CD14, bezogen auf die parodontale Erkrankung von Jahn (2013), decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Es konnte sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Arbeit von Jahn (2013) eine Signifikanz in der Verteilung der Scores von CD14 hinsichtlich des Parodontitisschweregrads gefunden werden. Unterschiede zeigen sich in den Ergebnissen bezogen auf CD68. Diesbezüglich lag in der Dissertation von Jahn (2013) eine Signifikanz in der Verteilung vor, die in unserer Studie aber nicht wieder bestätigt werden konnte.

Das Durchschnittsalter der Patienten der vorliegenden Studie betrug im Mittel $69,95 \pm 8,66$ Jahre. Den größeren Anteil nahmen mit 67 % die Männer ein, deren Wahrscheinlichkeit höher ist, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (Kannel und Belanger 1991). Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Herzinsuffizienz werden Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, Alter (Kannel und Belanger 1991) sowie Übergewicht (Kenshaiah et al.

2002) beschrieben. Die meisten der genannten Risikofaktoren lassen sich auch bei den Patienten dieser Studie finden (Abb. 8, Kapitel 4.1).

Um den Ernährungszustand wiederzugeben, wurde der BMI verwendet, nach dem Patienten laut WHO ab einem Wert von über 25 als adipös einzustufen sind. Betrachtet man den BMI aller Patienten, fällt auf, dass dieser sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern im Mittel erhöht war. Insgesamt ergab sich ein mittlerer BMI von $28,65 \pm 4,7$ kg/cm². Der überwiegende Anteil der Patienten ist damit adipös und weist einen Risikofaktor für Herzinsuffizienz auf (Kenshaiah 2002). Die Verteilung des BMI bezüglich der beiden Geschlechter war nicht signifikant (Tab. 7, Kap. 4.1).

Von den insgesamt 64 Patienten gaben 12 an, aktuell zu rauchen, die restlichen waren Nichtraucher. Die Verteilung bezüglich Rauchern und Nichtrauchern war bei Männern und Frauen fast gleich und ebenfalls nicht signifikant (Tab. 8, Kap. 4.1).

Hinsichtlich der Allgemeinerkrankungen fiel auf, dass Hypertonie (59,38 %), Diabetes mellitus (20,31 %) und Hyperproteinämie (15,63 %) am häufigsten vorlagen. Die gemeinsamen Risikofaktoren konnten nicht über multivariante Analysen herausgerechnet werden, was einen Schwachpunkt der vorliegenden Studie darstellt.

Die deskriptiven Werte bestimmter Blutparameter lagen bis auf die Werte des CRP immer im Normbereich (Tab. 9, Kap.4.1). CRP war mit einem Mittelwert von 39,1 mg/l erhöht (Normwert > 10 mg/l). Als einzige entzündliche Erkrankungen, die mit erhöhtem CRP verbunden sind, seien hier Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises genannt, die bei 5 Patienten vorlagen. Gastrointestinale oder urogenitale sowie entzündliche Atemwegserkrankungen lagen nicht vor, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der allgemein erhöhte CRP-Wert der Herzinsuffizienz und möglicherweise zu Anteilen auch einer vorliegenden Parodontitis geschuldet ist. Diesbezüglich konnten zwei Studien von D'Aiuto et al. (2004a; 2004b) eine Assoziation von Parodontitis und erhöhten Werten an CRP belegen. Erhöhte Spiegel an CRP sind wiederum eng mit einem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen verknüpft (Pearson et al. 2003).

Um den zahnärztlichen Befund zu dokumentieren, wurde der DMF-T-Index herangezogen. Dieser betrug bei den Bezahnten im Mittel $19,69 \pm 6,98$. Betrachtet man die einzelnen Werte für kariöse, fehlende oder konservierend oder prothetisch versorgte Zähne fällt auf, dass der mittlere D-T-Wert bei $0,73 \pm 1,73$ lag, es demnach kaum kariöse Zähne unter den Patienten gab. Dies spricht für eine regelmäßige

zahnärztliche Kontrolle. Der F-T-Wert lag durchschnittlich bei $7,17 \pm 5,97$, der M-T-Wert bei $11,80 \pm 8,01$ (Tab. 10, Kap. 4.2.1). Der hohe DMF-T-Wert insgesamt ist also überwiegend durch die Anzahl fehlender Zähne zustande gekommen. Vergleicht man die Werte mit dem DMF-T-Wert der 4. Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) der im Mittel bei 14,5 (Erwachsene: 35 - 44 Jahre) und 22,1 (Senioren: 65 - 74 Jahre) lag, ist der DMF-T-Wert gegenüber den Erwachsenen deutlich erhöht und ähnelt dem der Senioren (Micheelis und Schiffner 2006). Auch zeigen sich ähnliche Werte für kariöse Zähne. Der D-T-Wert der DMS-IV-Studie liegt bei den Senioren beispielsweise im Mittel bei 0,3. Betrachtet man den M-T-Wert ist dieser mit 14,1, genauso wie der F-T-Wert mit 7,7, etwas höher (Micheelis und Schiffner 2006).

Um den parodontalen Gesundheitszustand zu ermitteln, wurde ein Parodontalstatus mit Sondierungstiefen und Attachmentverlust erhoben. Der Schweregrad der Parodontitis wurde basierend auf Studienergebnissen von Page und Eke (2007) ermittelt. Über die Hälfte der Patienten ($n = 36$) wies dabei eine schwere Parodontitis auf. Eine weitere Unterteilung wurde anhand der noch vorhandenen Zähne und des M-T-Wertes vorgenommen. Hierbei lag eine relativ gleichmäßige Verteilung vor, wobei die meisten Patienten eine Restbeziehung von 28 bis 21 Zähnen hatten. Vollbezahnt (M-T-Wert = 0) war lediglich ein Patient. Betrachtet man den Schweregrad der Parodontitis in den Gruppen MT1 - 3 so fällt auf, dass bei 69,57 % der Gruppe MT1 eine schwere Parodontitis festgestellt wurde. Die Verteilung ist aufgrund eines p-Wertes von 0,01 signifikant. Dies kann durch das Vorkommen von Zahnlosen (PAR3) ausschließlich in der Gruppe MT3 begründet und damit vernachlässigt werden. Schließt man Gruppe MT3 bei der Berechnung des p-Wertes aus, ergibt sich keine Signifikanz in der Verteilung. Betrachtet man die Verteilung des Alters in den Gruppen MT1 - 3 ist eine geringere Restbeziehung mit höherem Alter verknüpft, was plausibel erscheint.

