

Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen

Zusammenfassung

Koronare Herzerkrankungen sind in den meisten Ländern die häufigste Krankheits- und Todesursache. Diese Arbeit befasst sich mit den vorliegenden Hinweisen auf eine mögliche Beteiligung oraler Krankheiten (insbesondere Parodontitis) an der Entstehung koronarer Erkrankungen. Sie stützt sich dabei auf Forschungsergebnisse, welche Entzündung als eine Ursache für Atherosklerose und koronare Herzerkrankungen sehen, sowie auf den Befund, dass parodontale Erkrankungen eine starke systemische Belastung durch Mikroorganismen und Entzündungsfaktoren zur Folge haben. Die Studien über die Beziehung zwischen Zahngesundheit und Atherosklerose werden auf die Stärke, Wiederholbarkeit und Spezifität der Assoziationen, auf die zeitliche Abfolge zwischen Beginn der parodontalen Erkrankung und dem Beginn der Herzkrankheit sowie auf Dosis-Wirkungs-Effekte hin untersucht. Es werden ausserdem Ergebnisse vorgestellt, die darauf hinweisen, dass das Ausmass der parodontalen Infektion (d.h. Ausdehnung der Entzündung und der allfälligen mikrobiellen Belastung) ebenfalls mit dem Beginn neu auftretender koronarer Herzerkrankungen in Zusammenhang steht. Die verfügbaren Daten deuten Parodontitis als möglichen Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzkrankheiten, es ist jedoch noch unklar, ob die Parodontitis ein Glied in der Kausalkette dieser Erkrankungen ist. Die möglichen Konsequenzen dieser Assoziation werden diskutiert.

Acta Med Dent Helv 5: 56–68 (2000)

Schlüsselwörter: Parodontitis, koronare Herzerkrankungen, Infektionen, Entzündungen, Risikofaktoren

* Vortrag gehalten anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Vereinigung für Präventive und Restaurative Zahnmedizin (SVPR) vom 13. 11. 1999 Zürich

Korrespondenzadresse:

J. D. Beck, PhD, Kenan Professor of Dental Ecology,
Dept. of Dental Ecology, University of North Carolina,
383 Dental Office Bldg., Chapel Hill, NC 27599-7450, USA
Tel. 001 919 966 2788, Fax 001 919 966 6761
E-Mail: Jim-Beck@dentistry.unc.edu

JAMES D. BECK^{1*} und STEVEN OFFENBACHER²

¹ Department of Dental Ecology

² Department of Periodontology, Center for Oral and Systemic Disease, School of Dentistry, University of North Carolina

Einleitung

Atherosklerose wurde als progressiver Krankheitsprozess der mittelgrossen bis grossen muskulären und der grossen elastischen Arterien beschrieben. Sie kann zu koronaren Herzerkrankungen und Herz- und Hirninfarkten führen. Parodontitis ist eine entzündliche Reaktion (auf Infektionen durch gramnegative, anaerobe Bakterien) des die Zähne verankernden Stützgewebes einschliesslich des parodontalen Ligaments, des Zements und des alveolären Knochens.

Die Statistik der Weltgesundheitsorganisation zeigt, dass 1995 weltweit 20% aller Todesfälle, insgesamt also etwa 14 Millionen, durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht wurden. In den industrialisierten Ländern beträgt die Todesfallrate aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen 50% (vgl. Tab I: USA),

Tab. I Rang nach Häufigkeit, Anzahl Todesfälle und Todesfallraten durch Herzerkrankungen, nach Altersgruppen (1995)

Altersgruppe	Rang	Anzahl	Rate pro 100 000
alle	1	2 312 203	880,0
1–4	5	256	1,6
5–14	6	269	0,7
15–24	5	964	2,7
25–44	4	16 719	20,1
45–64	2	101 975	199,3
über 65	1	617 844	1842,5

Quelle: National Center for Health Statistics

womit diese die häufigste Todesursache darstellen; in den Entwicklungsländern stehen sie mit 16% aller Todesfälle an dritter Stelle (WHO 1995). Insgesamt waren Herzkrankheiten 1995 in den USA die häufigste Todesursache. Mit einer Rate von 880 Todesfällen pro 100 000 Einwohner verursachten sie den Tod von mehr als 2 Millionen Menschen. Die Todesfälle aufgrund von Herzkrankheiten nehmen mit dem Alter zu und steigen in der Gruppe der über 65jährigen auf über 1800 Fälle pro 100 000 Einwohner (ROSENBERG et al. 1996).

Parodontitis und Herzkrankheiten scheinen eine ganze Anzahl gemeinsamer Charakteristiken zu haben, da beide bei älteren, männlichen, weniger gebildeten, finanziell schlechter gestellten, rauchenden, an Bluthochdruck und Stress leidenden und sozial isolierten Menschen häufiger auftreten. Diese Gemeinsamkeiten lassen vermuten, dass die Ätiologie von Parodontitis und Herzkrankheiten ähnlich sein könnte.

Hintergrund

Infektionen gelten als Risikofaktor für Atherogenese und thromboembolische Ereignisse (SYRAJANEN et al. 1989, MACKENZIE & MILLARD 1963, NERY et al. 1987). Tatsächlich erkannte man diese Möglichkeit schon vor Jahrzehnten (OSLER 1908, FORD & SCHAFFER 1917). Systemische Belastungen durch gramnegative Bakterien oder die assoziierten Lipopolysaccharide (LPS) können in Tierversuchen eine Infiltration von Entzündungszellen in grössere Blutgefässe, Proliferation der glatten Gefässmuskulatur, fettbedingte Gefässdegeneration und intravasale Gerinnung verursachen (SYRAJANEN et al. 1989, MARCUS & HAJJAR, 1993). Die bemerkenswerten Ähnlichkeiten zwischen bakteriell hervorgerufenen krankhaften Veränderungen der Blutgefässe und der natürlichen Verlaufsgeschichte der Atherogenese liess die Vermutung aufkommen, dass neben genetischen und ernährungsbedingten Einflüssen auch Infektionen unbekanntem Ursprungs zur Entstehung der beobachteten kardiovaskulären Erkrankungen beitragen könnten (SYRAJANEN et al. 1989, UMINO & NAGAO 1993).

Eine ganze Anzahl von Studien stützen die Hypothese, dass ausser den bekannten Risikofaktoren auch Infektionen mit Atherogenese und thromboembolischen Ereignissen verbunden sein könnten. Zum Beispiel:

- Vorausgehende grippeähnliche Symptome kommen bei Herzinfarktpatienten häufiger vor als in entsprechenden Kontrollgruppen (MATILTA et al. 1989, SPODICK 1995).
- Höhere Zytomegalievirus-Antikörpertiter waren assoziiert mit erhöhter intimaler und medialer Wanddicke der Karotis nach 18 Jahren (NIETO et al. 1996).
- Eine vorgängige Infektion mit dem Zytomegalievirus ist ein starker, unabhängiger Risikofaktor für Restenose nach einer koronaren Arteriothomie (ZHOU et al. 1996).
- Infektionen im Zahnbereich waren bei Hirnslagpatienten weiter verbreitet als in einer nach Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzten Kontrollgruppe (SYRAJANEN et al. 1989).
- Der Gingiva-Index stand in signifikantem Zusammenhang mit Fibrinogen und der Anzahl weisser Blutkörperchen bei Parodontitispatienten und einer nach Alter, Rauchgewohnheiten und sozialer Schicht gleich zusammengesetzten Kontrollgruppe (KWEIDER et al. 1993).
- Die im Plasma gefundenen Mengen an Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden waren bei 46 50–60-jährigen Parodontitis-Patienten signifikant höher als bei einer nach Alter und Geschlecht gleich zusammengesetzten Kontrollgruppe. Ausserdem führte eine Parodontitis-Therapie bei Personen mit niedrigeren Lipidwerten häufiger zum Erfolg

(LOSCHKE W, POHL A, KARAPETOW F. Plasma lipids and blood glucose in patients with marginal periodontitis. J Dent Res 76 (Special Issue): 408 (1997).

In dieser Arbeit sollen vorhandene Hinweise gezeigt und der Status parodontaler Erkrankungen als Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzerkrankungen evaluiert werden. Dies ist kein einfaches Unterfangen, da der Begriff Risikofaktor in unterschiedlichen Bedeutungen benutzt wird und die Bedingungen, unter denen eine Exposition als Risikofaktor deklariert werden kann, nicht formalisiert sind. Da unser primäres Ziel aber darin besteht, eine kausale Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen herzustellen, werden wir auch den Status von parodontalen Krankheiten als kausalen Faktor für Atherosklerose und koronare Herzerkrankungen bewerten.