Die Gruppen PAR1 - 3 und MT1 - 3 wurden schließlich auch hinsichtlich der verschiedenen Parameter der histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung des Ventrikelgewebes untersucht. Es konnte nicht bewiesen werden, dass die Ausprägung der Entzündung am Myokard von der Anzahl der fehlenden Zähne abhängt. Die Verteilung der Scores bezüglich CD14 und LBP (big42) zeigt in den Gruppen PAR1 - 3 die Tendenz dahingehend, dass ein erhöhter Schweregrad der Parodontitis mit erhöhter Ausprägung dieser Entzündungsmarker am Herzen verbunden ist. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse darauf ziehen, dass

parodontopathogene Erreger und ihre Lipopolysaccharide am Myokard wechselwirken und die Kardiomyozyten schädigen können. LBP und CD14 sind die zwei zentralen wirtseigenen Bindungsproteine für LPS (Schumann und Latz 1999) und stellen damit wichtige Parameter zur Detektion der LPS-induzierten immunologischen Veränderung am Myokard dar. Studien, die diesen Mechanismus in Tierversuchen untersuchten, konnten belegen, dass CD14 eine wichtige Rolle in der LPS-induzierten proinflammatorischen Immunantwort im Kardiomyozyten spielt (Knuefermann et al. 2002) und die kardiodepressiven Effekte von LPS abhängig von CD14 sind (Comstock et al. 1998). Im Gegensatz dazu konnte von Cowan et al. (2002) belegt werden, dass Kardiomyozyten-Signal-Transduktionswege auch unabhängig von CD14 durch bakterielle Toxine aktiviert werden können.

Betrachtet man diesbezüglich die vorliegende Studie, können diese Ergebnisse also bestätigt werden, da ein erhöhter Schweregrad der Parodontitis sowohl mit einer erhöhten Ausprägung von CD14 also auch LBP (big42) verknüpft ist.

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit der Studie von Jahn (2013) werden die dort beschriebenen Ergebnisse auch weiter bestätigt. Dort fiel ebenfalls auf, dass an Herzinsuffizienz erkrankte Patienten zum größten Teil eine schwere Parodontitis aufweisen. Weiter wurde bezüglich der Verteilung der Scores von CD14 in den Gruppen PAR1 und PAR2 ein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Der Zustand der Entzündung am Ventrikel konnte jedoch auch nicht über den Inflammationsscore mit den parodontalen Zuständen in Zusammenhang gebracht werden. Weiter wurde von Jahn (2013) ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Scores von CD68 und den Gruppen PAR1 und PAR2 gefunden, der in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. CD68 wird auf Oberflächen von Monozyten und Makrophagen exprimiert und ist ein Marker für chronische Entzündungen. Devaux et al. zeigten 1997, dass CD68 in humanem Myokard bei verschiedenen chronischen und unspezifisch entzündlichen Herzerkrankungen nachweisbar ist. Dabei ist das Vorkommen von CD14 eng mit dem Vorkommen von CD68 verknüpft, da CD14 auch vorwiegend auf Makrophagen exprimiert wird. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie wiederum nicht belegt werden.

Es existieren bereits einige Studien, die den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontitis beleuchten (Mattila et al. 1989 und 1993; DeStefano et al. 1993; Beck et al. 1999 und 2001; Buhlin et al. 2003; Jahn 2013). Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen der

Literatur, ergeben sich Parallelen. In In-vitro-Studien von Lee et. al (2005; 2006a; 2006b) wurde bereits die Auswirkung der LPS von parodontopathogenen Erregern auf den Herzmuskel untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass LPS in der Lage sind, Hypertrophie und Apoptose von Kardiomyozyten hervorzurufen. Eine andere Studie von Wang und Ohura (2002) konnte zeigen, dass LPS von parodontopathogenen Bakterien, wie *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), über LBP an CD14 und den Toll-Like-Rezeptor (TLR4) von gingivalen Fibroblasten binden kann. Über diesen Vorgang können nachfolgend sekundäre Signalwege induziert und auch parodontale Makrophagen aktiviert werden (Zhou et al. 2005).

Dietrich et al. analysierten 2008 bereits den Zusammenhang zwischen Parodontitis und koronarer Herzerkrankung. Sie fanden heraus, dass die Parodontitis über die Bakteriämie sowohl einen direkten als auch über systemische Inflammation einen indirekten Einfluss auf das Krankheitsgeschehen einer koronaren Herzerkrankung nehmen kann. Beeinflusst werden diese Mechanismen im Weiteren durch genetische und wirtseigene Faktoren. Diese Ergebnisse finden sich auch in der vorliegenden Studie, da über die Hälfte der herzinsuffizienten Patienten eine schwere Parodontitis aufweist. Eine weitere Studie von Wu et al. (2008) zeigte, dass *P.g.* in der Lage ist, Hypertrophie und Apoptose in Kardiomyozyten auszulösen. Diese Annahme bestand auch in der vorliegenden Studie, weshalb das Ventrikelmyokard hier untersucht und in Bezug zur parodontalen Erkrankung gesetzt wurde.

Eine prospektive Studie von Holmlund et al. (2010) untersuchte wiederum die Anzahl der noch vorhandenen Zähne, den Ausprägungsgrad der Parodontitis, die Anzahl der erhöhten Sondierungstiefen und Blutung auf Sondierung (BOP) in Zusammenhang mit der Todesursache der Patienten. Die Untersuchungen ergaben eine um den Faktor 7 erhöhte Mortalität durch koronare Herzerkrankung bei den Patienten, die eine Restbezahnung von weniger als 10 Zähnen aufwiesen verglichen mit den Patienten, die mehr als 25 Zähne besaßen. Damit zeigten sie einen Zusammenhang zwischen oraler Gesundheit und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Anzahl der Restbezahnung stellt dabei einen sicheren Indikator für die orale Gesundheit dar (Holmlund et al. 2010). Diese Ergebnisse decken sich nicht mit denen der vorliegenden Studie, da die Entzündung am Myokard bezogen auf die Restbezahnung keine signifikanten Ergebnisse zeigte. Weitere Studien zeigten, dass erhöhte Konzentrationen an Endotoxinen (Niebauer et al. 1999) und Zytokinen (Niebauer 2000) eine Rolle in der Pathogenese der

Herzinsuffizienz spielen. Dabei korreliert die Inzidenz und die Intensität der Bakteriämie direkt mit dem Schweregrad der Parodontitis (Kinane et al. 2005; Forner et al. 2006).

Die vorliegende klinisch experimentelle Studie zeichnet sich durch die Einmaligkeit ihrer Fragestellung aus. Bisher haben sich nur wenige Studien mit dieser Thematik auseinandergesetzt (Krennmair et al. 2007; Lassnig et al. 2004). Eine weitere Stärke stellt die im Gegensatz zur Vorläuferstudie von Jahn 2013 aufgestockte Patientenzahl dar. So konnte der Patientenstamm von 30 auf 64 Patienten erhöht werden. Außerdem kann als positiv vermerkt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Jahn (2013) annähernd widerspiegeln. So konnte hier ebenfalls eine Signifikanz der Verteilung der Scores für CD14 herausgefunden werden. Dies gibt Anlass in weiteren Studien noch genauer auf den Parameter CD14 einzugehen.

Eine Schwierigkeit stellen die gemeinsamen Risikofaktoren der Parodontitis und der Herzinsuffizienz dar, wie beispielsweise Diabetes oder Tabakkonsum. Diese können nicht über statistische Verfahren herausgerechnet werden.

Betrachtet man die Methodik der Einteilung der Patienten in die Gruppen PAR1 - 3, stellt die Ermittlung der Sondierungstiefen eine mögliche Fehlerquelle dar. Hier hat die Kraft, die vom Untersuchenden auf die Parodontalsonde ausgeübt wird, entscheidende Auswirkung auf die gemessene Tiefe und damit die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Mombelli und Graf 1986; Van der Helden 1980; Grossi et al. 1996). Weitere Fehlerquellen, die die Sondierungstiefen verfälschen können sind erhöhte Inflammation der parodontalen Weichgewebe (Listgarten 1980) oder subgingivaler Zahnstein (Clerehugh et al. 1996), die aber aufgrund der Erfahrung der Untersucher vernachlässigt werden können.

Das Myokardgewebe des Ventrikels wurde entsprechend aufbereitet und im histologischen Schnittbild am Mikroskop untersucht. Dabei wurde die Inflammation in H.E.-Färbung beurteilt und in Scores von 0 - 3 eingeteilt. Durch immunhistochemische Färbung wurde die Ausprägung von LBP (big42), ein Äquivalent zum Lipopolysaccharid bindenden Protein, untersucht. Weiter wurde das Monozyten-Oberflächenantigen CD14, das als Rezeptor für den LBP/LPS-Komplex dient und CD68, das ebenfalls auf Monozyten exprimiert wird und auch als Entzündungsmarker fungiert, dargestellt. Bei der immunhistochemischen Untersuchung der Schnitte wurde ebenfalls die Einteilung in die Scores 0 - 3 vorgenommen, bei der Färbung CD14 und CD68 wurde außerdem eine Auszählung

der positiv angefärbten Zellen gemacht. Stellt man die Auswertung der Immunhistochemie in Form eines Scores dem der Auszählung gegenüber, so ist beim reinen Auszählen nachteilig, dass nur die Anzahl der positiven Zellen, nicht aber die Ausprägungsintensität des Signals pro Zelle berücksichtigt wird. Auch wird dabei vernachlässigt, wie viele Zellen insgesamt im Schnittbild vorhanden sind und wie die Relation von positiven zu negativen Zellen innerhalb des Schnittbildes aussieht. Gegenüber dem Score von 0 - 3 erlaubt die Auszählung aber eine genauere Abstufung der Ausprägung zwischen den Schnittbildern, weshalb sie in dieser Studie ebenfalls angewendet wurde. Eine Überlegung für weitere Studien wäre, die positiv ausgezählten Zellen in Bezug auf die Gesamtzahl an Zellen innerhalb des Schnittbildes zu setzen.

5.1 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass ein Großteil der herzinsuffizienten Patienten eine schwere Parodontitis aufweist. Über den reinen Inflammationsscore konnten keine Aussagen bezüglich der Auswirkung der parodontalen Situation auf das Myokardgewebe gemacht werden, genauso wenig wie über das Makrophagen Oberflächenantigen CD68.

Bezüglich der Marker für Lipopolysaccharide LBP (big42) und dem LPS/LBP-Oberflächenrezeptor CD14 konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Parodontitis und entzündlicher Veränderung am Ventrikel besteht. Die Hypothese, dass mit steigender Anzahl fehlender Zähne die Entzündung am Herzen umso stärker ausfällt, konnte nicht bestätigt werden.

Die Studie erlaubt keine endgültige Aussage bezüglich eines Kausalzusammenhangs zwischen Parodontitis und Herzinsuffizienz, lässt aber die Tendenz eines Zusammenhangs erkennen. Weitere Studien auf diesem Feld sollten mit einer höheren Probandenzahl arbeiten. Da sowohl in der Studie von Jahn 2013 als auch in der vorliegenden Studie eine Signifikanz in der Verteilung der Scores für CD14 auffiel, sollten sowohl diesbezüglich, als auch bezüglich TLR4 weitere Untersuchungen angestellt werden.

Die gemeinsamen Risikofaktoren für Herzinsuffizienz und Parodontitis konnten nicht über multivariante Analysen herausgerechnet werden. Um diesen Schwachpunkt zu minimieren, sollten eventuell die Einschlusskriterien überarbeitet und nur Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die keinen der gemeinsamen Risikofaktoren aufzeigen.

Auffällig ist die hohe Anzahl der Probanden mit schwerer Parodontitis innerhalb der hier aufgenommenen Gruppe. Dies zeigt, wie wichtig die Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Zahnärzten ist und dass sie in der Zukunft noch weiter gestärkt werden sollte. Dabei bleibt die Konsequenz des Einflusses der Parodontitis auf den operativen Verlauf im Weiteren zu klären.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen Parodontitisschweregrad sowie fehlenden Zähnen und der Expression von verschiedenen Entzündungsmarkern wie CD68, CD14 und LBP (big42) am Ventrikelmyokard besteht.

Die Studie schloss 64 Patienten (w = 21, m = 43) im Alter von 70 ± 9 Jahren ein, bei denen aufgrund einer Aortenklappenstenose die Indikation zum Aortenklappenersatz, in manchen Fällen begleitet von einem aortokoronaren Bypass, vorlag. Einen Tag vor der OP wurden die Patienten zahnärztlich untersucht. Zuvor wurden sie über die Studie aufgeklärt, nach Einverständniserklärung anamnestisch befragt und 1 Stunde vor Untersuchung antibiotisch abgeschirmt. Die zahnärztliche Untersuchung gliederte sich in die Bestimmung des DMF-T-Indexes und Aufnahme eines Parodontalstatus, der anhand der Erhebung der Sondierungstiefen und Bestimmung des Attachmentlevels Auskunft über den parodontalen Gesundheitszustand geben sollte. Die Patienten wurden je nach Schweregrad der Parodontitis in die Gruppen PAR1 bis 3 (PAR1: keine/milde/moderate Parodontitis; PAR2: schwere Parodontitis; PAR3: zahnlose Patienten) eingeteilt. Eine weitere Einteilung in die Gruppen MT1 - 3 orientierte sich an der Restbezahnung und am M-T-Wert (MT1: M-T = 0-7; MT2: M-T = 8-18; MT3: M-T = 19-28).