Kriterien für Risikofaktoren und Kausalfaktoren

Kausalität kann beim Menschen nur durch Experimente nachgewiesen werden, d.h. durch kontrollierte Doppelblindstudien (BECK 1992). In dieser Studienanlage werden die potenziellen kausalen Faktoren von den Forschern kontrolliert und die zufällige Zuweisung der Personen zu den Versuchs- und Kontrollgruppen führt gewöhnlich dazu, dass die übrigen Faktoren sich in den zwei Gruppen etwa die Waage halten.

Da die Bestimmungen über den «informed consent», die sich auf ethische und Risiko-Nutzen-Abwägungen stützen, Experimente am Menschen einschränken, kann meist nicht experimentell nachgewiesen werden, dass ein bestimmter Faktor eine Krankheit auslöst. Experimentelle Beweise stammen daher vor allem aus Interventionsstudien, in denen es gelang, die Anzahl an Krankheitsfällen zu senken oder die Krankheitsausprägung zu mildern. Aus diesen Gründen haben Epidemiologen formalisierte Kriterien darüber aufgestellt, wann Hinweise aus einer Beobachtungsstudie eine kausale Verknüpfung bestätigen. Diese ursprünglich von Bradford Hill formulierten und dann von LILIENFELD (1967) diskutierten Kriterien lauten wie folgt:

- **Wiederholt nachgewiesene Assoziation.** Ein Faktor ist eher kausal, wenn alle Studien über dieselbe Beziehung zu ähnlichen Ergebnissen kommen. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Studien unterschiedliche Populationen, Methoden oder Zeiträume umfassen.
- **Stärke der Assoziationen.** Eine stichhaltige Studie ist eine irrtumsfreie Studie. Je stärker die Assoziation, desto kleiner die Wahrscheinlichkeit, dass sie das Ergebnis verzerrender Fehler ist.
- **Korrekte Zeitfolge.** Der potenziell ursächliche Faktor muss dem Auftreten der Krankheit vorangehen. Bei Querschnitts-Untersuchungen kann nicht festgestellt werden, ob der Faktor schon vor dem Ausbruch der Krankheit vorhanden war. Dies ist für die Bestimmung von Kausalität und daher auch für die Feststellung, ob es sich um einen echten Risikofaktor handelt, ein grosses Problem.
- **Spezifität der Assoziationen.** Steht ein potenziell ursächlicher Faktor mit mehreren Krankheiten in Verbindung, gilt eine Kausalität der Assoziation mit der untersuchten Krankheit als weniger wahrscheinlich. Während also bei einer spezifischen Assoziation die Kausalität wahrscheinlicher ist, kann eine kausale Verbindung nicht nur aufgrund mangelnder Spezifität verworfen werden: viele Krankheiten haben mehrere Auslöser und ein einzelner Faktor kann sowohl verschiedene Krankheiten auslösen als auch andere Faktoren fördern. Ausserdem gibt es keinen Grund anzunehmen, dass die Beziehung zwischen einem ursächlichen Faktor und allen

mit ihm verbundenen Krankheiten auf ähnliche Weise erklärt werden kann.

- **Grad der Exposition (Dosis-Wirkungs-Effekt).** Wenn ein Faktor von kausaler Bedeutung ist, muss das Risiko, die Krankheit zu entwickeln, mit dem Grad der Exposition korreliert sein.
- **Biologische Plausibilität.** Die Assoziation muss im Lichte des heutigen Wissensstandes plausibel sein. Dieses Kriterium muss aber nicht unbedingt erfüllt sein, wenn über eine Krankheit noch wenig Information vorliegt.
- *Durch Experimente bestätigt.* Dieser Punkt stand zwar nicht auf der ursprünglichen Liste, die sich ausschliesslich auf Beobachtungsstudien bezog, doch ist es besser, wenn Assoziationen durch Laborversuche bestätigt werden. Die Krankheit sollte sich bei Tieren (Menschen wenn möglich), die dem Risikofaktor ausgesetzt waren, häufig experimentell reproduzieren lassen. Kontrollierte Doppelblindstudien, die Interventionen zur Verhinderung der Krankheit testen, gelten als starke Hinweise.

Epidemiologen benutzen gewöhnlich den Terminus Risikofaktor (statt Ursache) für eine Exposition, von der angenommen wird, dass sie mit der Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch einer bestimmten Krankheit zusammenhängt (KLEINBAUM et al. 1982). Der Ausdruck «Risikofaktor» bezieht sich auf einen «Aspekt des persönlichen Verhaltens oder Lebensstils, einen Umwelteinfluss oder eine angeborene oder vererbte Charakteristik, die aufgrund epidemiologischer Erkenntnisse mit einem gesundheitlichen Zustand zusammenhängt» (LAST 1988). Diese sehr allgemein formulierte Definition ist jedoch oft nicht sehr hilfreich. Der World Workshop of Periodontology (American Academy of Periodontology 1996) hat eine genauere Definition veröffentlicht, die als Grundlage für unsere Erwägungen dienen soll. Diese Definition lautet zusammengefasst:

Ein Risikofaktor ist ein umwelt- bzw. verhaltensbedingter oder biologischer, anhand von Longitudinalstudien in der zeitlichen Abfolge bestätigter Faktor, der durch sein Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit direkt erhöht, und durch seine Abwesenheit oder Entfernung diese Wahrscheinlichkeit verringert. Die Definition besagt weiter, dass Risikofaktoren entweder selbst Teil der Kausalkette sind, oder aber ihren Träger dieser kausalen Kette aussetzen.

Traditionell kam die Identifikation möglicher Risikofaktoren von Klinikern, die feststellten, dass Personen mit einer bestimmten Krankheit oder einem bestimmten Zustand andere Charakteristiken, andere Expositionen an schädlichen Einflüssen aus der Umwelt hatten als solche, die nicht an dieser Krankheit litten. Zum Beispiel berichten zwei Studien anhand von Daten aus der parodontologischen Praxis, dass Herzkrankheiten bei Parodontitispatienten weit verbreitet sind (NERY et al. 1987, UMINO & NAGAO 1993).

Wie gesagt sind Experimente und kontrollierte Doppelblindstudien der strengste Test für einen vermuteten Risikofaktor, aber aus den oben beschriebenen Gründen wurden drei minimale, allgemeine Kriterien entwickelt, aufgrund deren eine Exposition zum Risikofaktor erklärt werden kann (KLEINBAUM et al. 1982, S. 30).

1. Der ursächliche Faktor muss mit der Krankheit kovariant sein, d. h., er muss statistisch mit der Entwicklung der Krankheit verbunden sein, oder aber die Häufigkeit der Krankheit muss sich mit der Kategorie oder dem Wert des Faktors verändern.
2. Das Auftreten des Risikofaktors (oder eine relevante Veränderung im Risikofaktor) muss dem Auftreten der Krankheit vorgehen.

3. Die beobachtete Assoziation darf nicht gänzlich auf irgendeiner Fehlerquelle beruhen können, einschliesslich Zufall oder falscher Probandenwahl, die Beteiligung anderer (äusserer) Risikofaktoren oder Probleme mit der Anlage der Studie oder der Datenanalyse.

Die ersten zwei Kriterien entsprechen weitgehend den ersten zwei Kriterien für einen kausalen Faktor, während das dritte Kriterium allgemein gültig ist, da Studien immer so anzulegen sind, dass keine schweren Fehler auftreten können.

Im Folgenden sollen die aus der Literatur oder aus neueren Studien der Autoren gewonnenen Hinweise zur Beantwortung folgender zwei Fragen vorgestellt werden:

- Ist Parodontitis ein **Risikofaktor** für kardiovaskuläre Erkrankungen?
- Ist Parodontitis eine **Ursache** für kardiovaskuläre Erkrankungen?

Die Hinweise sind gemäss den ausführlicheren Kriterien geordnet, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Kriterien für Risikofaktoren diesen untergeordnet sind.

Hinweise aus der Literatur

Obwohl es Hinweise aus kontrollierten Fallstudien und Kohortenstudien gibt, werden wir nur diejenigen aus Longitudinalstudien berücksichtigen, denn diese Studienanlage kann besser zeigen, dass die Exposition vor dem Ausbruch der Krankheit stattfand.

Wie konsistent und stark sind die Assoziationen?