In der OP wurde im Zuge des Klappenersatzes routinemäßig Ventrikelgewebe entnommen. Dieses wurde histologisch in H.E.-Färbung und immunhistochemisch nach LBP (big42), CD68 und CD14 aufbereitet und untersucht. Dabei wurden die Präparate in jeder Färbemethode in die Scores 0 - 3 eingeteilt. Im Zuge der immunhistochemischen Untersuchungen bezüglich CD68 und CD14 wurde außerdem eine Auszählung aller positiv angefärbten Zellen pro Sichtfeld am Mikroskop vorgenommen. Die Scores und Auszählungen wurden zu den Gruppen der PAR und MT in Bezug gesetzt und mittels Chi-Quadrat-Test sowie H-Test nach Kruskal-Wallis statistisch untersucht. Das Signifikanzniveau wurde $\leq 0,05$ definiert.

Die Studie konnte 64 Patienten einschließen, von denen 36 eine schwere Parodontitis aufwiesen und 5 zahnlos waren. Rauchverhalten und BMI waren zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verteilt.

Die Auswertung der histologischen und immunhistochemischen Scores bezüglich MT1 - 3 lag in keinem der Fälle unterhalb des Signifikanzniveaus. Es konnte damit nicht bestätigt werden, dass der Entzündungsgrad am Herzen von der Anzahl der

fehlenden Zähne abhängt. Bei der Verteilung bezüglich PAR1 - 3 fiel hingegen eine Signifikanz bezüglich CD14 und LBP (big42) auf. Bei parodontal Erkrankten lassen sich CD14 und LBP (big42) am Ventrikelgewebe statistisch häufiger nachweisen. Dies ließ Rückschlüsse darauf ziehen, dass eine vorliegende Parodontitis direkt mit der Entzündung am Herzen und der Entstehung einer Herzinsuffizienz verknüpft sein kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass niedrigere Schweregrade der Parodontitis mit niedrigeren Scores der untersuchten Parameter am Ventrikel verbunden sind. Dabei schien nur der Schweregrad der Parodontitis für höhere Scores verantwortlich zu sein, nicht die Anzahl der fehlenden Zähne. Diese Ergebnisse untermauern die Bedeutsamkeit der Zusammenarbeit von Kardiologen und Zahnärzten im Zuge der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, vor allem der Herzinsuffizienz.

6.1 Abstract

The aim of this study was to detect coherence between the severity of both periodontal disease as well as the amount of missing teeth and the expression of different markers of inflammation, such as CD68, CD14 and LBP (big2) in human myocardial tissue.

The study included 64 patients (f = 21, m = 43) at the age of 70 ± 9 years, who suffered from valvular aortic stenosis, which gave the indication for aortic valve replacement, in some cases also for aortocoronary bypass. All patients underwent a dental examination, one day before surgery. Beforehand they were informed about the study and after written informed consent, their anamnestic history was recorded. One hour before the dental examination an endocarditis prophylaxis was given. The dental examination included DMF-T index and periodontal status, which should represent the periodontal health status by determining periodontal probing depth and clinical attachment loss. According to the severity of periodontitis all patients were divided into the groups PAR1 to 3 (PAR1: no/mild/moderate periodontitis; PAR2: severe periodontitis; PAR3: edentulous patients). Another classification was made due to the number of teeth missing and the M-T index (MT1: M-T = 0-7; MT2: M-T = 8-18; MT3: M-T = 19-28).

During aortic valve replacement myocardial biopsy was taken. It was prepared for histology (H.E. staining) and immunohistochemistry analysis (LBP (big2), CD68, CD14). All samples were evaluated by a score from 0 - 3. According to immunohistochemistry of CD68 and CD14, all positive stained cells per field of vision on the microscope were counted.

The scoring and enumeration of cells were related to the groups of PAR and MT and underwent statistical examination by Chi-Quadrat test and H-Test (Kruskal Wallis). The level of significance was defined $\leq 0,05$.

The study could include 43 male and 21 female patients. 36 suffered from severe periodontitis and 5 were edentulous. Smoking and BMI were not significantly distributed. The evaluation of histologic and immunohistochemical scores regarding MT1 - 3 was in no case below the level of significance, which shows that the grade of myocardial inflammation is not associated with the number of missing teeth. According to PAR1 - 3 the results for CD14 and LBP (big42) showed significance. CD14 and LBP (big42) can be detected more often in the myocardial tissue on patients who suffer from periodontitis.

This fact leads to the conclusion that the presence of periodontitis is directly correlated to an inflammation of myocardial tissue and may be connected to the genesis of cardiac insufficiency. The results of the present study show, that lower grades of periodontitis are coherent to lower scores of the analyzed parameters in myocardial tissue. However, only the severity of periodontitis had an influence on higher scores, not the number of missing teeth. These results confirm the importance of cooperation of cardiologists and dentists regarding the prevention of cardiovascular diseases, especially heart insufficiency.

7 Anhang

7.1 Vordrucke

7.1.1 Ethikvotum



GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

DER VORSITZENDE DER ETHIK-KOMMISSION

ETHIK-KOMMISSION DER MED. FAKULTÄT, ROBERT-KOCH-STR. 40, 37075 GÖTTINGEN

Herrn Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg
Abt. Zahnerhaltung, Präventive Zahnheilkunde
und Parodontologie

Robert-Koch-Straße 40
D-37075 Göttingen
Telefon: Referent/in +49(0)551 39-86 44
Sekretariat +49(0)551 39-66 29
Telefax: +49(0)551 39-95 36
Internet: www.mi.med.uni-goettingen.de/ethik
E-Mail: ethik@med.uni-goettingen.de
Datum: 5.08.2009 br-mg

Korrektur: www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

Antragsnummer: 6/2/09 (bitte stets angeben)

Studientitel: Klinisch-Experimentelle Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und verschiedenen Herzerkrankungen – Eine Fall-Kontroll-Studie und vergleichende Studie hinsichtlich der Besiedelung der Mundhöhle und des Endo- und Myokardgewebes mit parodontopathogener Bakterien

Antragsteller: Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg, Dr. med. dent. Dirk Ziebolz, Abt. Zahnerhaltung, Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie,
Prof. Dr. Dipl.-Phys. Friedrich Schöndube, Dr. med. Nils Teucher, Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie,
Doktoranden/in: Julia Schmidt, Christoph Rost, Stefan Krebs

Zur Begutachtung lagen vor:
Prüfplan
Patienten-/Probandeninformation u. -einverständniserklärung
Anamnesebogen

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg,

Nach Ergänzung der vorliegenden Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

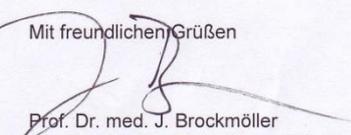
Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfarzten verbleibt.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallsereignisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. J. Brockmüller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

7.1.2 Einverständniserklärung zur Teilnahme

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

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, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäß-Chirurgie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Telefon: 0551/396001