DE STEFANO et al. (1993) untersuchten Krankheits- und Todesfallraten koronarer Herzerkrankungen anhand einer Folgestudie 14 Jahre nach der National Health and Nutrition Examination Survey I an denselben Probanden. Diese Studie untersuchte mehrere potenziell verfälschende Variablen wie Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Zivilstand, systolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin-Spiegel, Body-Mass-Index, Diabetes, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Armutsindex und Rauchen. Die Autoren zeigten, dass von den nahezu 10 000 untersuchten Probanden, unter Berücksichtigung obiger Kovariablen, diejenigen mit Parodontitis ein gegenüber den parodontal Gesunden um 25% erhöhtes Risiko hatten, eine koronare Herzkrankheit zu bekommen. Bei Männern unter 50 wirkten sich parodontale Erkrankungen auf das Auftreten von koronaren Herzkrankheiten mit einem relativen Risiko von 1,72 aus. Diese Studie lieferte Hinweise auf eine Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und koronaren Herzerkrankungen und bestätigte die Ergebnisse früherer kontrollierter Fallstudien von MATTILA et al. (1989, 1993), die eine Assoziation zwischen Parodontitis und akutem Herzinfarkt sowie Atherosklerose zeigten.

Die neuste Arbeit von MATTILA et al. (1995) ist eine Folgestudie nach 7 Jahren an den Probanden aus der früheren Untersuchung. Es wurden 182 Männer und 32 Frauen untersucht, die schon einen Herzinfarkt erlitten hatten, um erneutes Auftreten von tödlich und nicht tödlich verlaufenen koronaren Erkrankungen sowie die gesamte Sterblichkeitsrate festzustellen. Zu Studienbeginn wurden folgende dentale Indizes erhoben: 1. der Gesamt-Dental-Index (GDI = Karies, Parodontitis, periapikale Läsionen, Perikoronitis) und 2. der Pantomographie-Index (Anzahl vertikaler Knochentaschen, Furkationen und periapikaler Läsionen sowie Läsionen durch Karies vierten Grades oder Perikoronitis im OPI). Diese Indizes wurden schon für die früheren Studien von MATTILA et al. (1993, 1989) benutzt. Die ersten Untersuchungen fanden bei der ersten Hospitalisierung infolge

Herzinfarkts statt. Cox'sche Proportionsmodelle wurden für die 52 Patienten entwickelt, die den Kriterien entsprachen. Der GDI (Koeffizient = 0,18, SE = 0,06) war signifikant in einem Modell, das den Pantomographie-Index, die Anzahl früherer Infarkte, Diabetes, Body-Mass-Index, Bluthochdruck, Rauchen, Gesamt-Cholesterinspiegel, Triglyzeride, sozioökonomischen Status, Geschlecht und Alter mit einbezog. Unsere Konversion der Cox-Koeffizienten aus den Hazard-Modellen ergab für den GDI ein relatives Risiko von 1,2. Das bedeutet, dass mit jedem Punkt Zunahme des Indexes (Range 0–10) das relative Risiko für erneute Ereignisse um einen Faktor 1,2 zunahm. Ein kürzlich erschienener Artikel von GRAU et al. (1997) befasste sich mit der Beziehung zwischen Infektionen und Schlaganfall. Diese Studie war nicht longitudinal angelegt, lieferte aber Einsichten zu einigen der Komponenten des von Mattila benutzten GDI. GRAU et al. (1997) fanden heraus, dass der GDI mit zerebraler Ischämie unabhängig assoziiert war (Quotenverhältnis 2,6; 95% Vertrauensintervall 1,18 bis 5,7), dass jedoch die parodontalen Komponenten des GDI allein für diese Assoziation verantwortlich waren.

JOSHIPURA et al. (1996) beobachteten während sechs Jahren 44 119 Männer aus Berufen des Gesundheitssektors, die zu Beginn der Studie keine Symptome koronarer Herzkrankheiten aufwiesen, plausible Ernährungsgewohnheiten hatten und für die alle Informationen über Alter oder Anzahl Zähne vorlagen. Alle Informationen wurden mittels versandten Fragebogen eingeholt. Die Auswertung wurde für alle Studienteilnehmer und für Zahnärzte (58% der Probanden) separat durchgeführt. Die Ergebnisse waren vergleichbar. Die Autoren fanden keine Assoziation zwischen parodontalen Erkrankungen und koronaren Herzerkrankungen bei einem relativen Risiko von 1,04 (95% VI = 0,86 bis 1,25) wenn Alter, BMI, körperliche Aktivität, Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Herzinfarkte bei unter 60-Jährigen in der Familie und Vitamin E kontrolliert wurden. Männer mit 0-10 Zähnen hatten aber ein relatives Risiko von 1,40 (95% VI = 1,04 bis 1,87) verglichen mit solchen, die 25 oder mehr Zähne besaßen. Wenn der Zahnverlust infolge parodontaler Erkrankungen von anderen Ursachen getrennt beobachtet wurde, zeigte sich, dass diese Assoziation nur auf Männer mit parodontaler Erkrankung zutraf. Bei 6619 Männern mit parodontalen Erkrankungen betrug das multivariate relative Risiko für Männer mit höchstens 10 verbleibenden Zähnen 1,67 (95% VI = 1,03 bis 2,71).

GENCO et al. (GENCO R, CHADDA S, GROSSI S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population. J Dent Res 76 [Special Issue]: 408 [1997]) untersuchten die Verbindung zwischen parodontalen Infektionen und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen an 1372 amerikanischen Ureinwohnern der Gila River Indian Community, einer Gruppe mit hoher Prävalenz von Diabetes mellitus. Zu Beginn der Studie wurde das Niveau des Alveolarknochens festgestellt und der kardiovaskuläre Zustand während bis zu zehn Jahren mit Hilfe von Elektrokardiogrammen überwacht. Neue kardiovaskuläre Erkrankungen traten bei 68 Probanden auf. In allen Altersgruppen erwies sich das Knochenniveau als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, erreichte aber in einer Multivarianzanalyse keine Signifikanz. Bei Personen unter 60 jedoch liess das Knochenniveau auf kardiovaskuläre Erkrankungen schließen, und zwar mit einem nach Geschlecht und Dauer des Diabetes (10 Jahre) berichtigten Quotenverhältnis von 2,68, (95% VI = 1,30 bis 5,5).

BECK et al. (1996) analysierten Daten aus einer Kohortenstudie, die kombinierte Daten aus der Normative Aging Study (NAS)

und der Dental Longitudinal Study (DLS) benutzte und vom Department of Veteran Affairs unterstützt wurde. Die NAS (1966) ist eine Longitudinalstudie an männlichen Veteranen der Gegend von Boston, die in der Gemeinde gesundheitlich betreut werden und nicht in Einrichtungen des Dep. of Veteran Affairs. Die DLS (1972) war eine Unterstudie der NAS, die sieben Jahre später gestartet wurde und nur solche Männer einschloss, die zur Zeit der Zahnuntersuchungen systemisch gesund waren. Der mittlere Knochenverlust sowie die tiefsten Taschen pro Zahn wurden bei 1147 Männer zwischen 1968 und 1971 gemessen sowie in einer Follow-up-Untersuchung 18 Jahre später. Im Verlauf dieser 18 Jahre hatten 207 Männer eine koronare Herzkrankheit entwickelt, 59 waren daran gestorben, und 40 hatten Schlaganfälle erlitten. Wie in Tabelle II ersichtlich, waren die Quotenverhältnisse, berichtigt nach Alter und bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, 1,5 für Knochenverlust und koronare Herzkrankheiten insgesamt, 1,9 für tödlich verlaufene Herzkrankheiten und 2,8 für Schlaganfall. Abb. 1 zeigt diese Quotenverhältnisse für Schlaganfall, tödlich verlaufene Herzkrankheiten und koronare Herzkrankheiten insgesamt zusammen mit den vergleichbaren Werten für die relevanten bekannten Risikofaktoren für jeden Zustand. Bei Schlaganfällen ist nur eine familiäre Neigung zu Atherosklerose ein stärkerer Risikofaktor. Für tödlich verlaufene koronare Herzkrankheiten war Knochenverlust der stärkste Risikofaktor, dicht gefolgt von Rauchen. Für koronare Herzkrankheiten allgemein war der Body-Mass-Index der stärkste Faktor (pro 10 Einheiten Zunahme des BMI stieg die Wahrscheinlichkeit neu entstehender koronarer Herzerkrankungen um 1,9). In diesem Modell war Knochenverlust mit 1,5 der zweitstärkste Risikofaktor. Die Stärke der Assoziation zwischen Knochenverlust und kardiovaskulären Ereignissen war also vergleichbar mit denjenigen der besser anerkannten Risikofaktoren.

Weitere Ergebnisse aus dieser Studie zur Beziehung zwischen Sondierungstiefen zu Beginn der Studie und folgender koronarer Herzerkrankung, tödlicher koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall sind in Tabelle III dargestellt. Sondierungstiefen über 3 mm schienen mit der Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen insgesamt assoziiert; bei Berichtigung nach Alter ergab sich ein Quotenverhältnis von 3,6 und bei Berichtigung nach anderen Risikofaktoren ein Quotenverhältnis von 3,1. Die Befunde für Sondierungstiefe und tödliche koronare Herzerkrankungen oder Schlaganfall sind ähnlich, aber nicht signifikant, was an der geringen Anzahl gefundener Beispiele liegen könnte.