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 hiemit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort und Datum

Unterschrift des Teilnehmers

Ort und Datum

Unterschrift des Prüfarztes

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentliches Rechts Vorstand Prof. Dr. Cornelius Frömmerl (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
Pris. Doz. Dr. Günther Bergmann (Krankenversorgung) Dipl.-Kfzr. (FH) Barbara Schulte (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 00) Kto: 448

7.1.3 Einverständniserklärung zur Verwendung Blut und Gewebe

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : **UMG**
 GÖTTINGEN

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, Zentrum Chirurgie der Universitätsmedizin; Abteilung der Thorax-, Herz- und Gefäß-Chirurgie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Telefon: 0551/396001

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,

.....
 Unterschrift der Patientin Unterschrift des Arztes
 (Name in Blockbuchstaben) (Name in Blockbuchstaben)

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Cornelius Frimmel (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
 Priv. Doz. Dr. Günther Bergmann (Krankenversorgung) Dipl.-RfK; (FH) Barbara Schulte (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kto: 448

7.1.4 Anamnesebogen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

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

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</u> ärztlicher Behandlung? Wenn ja, weswegen?	[]	[]
2. Leiden Sie an einer Herzerkrankung? (z.B. A. pectoris, Endokarditis, Klappenfehler)	[]	[]
3. Müssen Sie <u>ständig</u> Medikamente 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 ärztlicher Behandlung? Wenn ja, weswegen?	[]	[]
5. Wann sind Sie zum letzten Mal <u>zahnärztlich</u> 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?	[]	[]
10. Haben Sie wegen Zahnlockerung bzw. Zahnfleischbeschwerden schon einmal einen Zahnarzt aufgesucht? Wenn ja, was wurde gemacht?	[]	[]
11. Wurde bei Ihnen bereits eine "Parodontose"-Behandlung durchgeführt? Wenn ja, wann?	[]	[]
12. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?	[]	[]
13. Wie viel Zigaretten/ Schachteln pro Tag etwa? Zigaretten/ Tag, Schachteln/ Tag		

Göttingen, den Unterschrift:

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts | Vorstand Prof. Dr. Cornelius Frimmel (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
Priv. Doz. Dr. Günther Bergmann (Krankenversorgung) | Dipl.-Kffr. (FH) Barbara Schulte (Wirtschaftsführung & Administration) | Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kbz: 448

7.2 Materialien und Geräte

7.2.1 Materialien

Tabelle 23: Materialien

AK Diluent S2022	Dako Cytomation, Hamburg
Aqua bidest.	Apotheke Universitätsmedizin, Göttingen
Chloralhydrat	Merck, Darmstadt
Chloroform	Apotheke Universitätsmedizin, Göttingen
Chromogen DAB K3468	Dako Cytomation, Hamburg
Dako Pen	Dako Cytomation, Hamburg
Eisessig	Merck, Darmstadt
Entellan	Merck, Darmstadt
Entionisiertes und ionisiertes Leitungswasser	Keine Angabe
Envision	Dako Cytomation, Hamburg
Eosin	Merck, Darmstadt
Ethanol 99 % (vergällt 1 %) in verschiedenen Konzentrationen	Apotheke Universitätsmedizin Göttingen
Flüssiger Stickstoff	Apotheke Universitätsmedizin, Göttingen
Formalin Solution 10 % Neutral buffered	Sigma Diagnostics, Saint Quentin Fallavier Cedex, Frankreich
Formalin Solution 10 % Neutral buffered	Roth, Karlsruhe
Hämalaun	Apotheke Universitätsmedizin, Göttingen
Hämatoxylin krist.	Merck, Darmstadt
Kalialaun	Merck, Darmstadt
NaCl	Th. Geyer GmbH&Co Kg., Renningen
Na-Jodat	Merck, Darmstadt
Paraplast Plus (65°C)	Sherwood Medical Co., Norfolk, Nebraska, USA

Primär AK biG42 CML002	Biometec GmbH, Greifswald
Primär AK CD 14 NCL-CD14-223	Dako Cytomation, Hamburg
Primär AK CD 68 M0876	Dako Cytomation, Hamburg
Sekundär-AK Mouse Anti Rabbit M0633	Dako Cytomation, Hamburg
Sekundär-AK Rabbit Anti Mouse P0260	Dako Cytomation, Hamburg
Target Retrieval Solution pH9 S3307	Dako Cytomatin, Hamburg
Target Retrieval Solution pH 6 für CD 14 und biG42 (Citrat pH6)	Dako Cytomation, Hamburg
Tris AE 15.2	Roth, Karlsruhe
Wasserstoffperoxid 3 %ig, Dako REAL, Peroxidase Blocking Solution S2023	Dako Cytomation, Hamburg
Xylol	Apotheke Universitätsmedizin, Göttingen
Zitronensäure	Merck, Darmstadt

7.2.2 Geräte

Tabelle 24: Geräte

Ausgießstation	Leica Camera AG, Solms
Cup, graduated conical test tubes, PP 30x115, 50 ml	Schuett24, Göttingen
Deckglas 24x24 mm	Menzel Gläser, Braunschweig
Einbettautomat TP 1020	Leica Camera AG, Solms
Kamera C-4040	Olympus, Hamburg
Klinge Mikrotome Blades S 35	Feather, Osaka
Kühlplatte KUNZ CP-4	Leica Camera AG, Solms
Kühlschrank	Bosch, Stuttgart
MS2 Minishaker	IKA, Staufen
Magnete	Roth, Karlsruhe
Magnetmischer, MR 3002C	Heidolgh, Schwabach
Mikroskop BH 2	Olympus, Hamburg

Mikroskop MBL 2000	Krüss Otpronc, Hamburg
pH-Messgerät inoLab	WTW, Weilheim
Pipette 100 3130	Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen	Roth, Karlsruhe
Pipette Reference 2500	Eppendorf, Hamburg
Pipette Research 0,5-10 µl 4745572	Eppendorf, Hamburg
Pipette Research 10-100 µl 3619472	Eppendorf, Hamburg
Pipette Research 100-1000 µl 4786522	Eppendorf, Hamburg
Schlittenmikrotom SM 2000 R	Leica Camera AG, Solms
Silanisierte Objektträger Microscope Slides Superfrost Excellence	Erie Scientific Company, Portsmouth, New Hampshire, USA
Universal-Einbettkassetten	R. Langenbrinck, Emmendingen
Waage, BL 1505	Sartorius, Göttingen

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Parodontitis (modifiziert nach Page und Kornman 1997, S. 9 - 11).....	7
Abbildung 2: Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Weil und Schunkert 2006, S.1 - 17).....	24
Abbildung 3: Einteilung der Inflammation in Scores	33
Abbildung 4: Einteilung CD68 in Scores	34
Abbildung 5: Einteilung CD14 in Scores	35
Abbildung 6: Einteilung LBP (big42) in Scores.....	36
Abbildung 7: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Probandengruppe.....	38
Abbildung 8: Allgemeinerkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten	40
Abbildung 9: Medikamenteneinnahme der in die Studie eingeschlossenen Patienten	41
Abbildung 10: Kardiale Diagnosen der in die Studie eingeschlossenen Patienten ..	42
Abbildung 11: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen PAR in % ..	46
Abbildung 12: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen MT in %	47
Abbildung 13: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen PAR in %	48

Abbildung 14: Zellauszählung für CD68 in den Gruppen PAR	49
Abbildung 15: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen MT in %	50
Abbildung 16: Zellauszählung CD68 in den Gruppen MT.....	50
Abbildung 17: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen PAR in %	51
Abbildung 18: Zellauszählung für CD14 in den Gruppen PAR	52
Abbildung 19: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen MT	53
Abbildung 20: Zellauszählung für CD14 in den Gruppen MT	53
Abbildung 21: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen PAR.....	54
Abbildung 22: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen MT	55

7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionelle Klassifizierung bei Herzinsuffizienz (nach Hoppe et al. 2005)	20
Tabelle 2: Einteilung der Probanden anhand des M-T-Wertes.....	27
Tabelle 3: Schweregrade der Parodontitis nach Page und Eke (2007)	27
Tabelle 4: Beschickung des Einbettautomaten	28
Tabelle 5: H.E.-Färbevorgang.....	29
Tabelle 6: Immunhistochemischer Färbevorgang.....	30
Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung für Alter und BMI	38
Tabelle 8: Rauchverhalten in Bezug auf das Geschlecht	39
Tabelle 9: Deskriptive Werte ausgewählter Blutparameter	43
Tabelle 10: DMF-T Index der Bezahnten	44
Tabelle 11: Verteilung von Alter, BMI und Rauchen in Gruppen der MT	44
Tabelle 12: Verteilung der Patienten bezüglich PAR.....	44
Tabelle 13: Verteilung von PAR1 - 3 in den Gruppen MT1 - 3.....	45
Tabelle 14: Verteilung von Alter, BMI und Rauchen in Gruppen der PAR.....	45
Tabelle 15: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen PAR	46
Tabelle 16: Verteilung der Scores für Inflammation in den Gruppen MT	47
Tabelle 17: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen PAR	48
Tabelle 18: Verteilung der Scores für CD68 in den Gruppen MT	49
Tabelle 19: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen PAR	51
Tabelle 20: Verteilung der Scores für CD14 in den Gruppen MT	52
Tabelle 21: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen PAR.....	54
Tabelle 22: Verteilung der Scores LBP (big42) in den Gruppen MT	55
Tabelle 23: Materialien.....	73
Tabelle 24: Geräte	74

7.5 Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
bidest.	zweifach destilliertes Wasser
BMI	Body-Mass-Index
CAL	klinischer Attachmentverlust
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPI	Community Periodontal Index
CRP	C-reaktives Protein
DMF-T	decayed missing filled tooth-Index
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL	Interleukin
KHK	koronare Herzkrankheit
LBP	lipopolysaccharidbindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
MMP	Matrix-Metallo-Proteinase
MW	Mittelwert
OT	Objekträger
PAR	Parodontitisschweregrad
PaMP	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
<i>P.g.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PGE2	Prostaglandin E2
PMN	Polymorphkernige Granulozyten
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RT	Raumtemperatur
SA	Standardabweichung
ST	Sondierungstiefen
TNF- α	Tumornekrose-Faktor- α
TLR	Toll-Like-Rezeptor
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

u-PA	Plasminogen-Aktivator
VCAM-1	Vascular-Zell-Adhäsionsmolekül-1
WHO	World Health Organization

8 Literaturverzeichnis

Agueda A, Echeverría A, Manau C (2008): Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: review of literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 13 (9), 609-615

Andia DC, de Oliviera NF, Letra AM, Noati FHJr, Line SR, de Souza AP (2011): Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs 4073) may contribute to chronic periodontitis. *J Periodontol* 82 (6), 893-899

Andia DC, Letra A, Casarin RC, Casati MZ, Line SR, de Souza AP (2013): Genetic analysis of the IL 8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol* 58 (2), 211-217

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

Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangadas, Hahn CL, Scheinkein HA, Tew JG (1997): Tobacco & Smoking: Environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit. Rev Oral Biol Med* 8 (4), 437-760

Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B (2005): Die chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Ärztebl* 102 (9), 592-601

Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S (1999): Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 138 (5), 528-533

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. *Artheroscler Thromb Vas Biol* 21 (11), 1816-1822

Bergström J, Preber H (1994): Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol*, May, 65 (5 Suppl.), 545-550

Böhm M (2002): Pathophysiologie der Herzinsuffizienz heute. *Herz* 27, 75-91

Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge Björn (2003): Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24 (23), 2099- 2107

Calsina G, Ramón JM, Echeverria JJ (2002): Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 29 (8), 771-776

Clerehugh V, Abdeia R, Hull PS (1996): The Effect of subgingival calculus on the validity of clinical probing measurements. *J Dent* 24 (5), 329-333

Comstock KL, Krown KA, Page MT, Martin D, Ho P, Pedraza M, Castro EN, Nakajima N, Glembotski CC, Quintana PJE, Sabbadini RA (1998): LPS-induced TNF- α release from and apoptosis in rat cardiomyocytes: obligatory role for CD14 in mediating the LPS response. *J Mol Cell Cardiol* 30 (12), 2761-2775.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999): Bacterial Biofilms: A common course of infection. *Science* 284 (5418), 1318-1322

Cowan DB, Poutias DN, Del Nido PJ, McGowan FX Jr.: CD14-independent activation of cardiomyocyte signal transduction by bacterial endotoxin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 279, H619-629.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004a): Periodontitis and atherogenesis: Causal association or simple coincidence?. *J Clin Periodontol* 31, 402-411

D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS (2004b): Periodontitis and systemical inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 83, 156-160

D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS (2005): Short term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 84, 269-273

D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS (2006): Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 151, 977-984

DeBeer P, Stoodley Z, Lewandowski Z (1994): Liquid flow in heterogenous biofilms. *Biotech Bioeng* 44 (5), 636-641

Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L (1994): Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 10: 57-65

Deshpande RG, Khan MB, Genco CA (1998): Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 66 (11), 5337-5343

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM (1993): Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 306 (6879), 688-691

Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klövekorn WP, Schaper J (1997): Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart Jour* 18 (3): 470-479.

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

Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP (2004): Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000* 35 (1), 53-74

Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A (1999): Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 67 (11), 5792-5798.