Tab. II Multivariate Inzidenz-Quotenverhältnisse für koronare Herzerkrankungen insgesamt, tödliche koronare Herzerkrankungen und Schlaganfall nach hohem bis tiefem Knochenverlust bei Studienbeginn

	gesamte koronare Herzerkrankungen	tödliche koronare Herzerkrankungen	Schlaganfall
Anzahl Fälle	203	58	40
Anzahl Kontrollen	891	891	911
Quotenverhältnis	1,5 ¹	1,9 ²	2,8 ³
(95% VI)	(1,04; 2,14)	(1,10; 3,43)	(1,45; 5,48)

1 berichtigt nach Alter, BMI (kg/m²), systolischem Blutdruck in mm Hg, Cholesterin (mg/dl)

2 berichtigt nach Alter, Rauchen (1=Raucher, 2=früherer Raucher, 3=Nichtraucher), systolischem Blutdruck

3 berichtigt nach Alter, Rauchen, diastolischem Blutdruck (mm Hg), Familiengeschichte (0=nein, 1=ja), Bildung (0=Grundschule bis 7=Hochschulabschluss)

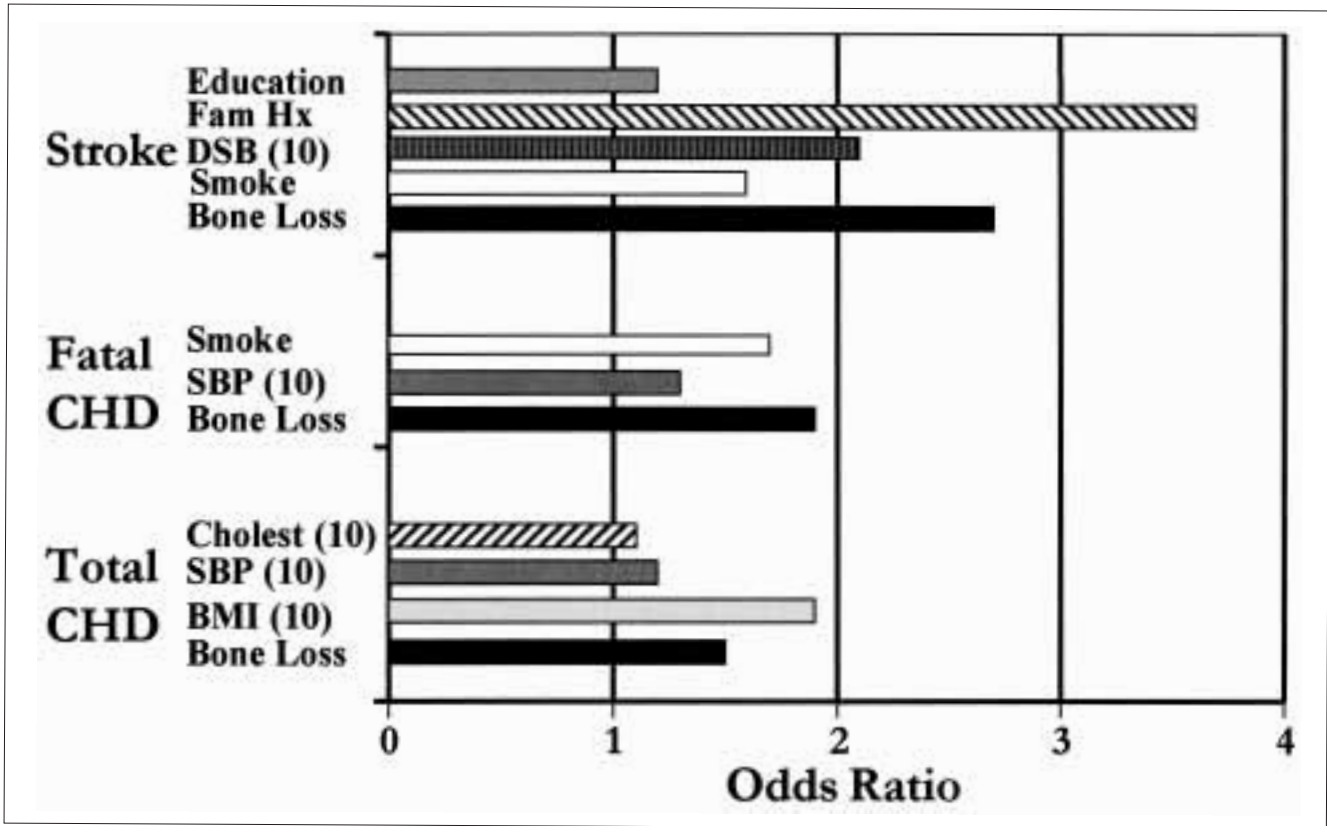


Abb. 1 Berichtigte Inzidenz-Quotenverhältnisse für Knochenverlust und bekannte Risikofaktoren

Tab. III Multivariates Inzidenz-Quotenverhältnis für gesamte koronare Herzkrankungen, tödliche koronare Herzkrankungen und Schlaganfall nach mehr oder weniger als 40% Stellen mit Sondierungstiefen >3 mm zu Studienbeginn

	gesamte koronare Herzkrankungen	tödliche koronare Herzkrankungen	Schlaganfall
Anzahl Erkrankungen	194	55	36
Anzahl Nichterkrankungen	861	862	856
Quotenverhältnis (95% VI)	3,1 ¹ (1,3; 7,4)	2,8 ² (0,6; 11,7)	1,9 ³ (0,3; 13,9)

1 berichtigt nach Alter, BMI (kg/m²), systolischem Blutdruck in mm Hg, Cholesterin (mg/dl)

2 berichtigt nach Alter, Rauchen (1=Raucher, 2=früherer Raucher, 3=Nichtraucher), systolischem Blutdruck

3 berichtigt nach Alter, Rauchen, diastolischem Blutdruck (mm Hg), Familiengeschichte (0=nein, 1=ja), Bildung (0=Grundschule bis 7=Hochschulabschluss)

Tab. IV summiert Stärke und Wiederholbarkeit der Assoziationen, die darauf hinweisen, dass orale Erkrankungen Risikofaktoren für Herzkrankheiten sein können. Die Konsistenz der Assoziationen in verschiedensten Studien, die unterschiedliche Methoden der Erfassung sowohl für die Exposition als auch das Ergebnis verwendeten, ist eindrucklich. Es muss auch betont werden, dass alle diese Studien bezüglich relevanter, bekannter Risikofaktoren kontrolliert waren. Die Assoziationsstärke ist mit Werten von 1,2 bis 1,5 mässig. Nur die berichtigten Inzidenz-Quotenverhältnisse für tödliche Herzkrankheiten und Schlaganfälle der Studie BECK et al. (1996) betragen um 2,0, die Inzidenz-Quotenverhältnisse für Sondierungstiefen über 40% und

gesamte koronare Herzkrankungen fast 3,0. Jedoch wäre auch ein Faktor mit einem nur 20%igen Risiko für koronare Herzkrankungen mit einer sehr grossen Anzahl Fällen assoziiert und somit der Aufmerksamkeit wert.

Stimmt die zeitliche Abfolge?

Die fünf berücksichtigten Longitudinalstudien sind in Tabelle V dargestellt. Die Studie von MATTILA et al. (1995) erfolgte an Patienten, die schon mit einem Herzinfarkt hospitalisiert gewesen waren, sodass nicht festgestellt werden kann, ob die parodontale Erkrankung schon vor dem ersten Infarkt bestand. Sie bestand jedoch vor den darauffolgenden kardiovaskulären Ereignissen. Die Studie von DESTEFANO et al. (1993) war eine Kohortenstudie. Es wird folglich angenommen, dass alle Teilnehmer an der NHANES-I-Studie, die zu Studienbeginn herzkrank waren, von der Analyse ausgeschlossen wurden; das Manuskript gibt darüber aber keinen Aufschluss. Die Studie von BECK et al. (1996) wurde nur an systemisch gesunden Probanden durchgeführt, sodass die zu Studienbeginn vorhandenen parodontalen Erkrankungen vor später auftretenden Herzkrankungen bestanden. Die Ergebnis-Variable in der Studie von GENCO et al. (1997) war neue kardiovaskuläre Erkrankungen; der Knochenverlust wurde also bis zu zehn Jahren vor diesen Ereignissen festgestellt. Die Ergebnis-Variable in der Studie von JOSHUPURA et al. (1996) war neue koronare Herzkrankungen; Patienten mit bekannten koronaren Herzkrankungen oder entsprechenden Symptomen wurden von der Studie ausgeschlossen. Es liegen also vier Studien vor, die das Kriterium der zeitlichen Abfolge erfüllen, und die Studie von MATTILA et al. (1995) erfüllt dieses Kriterium zumindest für nach Studienbeginn neu aufgetretene Herzkrankungen.

Tab. IV Stärke und Konsistenz der Assoziationen zwischen oraler Gesundheit und Atherosklerose/koronarer Herzkrankung in Longitudinalstudien

Studie	Exposition	Ergebnis	Mass
Mattila et al. 1995, Finnland	Gesamtdental-Index	neuer Herzinfarkt oder Tod	HR=1,2
De Stefano et al. 1993, USA	Parodontal-Index	Hospitalisierungen/Todesfälle bei koronarer Herzkrankung (Männer über 50)	RR=1,2
Joshi-pura et al. 1996, USA	Zahnverlust bei Männern mit Parodontitis	Neue koronare Herzkrankungen	RR=1,7
Genco et al. 1997, USA	Knochniveau	Neue koronare Herzkrankungen	OR=2,7
Beck et al. 1996, USA	Kohorte	Parodontitis, Knochniveau und neue koronare Herzkrankung und Schlaganfall	OR=1,5, 1,9, 2,8

Tab. V Spezifität der Assoziationen zwischen oraler Gesundheit und Atherosklerose/koronarer Herzkrankung in Longitudinalstudien

Studie	Berichtigt nach:
Mattila et al. 1995, Finnland	Rauchen, Bluthochdruck, Alter, Geschlecht, Triglyzeride, sozialer Klasse, Diabetes, Serumlipiden, BMI, früheren Herzinfarkten
De Stefano et al. 1993, USA	Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Armut, Familienstand, systolischem Bluthochdruck, Cholesterin, Diabetes, BMI, körperliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum
Beck et al. 1996, USA	Alter, BMI, Gesamtcholesterin, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck, LDL-Cholesterin, Rauchen
Joshi-pura et al. 1996, USA	Alter, BMI, körperlicher Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum, Vitamin E, Familiengeschichte von Herzinfarkten bei unter 60-Jährigen.
Genco et al. 1997, USA	Geschlecht, Dauer des Diabetes (10 Jahre)

Wie spezifisch sind die Assoziationen?

Die Spezifität der Assoziationen zwischen oralen Befunden und Herzkrankungen ist zurzeit noch unklar. Die in Tab. VI gezeigten Assoziationen wurden nach bekannten Risikofaktoren für Atherosklerose und koronare Herzkrankungen berichtet; die gefundenen Assoziationen werden also von diesen Faktoren nicht beeinflusst. Eine Variable gilt jedoch eher als Risikofaktor, wenn sie mit einer einzigen Krankheit in Zusammenhang steht und nicht mit mehreren. Die Studie von DE STEFANO et al. (1993) ergab, dass orale Krankheiten mit Sterblichkeit jeder Ursache zusammenhängt; GARCIA & VOKANAS (GARCIA R, VOKONAS P. Periodontal disease and all-cause mortality in the VA Dental Longitudinal study. J Dent Res 75 (Special Issue): 48 (1996) kamen zum selben Ergebnis. OFFENBACHER (1996) zeigte in seiner Studie, dass Parodontitis bei Schwangeren stark mit untergewichtigen Frühgeborenen assoziiert ist. Parodontitis erfüllt also das Kriterium der Spezifität nicht ganz. Die Hinweise insgesamt sind jedoch so gewichtig, dass dieses eine, zurzeit nicht erfüllte Kriterium Parodontitis als Risikofaktor nicht generell ausschliesst. Wie die Beispiele Rauchen und Alkoholkonsum zeigen, kann eine Exposition ein Risikofaktor für mehrere Krankheiten sein.

Tab. VI Zeitliche Abfolge für Assoziationen zwischen oraler Gesundheit und Atherosklerose/koronarer Herzkrankung

Studie	Abfolge
Mattila et al. 1995, Finnland	Orale Gesundheit vor dem 7-Jahres-Follow-up von Herzinfarkt-Patienten
De Stefano et al. 1993, USA	Oraler Gesundheitszustand vor dem 14-Jahres-Follow-up. Ausschluss von bei Studienbeginn Herzkranken wird angenommen.
Beck et al. 1996, USA	Parodontitis und Knochniveau vor dem 18-Jahres-Follow-up bei systemisch gesunden Männern
Joshi-pura et al. 1996, USA	Männer, die zu Studienbeginn über Anzeichen und Symptome einer koronaren Herzkrankung berichteten, wurden von der Studie ausgeschlossen
Genco et al. 1997, USA	Knochenverlust vor dem 10-Jahres-Follow-up

Gibt es einen Dosis-Wirkungs-Effekt?

Wenn der Grad oder die Schwere einer Exposition mit der Inzidenz einer Krankheit zusammenhängt, ist dies ein wichtiger Hinweis auf Ursächlichkeit dieser Exposition. Bei einem Faktor mit kausaler Bedeutung muss das Ausmass der Exposition mit dem Risiko der Erkrankung korrelieren (biologischer Gradient). Abb. 2–4 stammen aus der Studie BECK et al. (1996). Abb. 2 zeigt das Niveau des Knochenverlusts in Beziehung zur kumulativen Inzidenz von koronaren Herzkrankungen, tödlichen koronaren Herzkrankungen und Schlaganfall. Die Punktprognosen und Standardfehler darin zeigen, dass stärkerer Knochenverlust mit einer höheren kumulativen Frequenz von koronaren Herzkrankungen zusammenfällt, was auf einen biologischen Gradienten zwischen Exposition und dem Auftreten der Krankheit hinweist. Dasselbe gilt auch für tödlich verlaufende koronare Herzkrankungen (Abb. 3). Es ist interessant festzustellen, wie hoch das Risiko für fatale koronare Herzkrankungen bei Probanden mit mittleren Knochenverlustwerten von 3 ist (mittlerer Knochenverlust >40%). Die Beziehung für Schlaganfälle (Abb. 4) zeigte dasselbe Muster bis zu einer Rate von 40% Knochenverlust, doch nahm das Risiko nach Überschreiten dieser Marke nicht weiter zu. Das Ausmass an Knochenverlust und die kumulative Inzidenz von koronaren Herzkrankungen insgesamt und mit tödlichem Verlauf wiesen auf einen biologischen Gradienten zwischen der Schwere der Exposition und dem Auftreten der Krankheit hin.

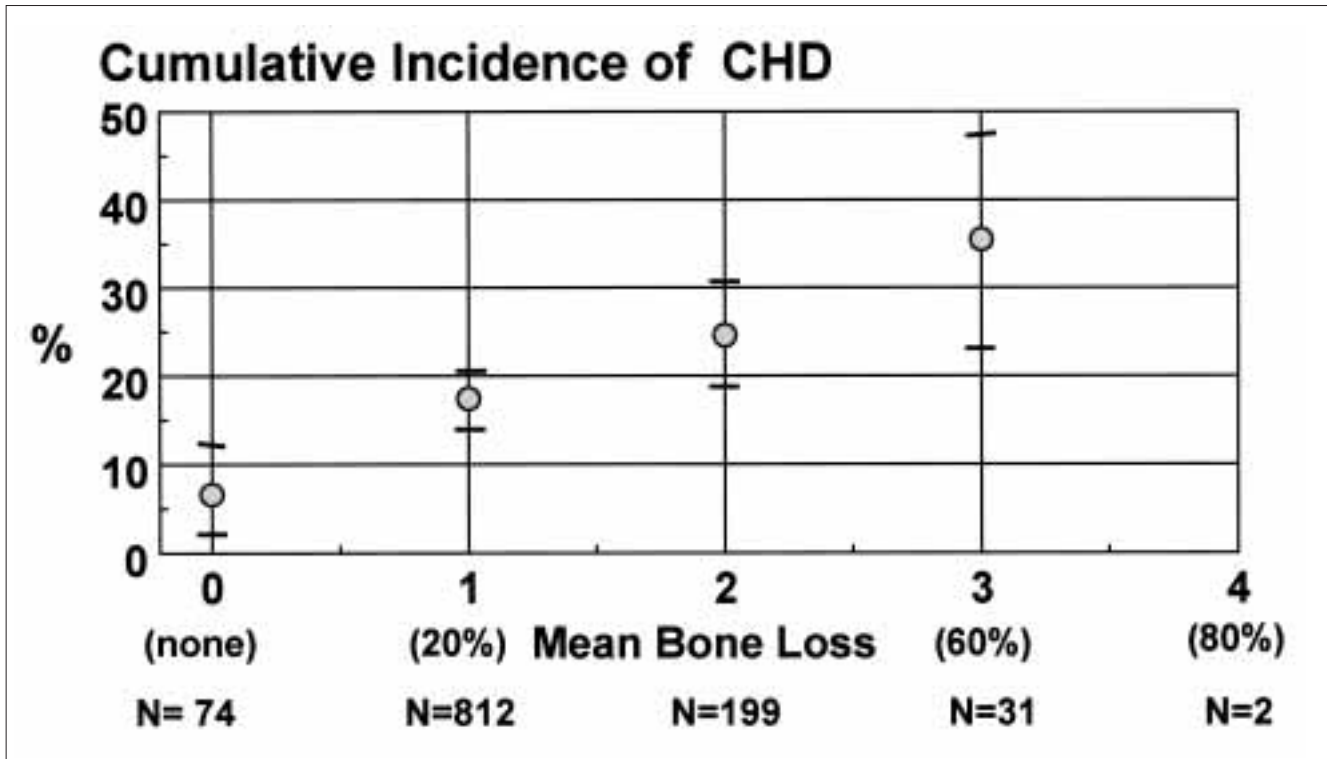


Abb. 2 Knochenverlustniveau und kumulative Inzidenz koronarer Herzkrankungen, berichtigt nach Alter