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

Fiehn N-E, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV (2005): Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 76 (5), 731-736

Flemmig TF, Beikler T (2011): Control of oral biofilms. *Periodontol 2000* 55 (1), 9-15

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 (6), 401-407

Fuchs M, Drexler H (2000): Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Internist* 41 (2), 93-104

Gätke D, Holtfreter B, Biffar R, Kocher T (2012): Five-year change of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Clin Periodontol* 39 (4), 357-367

Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS (2001): Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol* 6 (1), 71-77

Graves DT, and Cochran D 2003: The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 74 (3), 391-401.

Grossi SG, Genco RJ (1998): Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A two-way relationship. *Ann of Periodontol* 3 (1), 51-61

Grossi SG, Dunford RG, Ho A, Koch G, Machtei EE, Genco RJ (1996): Sources of error for periodontal probing measurements. *J Periodontal Res* 31 (5), 330-336

Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Lent RL (1993): Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for Periodontitis. J Periodontol 64 (1), 16-23

Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ (2000): Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 71 (10), 1554-1560

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. 4. Auflage; Elsevier München 2007

Hermann HP, Hasenfuß G: Herzinsuffizienz. In: Schölmerich J: Medizinische Therapie 2007/2008. 3. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2007: 1225-1239

Herold G: Innere Medizin. 7. Auflage; Herold, Köln 2013

Holmlund A, Holm G, Lind L (2010): Cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 Years. J Periodontol 81 (6), 870-876

Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Attardo Genco C (1999) Virulence factors of porphyromonas gingivalis. Periodontol 2000 20 (1), 168-238

Holtfreter B, Schwahn Ch, Biffar R, Kocher Th (2009): Epidemiology of periodontal diseases in the study of health in Pomerania. J Clin Periodontol 36 (2), 114-123

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 (8), 488-509

Iacopino AM (2001): Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. Ann Periodontol 6 (1), 125-137

Inaba H, Amano A (2010): Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases-from molecular mechanisms to clinical cases: implication of periodontal diseases in development of systemic diseases. J Pharmacol Sci; 113 (2), 103-109

Jahn C (2013): Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und chronischer Parodontitis mittels Immunhistochemie. Med. Diss. Göttingen

Jepsen S, Kebshull M, Deschner J (2011): Wechselwirkungen zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 54 (9-10), 1089-1096

Johnson GK, Slach NA (2001): Impact of tobacco use on periodontal status. J Dent Educ 65 (4), 313-321

Johnson GK, Hill M (2004): Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol 75 (2), 196-209

Joshi KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC (1996): Poor oral health and coronary heart disease. J Dent Res 75 (9): 1631-1636

Kannel WB, Belanger AJ (1991): Epidemiology of heart failure. Am Heart J 121 (3), 951-957

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J (1961): Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience: The Framingham Study. Ann Intern Med 55 (1), 33-50

Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN (2010): Gum bug leave my heart alone! Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. J Dent Res 89 (9), 879-902

Kenshaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS (2002): Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med; 347 (5), 305-313

Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J (2001): Chronic infection and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study.“ Circulation 103 (8), 1064-1070

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

Knuefermann P, Nemoto S, Misra A, Nozaki N, Defreitas G, Goyert SM, Carabello BA, Douglas LM, Vallego JG (2002): CD14-deficient mice are protected against lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation and left ventricular dysfunction. *Circulation* 106 (20), 2608-2615.

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

Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulske-Fox A, Lopatin D (2006): Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect* 8 (3), 687-693

Krennmair G, Auer J, Krainhofner M, Piehslinger E (2007): Odontogenic infection sources in patients scheduled for cardiac valve replacement. *Oral Health Prev Dent* 5 (2), 153-159

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 (3), 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 (2006a): *Porphyromonas gingivalis*-induced cellular hypertrophy and MMP-9 activity via different signaling pathways in H9c2 cardiomyoblast cells. *J Periodontol* 77 (4), 684-691

Lee SD, Wu CC, Kuo WW, Lin JA, Hwang JM, Lu MC, Huang CY, Chen LM, Hsu HH, Wang CK, Chang HS, Huang CY (2006b): Porphyromonas gingivalis-related cardiac cell apoptosis was majorly co-activated by p38 and extracellular signal-regulated kinase pathways. J Periodontol Res 41 (1), 39-46.

Li J, Helmerhorst EJ, Leone CW, Troxler RF, Yaskell T, Haffajee AD, Socransky SS, Oppenheim FG (2004): Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. J appl Microbiol 97 (6), 1311-1318

Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I (2000): Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol 13 (4), 547-558

Linzbach AJ (1960): Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. Am J Cardiol 5 (3), 370-382

Linzbach AJ (1976): Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. Adv Cardiol 18 (0), 1-14

Listgarten MA (1980): Periodontal Probing: What does it mean? J Clin Periodontol 7 (3), 165-176

Listgarten MA (1994): The structure of dental plaque. Periodontol 2000 5 (1), 52-65

Löe H, Theilade E, Jensen SB (1965): Experimental gingivitis in man. J Periodontol 36 (3), 177-187

López NJ, Smith PC, Gutierrez (2002): Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. J Periodontol 73 (8), 911-924

Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J (1997): Porphyromonas gingivalis, infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. Infect Immun 65 (10), 3983-3990

Marsh P, Martin MV: Orale Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi KL, Jokinen MJ, et al. (1989): Association between dental health and acute myocard infarction. *BMJ* 298 (6676), 779-781

Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL (1993): Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atheroscler* 103 (2), 205-211

Mealey BL, Oates TW (2006): Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol* 77 (8), 1289-1303

Medzhitov R (2001): Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 1 (2), 135-145

Micheelis W, Reich E: Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Institut der deutschen Zahnärzte (IDZ). Deutscher-Ärzteverlag, Köln 1999

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. *Ann Rev Microbiol* 55 1, 165-199

Mombelli A (2003): Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. *Oral Dis* 9 (1), 6–10

Mombelli A, Graf H (1986): Depth-force-patterns in periodontal probing. *J Clin Periodontol* 13 (2), 126-130

Moter A, Riep B, Haban V, Heuner K, Siebert G, Berning M, Wyss C, Ehmke B, Flemmig TF, Göbel UB (2006): Molecular epidemiology of oral treponemes in patients with periodontitis and in periodontitis-resistant subjects. *J Clin Mikrobiol* 44 (9), 3078-3085

Mühlemann HR, Son S (1971): Gingival sulcus bleeding - a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 15 (2), 107-113

Müller HP: Parodontologie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag; Stuttgart 2006

Murray PA, Winkler JR, Peros WJ, French OK, Lippke JA (1991): DNA Probe detection of periodontal pathogens in HIV-associated periodontal lesions. *Oral Microbiol Immun* 6 (1), 34-40

Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker H-J, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger D, Franzen C, Gohlke-Bärwolf C (2007): Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 1 (4), 243-250

Niebauer J (2000): Inflammatory mediators in heart failure. *Int J Cardiol* 72 (3), 209-213

Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD (1999): Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *The Lancet* 353 (9167): 1838-1842

Page RC (1991): The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 26 (3), 230-242

Page RC (1998): The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology/The American Academy of Periodontology* 3 (1), 108-120

Page RC, Schroeder HE (1976): Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *J Tech Meth* 34 (3), 235-249

Page RC, Kornmann (1997): The Pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 14 (1), 9-11

Page RC, Eke PI (2007): Case definitions for use in population-based surveillance of Periodontitis. *J Periodontol* 78 (7), 1387-1399

Palmer RJ, Kazmerzak K, Hansen MC, Kolenbrander PE (2001): Mutualism versus independence: strategies of mixed-species oral biofilms in vitro using saliva as the sole nutrient source. *Infect Immun* 69 (9), 5794-5804

Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG (2008): A systemic review and meta-analysis on CRP in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35 (4), 277-290

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

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL et al. (2003): Markers of Inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107 (3), 499-511

Peter KD, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS; Raje DV (2013): Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: A reality of just a dogma? *J Periodontol* 84 (12), 1717-1723

Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005): Periodontal diseases. *The Lancet* 366 (9499), 1809-1820

Raetz CR, Whitfield C (2002): Lipopolysaccharide endotoxins. *Ann Rev Biochem* 71, 635

Raetz CR., Ulevitch, RJ, Wright, SD, Sibley CH, Ding A, Nathan CF (1991): Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction. *Fed Am Soc Exp Biol J* 5 (12), 2652-2660.

Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, Kalkwarf KL, Allison AC: Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 20 (3), 225-231

Remme WJ, Swedberg K (2001): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart Jour* 22 (17), 1527-1560

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage, Elsevier GmbH; München 2004

Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Müller-Loennies S, Mamat U, Zähringer K, Beckmann F, Seydel U, Brandenburg K et al.: Bacterial Endotoxin: Chemical Constitution, biological recognition, host response, immunological detoxification. In: Rietschel ET, Wagner H (Hrsg.): *Pathology of Septic Shock. Current Topics in Microbiology and Immunology*, Band 216. Springer Verlag; Berlin Heidelberg 1996, 39-81

Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E (2009): Porphyromonas gingivalis infection an prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 123 (5), 780-784.

Schenkein H (1999): The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 70 (4), 457-479

Schmid FX, Hengstenberg C, Völkel S, Birnbaum D (2004): Chirurgische Therapieoptionen bei schwerer Herzinsuffizienz. *Dtsch Ärztebl* 101 (7), 429-435

Schroeder, HE: Orale Strukturbiologie: Zähne, Pulpa, Parodont. 3. Auflage; Karger Verlag Basel 1997

Schumann RR, Latz E (1999): Lipopolysaccharid-binding Protein. *Chem Immunol* 74, 42-60

Semper-Pinnecke E (2013): LPS-bindendes Protein an humanem Myokard unter Berücksichtigung der parodontalen Gesundheit und des IL-1-Polymorphismus. Med. Diss. Göttingen

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

Seymour GJ, Taylor JJ (2004): Shouts and Whispers: an introduction to immune-regulation in periodontal disease. Periodontol 2000 35 (1), 9-13

Sheiham A, Netuveli GS (2002): Periodontal diseases in Europe. Periodontol 2000 29 (1), 104-121

Shlossman M, Knowler WC, Pettit DJ, Genco RJ (1990): Type II Diabetes Mellitus and periodontal disease. J Am Dent Association 121 (4), 532-536

Socransky SS, Haffajee AD (2002): Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000 28 (1), 12-55

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. Clin Periodontol 25 (2), 134-144

Takeuchi O, Akira S (2001): Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. Int Immunopharmacol 1 (4), 625-635.

Taylor GW, Borgnakke WS (2008): Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral diseases 14 (3), 191-203

Taylor JJ (2010): Cytokine regulation of immune responses to Porphyromonas gingivalis. Periodontol 2000 54 (1), 160-194

Teng YTA (2003): The role of acquired immunity and periodontal disease progression. Crit Rev Oral Biol Med 14 (4), 237-252

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

Tolker-Nielsen T, Molin S (2000): Spatial organisation of microbial biofilm communitis. *Microb Ecol* 40 (2), 75-84

Tomar SL (2000): Smoking-attributable Periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. *J Periodontol* 71 (5), 743-751

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

Ulevitch RJ, Tobias PS (1995): Receptordependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 13 (1), 437-457

Um YJ, Jung UW, Kim CS, Bak EJ, Cha JH, Yoo YJ, Choi SH (2010): The influence of Diabetes Mellitus on periodontal tissues: a pilot study. *J Periodontol Implant Sci* 40(2), 49-55

Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ (1993): Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 87 (2), 454-463

Van der Helden U (1980): Influence of periodontal health on probing depth and bleeding tendency. *J Clin Periodontol* 7 (2), 129-139

Van Dyke TE, Dave S (2005): Risk factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 7 (1), 3-7

Wang PL, Ohura K (2002): Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts – CD14 and Toll-like-receptors. *Crit Rev Oral Biol Med* 13 (2), 132-142.

Weil J (2008): Rationelle Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. *Med Klin* 103 (9), 646-662

Weil J, Schunkert H (2006): Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. Clin Res Cardiol 4 (95), 1-17

WHO (2015): Fact sheet, cardiovascular diseases. URL
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>; Stand Januar 2015

Winkler JR, Robertson PB (1992): Periodontal disease associated with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73 (2), 145-150

Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH: Parodontologie. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2004

Woller KC, Drexler H (1998): Akute Herzinsuffizienz. Internist 39 (5), 459-466

Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC (1990): CD 14, a receptor for complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. Science 249 (4975), 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 (2), 246-255

Zhou Q, Desta T, Fenton M, Graves DT, Amar S: Cytokine profiling of macrophages exposed to Porphyromonas gingivalis, its lipopo-lysaccharide, or its FimA protein. Infect Immun 2005 73 (2), 935-43.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zu dieser Studie beigetragen haben.

Zuerst möchte ich meinen Dank an Prof. Dr. Mausberg und PD Dr. Ziebolz für die Überlassung des sehr interessanten Themas, die gute Betreuung sowie Unterstützung und unfassbare Geduld richten.

Weiter bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Waldmann-Beushausen für die sehr intensive, unermüdliche und freundliche Unterstützung im Labor.

Vielen Dank an die Abteilung der Medizinischen Statistik, vor allem aber an Herrn Hendrik Herrmann für die sehr gute und geduldige Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Außerdem richtet sich mein Dank an alle Patienten, die bereitwillig an der Studie teilgenommen haben.

Zuletzt geht mein Dank an Lennard Bertram, Dr. Carolin Jahn, Dr. Elske Semper-Pinnecke und Saskia Jechner.