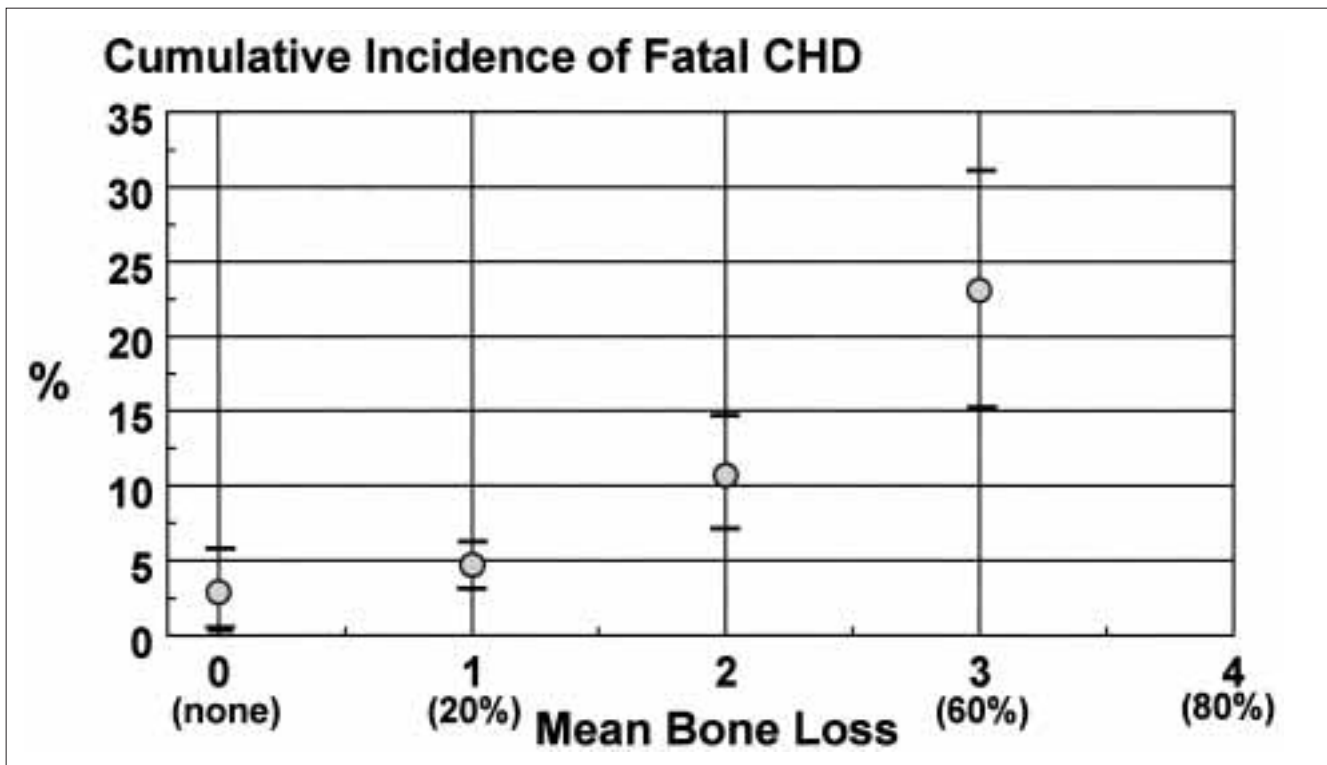


Abb. 3 Knochenverlustniveau und kumulative Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankungen, berichtigt nach Alter

Abb. 5 zeigt neueste Erkenntnisse aus der Studie von BECK et al. (1996), die das Ausmass der Exposition an parodontaler Infektion genauer untersuchte. Darin werden die Anzahl Sondierungsstellen mit >20% Knochenverlust berichtigt nach allen

relevanten Risikofaktoren dargestellt, um einen allfälligen Zusammenhang zwischen Ausmass der Infektion und koronaren Herzkrankungen insgesamt zu beschreiben. Die Linie stellt die vom logistischen Regressionsmodell prognostizierten Werte

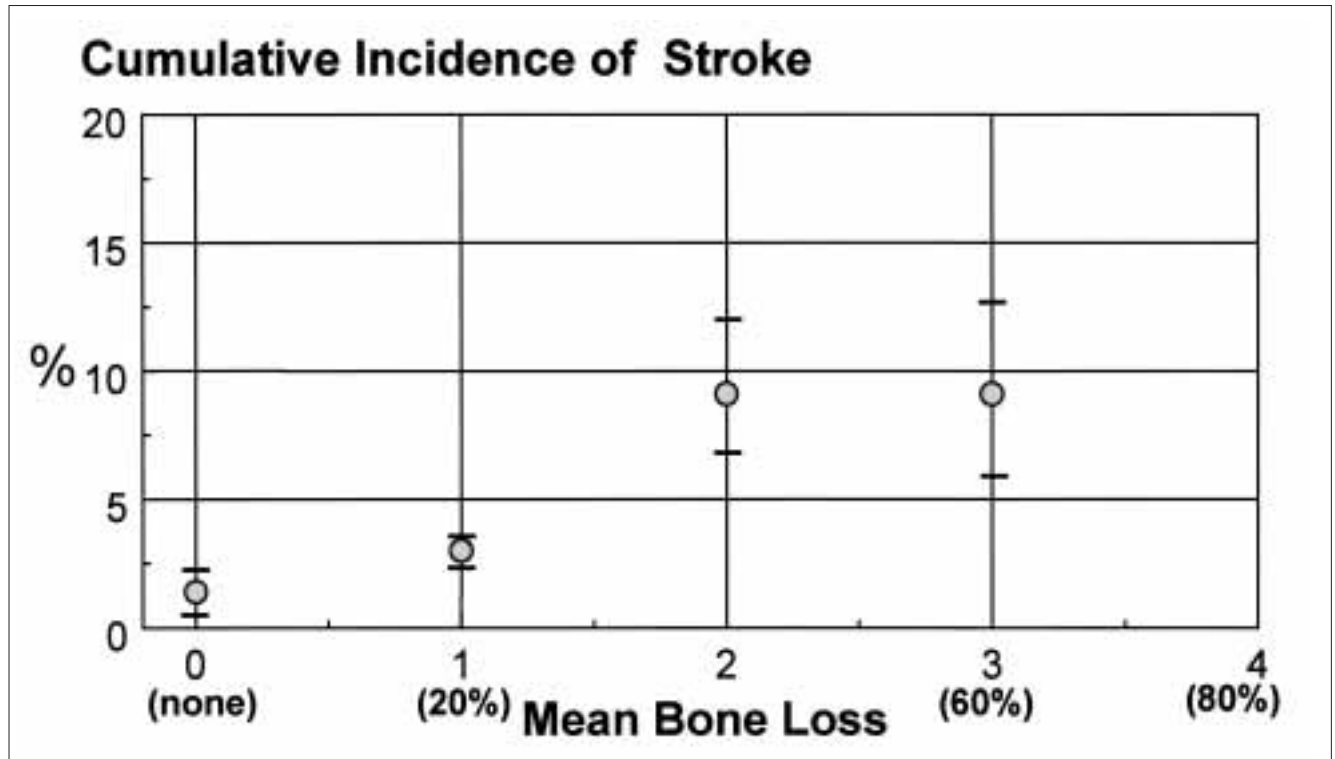


Abb. 4 Knochenverlustniveau und kumulative Inzidenz von Schlaganfällen, berichtigt nach Alter

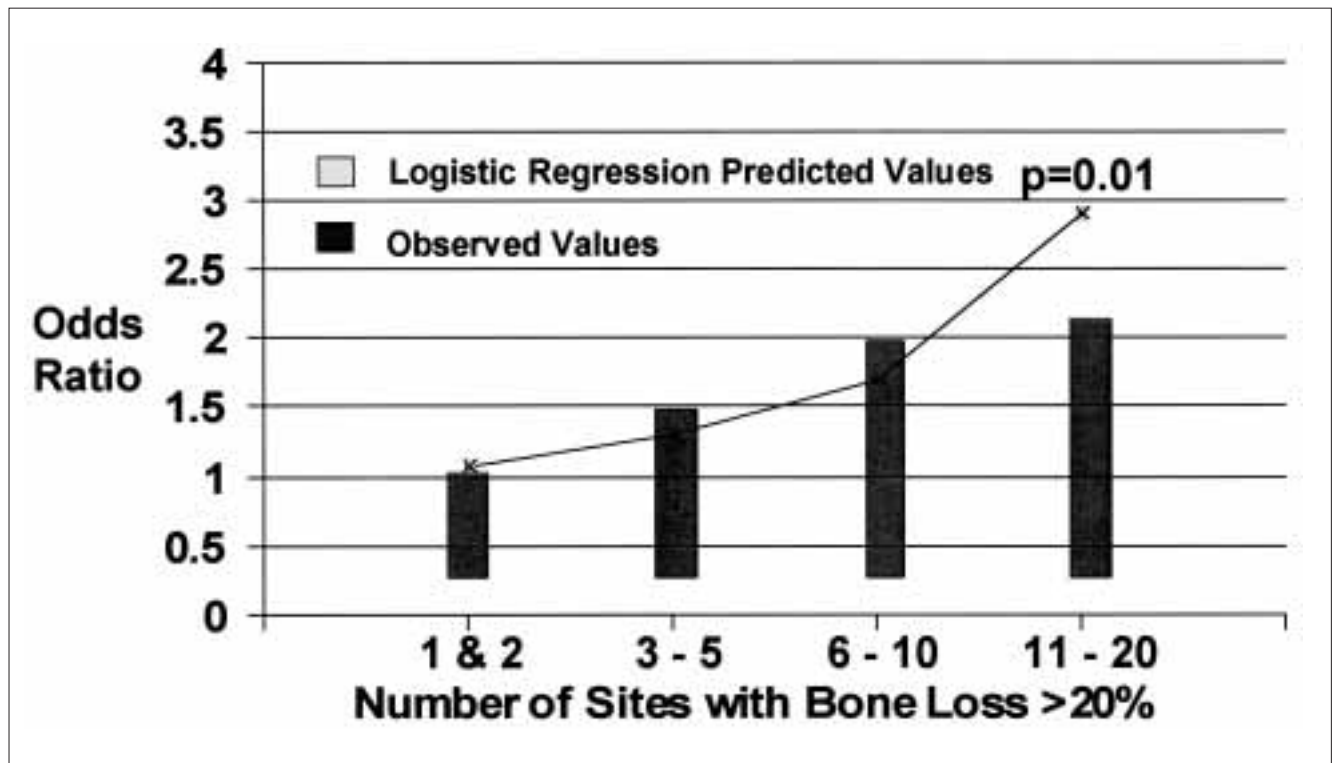


Abb. 5 Quotenverhältnis und 95%-Vertrauensintervall für Anzahl Stellen mit >20% Knochenverlust und koronare Herzkrankungen insgesamt, berichtigt nach Alter und anderen relevanten Risikofaktoren

dar, wenn eine lineare Dosis-Wirkungs-Relation zwischen zunehmender Anzahl Stellen mit Knochenverlust >20% und koronaren Herzkrankungen insgesamt angenommen und nach Alter berichtigt wird. Das Modell ist signifikant mit einem

p-Wert von 0,01 und zeigt, dass die prognostizierten Quotenverhältnisse von 1,04 für eine oder zwei Stellen bis zu 2,9 für 11 bis 20 Stellen reichen. Die Balken zeigen die beobachteten Quotenverhältnisse für diese Werte, die leicht von den prognos-

tizierten abweichen, wobei die am stärksten überschätzte Ratio am Ende der Verteilung liegt (11 bis 20 Stellen). Diese Ergebnisse zeigen, dass mit dem Ausmass der Infektion das Risiko für koronare Herzerkrankung unabhängig von den anderen Risikofaktoren zunimmt, und bestätigt die These eines biologischen Gradienten zwischen Ausdehnung des parodontalen Knochenverlusts und koronaren Herzerkrankungen.

Sind die Assoziationen biologisch plausibel?

Infektionen stehen unter dem Verdacht, ein Risikofaktor für Atherogenese und thromboembolische Ereignisse zu sein (European Society of Cardiology, 1993). Die chronische Entzündungsbelastung, die von parodontalen Infektionen ausgeht, liefert zusammen mit der Reaktion des Patienten darauf die Basis für unser hypothetisches Modell einer Assoziation zwischen parodontaler Erkrankung und Atherosklerose, koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfall. Dieses Modell ist in Abb. 6 dargestellt und wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben (BECK et al. 1996).

Neuere Daten zeigen immer deutlicher, dass es grosse Unterschiede in der Reaktion verschiedener Patienten auf bakterielle Infekte gibt (OFFENBACHER et al. 1994, HERNICHEL-GORBACH et al. 1994). Diese Differenzen werden den interindividuellen Unterschieden im T-Zell-Repertoire und der sekretorischen Kapazität von Monozyten zugeschrieben. So können gewisse Individuen eine anormal heftige entzündliche Reaktion auf bestimmte mikrobielle Erreger oder LPS entwickeln, die sich in der Freisetzung hoher Mengen an Entzündungsmediatoren wie PGE_2 , IL-1 β und TNF α zeigt. Es ist typisch für Individuen dieses hyperinflammatorischen Phänotyps ($M\phi^+$), dass ihre peripheren Monozyten 3–10-mal mehr Mediatoren absondern, als dies bei Individuen des normalen Monozyten-Phänotyps der Fall ist (OFFENBACHER et al. 1994, HERNICHEL-GORBACH et al. 1994). Diese grossen interindividuellen Unterschiede in der Entzündungs-

antwort auf eine bestimmte bakterielle Belastung betrachten verschiedene Forscher als direkte Konsequenz zweier Faktoren: einerseits Gene, die die Reaktion der T-Zellen auf Monozyten regulieren, und andererseits das körpereigene mikrobielle Milieu, das diese Reaktion fördern oder dämpfen kann.

Daten aus unseren (OFFENBACHER et al. 1994, SHAPIRA et al. 1994) und anderen (HERNICHEL-GORBACH et al. 1994) Labors haben ergeben, dass Patienten mit bestimmten Formen parodontaler Erkrankungen einen hyperinflammatorischen Monozyten-Phänotyp ($M\phi^+$) aufweisen. Einerseits handelt es sich dabei um Patienten mit früh auftretender Parodontitis oder mit Rückfällen und andererseits um Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM). Die von uns vorgeschlagene Assoziation des $M\phi^+$ -Phänotyps mit parodontaler Infektion und Atherosklerose stützt sich auf die folgenden übereinstimmenden Beobachtungen: 1. Zellen der monozytischen Linie und die dazugehörigen Zytokine spielen eine kritische Rolle sowohl in der Initiation und Ausbreitung der Atherombildung als auch bei parodontalen Erkrankungen (MARCUS & HAIJAR 1993, OFFENBACHER et al. 1993), 2. scheint $M\phi^+$ sowohl genetischen als auch milieubedingten Einflüssen unterworfen zu sein. Die monozytische Hyperreaktivität auf LPS wurde genetisch versuchsweise der Region HLA-DR3/4 oder -DQ zugeordnet, derselben Region also, in der man auch die höhere Anfälligkeit für IDDM vermutet (TODD 1990, LESLIE et al. 1989). Ausserdem konnte nachgewiesen werden, dass mit einer diätinduzierten Erhöhung des LDL-Spiegels im Serum monozytische Reaktionen auf LPS reguliert werden konnten, was einer verhaltens- oder milieubehängigen Beeinflussung des $M\phi^+$ -Phänotyps entspricht. Bekannte Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen wie hoher Fettkonsum könnten folglich die Monozyten-Sekretion von inflammatorischen und gewebedestruktiven Zytokinen fördern, und dieser Mechanismus könnte dann sowohl die Erkrankungen

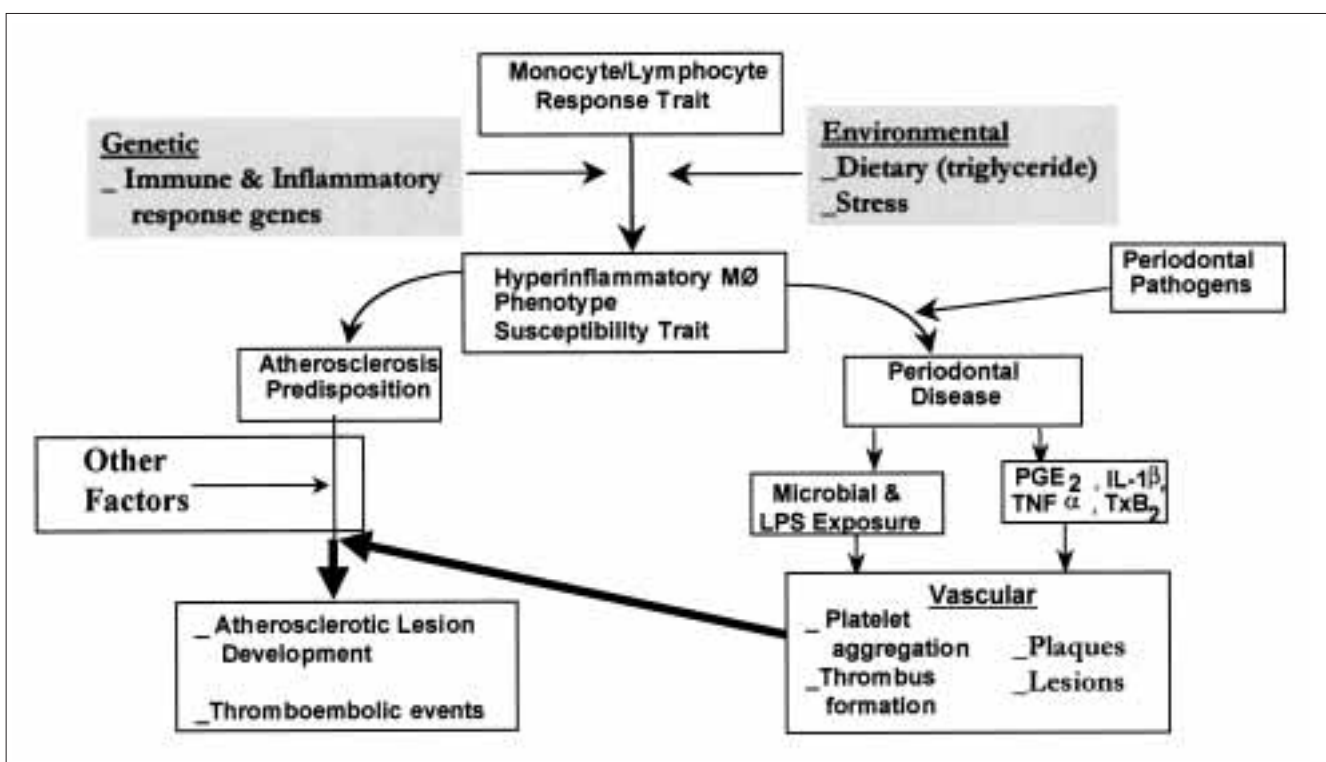


Abb. 6 Vorgeschlagenes Modell

des Herzens als auch des Parodonts verschlimmern.

Die kritische regulierende Rolle des Aktivierungswegs von LPS* $M\phi$ *Mediatoren wurde in der Pathogenese parodontaler Erkrankungen häufig beobachtet. Diese Mediatoren nehmen im parodontalen Gewebe und in der gingivalen Sulkusflüssigkeit mit zunehmender Schwere der Erkrankung sowie während aktiven Schüben des Krankheitsverlaufs dramatisch zu. Es mehren sich die Hinweise, dass der Aktivierungsweg der LPS* $M\phi$ *Mediatoren auch in infektionsassoziiierter Atherogenese und Thromboembolie eine kritische Rolle spielen könnte. Unsere Hypothese lautet also, dass der $M\phi^+$ -Phänotyp gewisse Individuen einem verstärkten Risiko für Atherosklerose/koronare Herzerkrankungen und Parodontitis aussetzt. Ausserdem stellen wir die Behauptung auf, dass bestimmte Faktoren wie z. B. Ernährungsgewohnheiten den $M\phi^+$ -Phänotyp fördern und dadurch eventuell zum Auftreten von Atherosklerose und Parodontitis beitragen. Schliesslich können parodontale Infektionen direkt zur Pathogenese von Atherosklerose und thromboembolischen Ereignissen beitragen, indem sie wiederholte vaskuläre Schübe von LPS und entzündungsfördernden Zytokinen verursachen.

Weitere Daten weisen darauf hin, dass die parodontalen Pathogene selbst eine ätiologische Rolle spielen könnten. HERZBERG et al. (1992) wiesen nach, dass Infektionen mit *S. sanguis*, einem supragingivalen Plaque-Organismus, die Plättchen-Aggregation verstärkt. Sie berichteten über ähnliche Ergebnisse bei *P. gingivalis* (1994), einem parodontalen Pathogen. Ihr Forschungsziel war es, die Bedeutung oraler grampositiver Bakterien, einschliesslich Streptokokken-Arten wie *S. sanguis* und parodontaler Pathogene wie *P. gingivalis*, für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse abzuschätzen. Dies hängt auch mit unserer primären Hypothese zusammen. Ausserdem stützt die Identifizierung von Parodontitis-Pathogenen in Atheromen Herzbergs Ergebnisse (HARASHTY V I, ZAMBON J J, TREVISAN M, SHAH R, ZEID M, GENCO R J. Identification of pathogens in atheromatous plaques. J Dent Res, 1998; 77 [IADR Abstracts]: 666). In 19 von 27 durch Endarteriektomie gewonnenen Atheromen wurden bakterielle DNA parodontaler Pathogene nachgewiesen. Von diesen neunzehn konnten in sechs *A. actinomycetemcomitans*, in sechs *P. gingivalis* und in sieben *P. intermedia* nachgewiesen werden. Es zeigte sich auch eine Tendenz dieser parodontalen Pathogene, zusammen aufzutreten, da sieben Patienten zwei oder mehr Organismen aufwiesen.

Ein kürzlich erschienener Artikel von RIDKER et al. (1997) ergab weitere Hinweise darauf, dass Entzündung eine Ursache für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit sein kann. In einer Studie an 1043 scheinbar gesunden Männern konnte anhand der Konzentration von C-reaktivem Protein im Plasma (ein Indikator für Entzündungen) ein zukünftiges Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall prognostiziert werden. Aspirin-Therapie führte zur Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen einerseits und des Gehalts an C-reaktiven Proteinen andererseits. Diese Ergebnisse zeigen, dass entzündungshemmende Wirkstoffe bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen präventiv wirken können. Ein weiterer, neuerer Artikel verbindet Ridkers Ergebnisse mit Parodontitis. EBERSOLE et al. (1997) fanden bei erwachsenen Parodontitis-Patienten höhere Werte an C-reaktivem Protein (CRP) und Haptoglobin (Hp) als bei parodontal gesunden Probanden. Sowohl die CRP- als auch die Hp-Werte nahmen nach der parodontalen Therapie signifikant ab. Schliesslich beschreiben Loos et al. eine Studie an 153 systemisch gesunden Probanden, darunter 108 Patienten mit unbehandelter Parodontitis und 45 Kontrollpersonen (LOOS B, HUTTER J, VAROUFKAKI H,

BULTHUIS J, CRAADJIK J, HUFFELS RAM, HOEK F K, VAN DER VELDEN U. Levels of C-reactive in periodontitis patients and healthy controls. J Dent Res, 1998; 77 [IADR Abstracts]: 666). Die mittleren CRP-Werte im Plasma waren bei den Parodontitis-Patienten höher (2,5 mg/L gegen 1,2 in der Kontrollgruppe, $p = 0.001$). Ausserdem hatten Patienten mit schwerer Parodontitis (SP) signifikant höhere CRP-Werte als Patienten mit leichter Parodontitis (LP), und bei beiden waren die Werte signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Ausserdem war der Prozentsatz von Patienten mit hohen CRP-Werten (CRP ≥ 3 mg/L) in der SP-Gruppe höher (35%) als in der LP-Gruppe (23%) und der Kontrollgruppe (10%).

Existieren experimentelle Hinweise aus Interventionsstudien an Tieren oder Menschen?

Obwohl Experimente in den ursprünglichen Bradford-Hill-Kriterien für Kausalität nicht vorgesehen sind, werden Assoziationen, die nicht nur letztere erfüllen, sondern auch in gut kontrollierten Experimenten bestätigt werden, ernster genommen. Experimentelle Hinweise stammen meistens aus Tierversuchen, doch wurden auch einige Versuche, meist Interventionsstudien, an Menschen durchgeführt.

Zurzeit haben nur die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Tierversuche von HERZBERG et al. (1992, 1994) Beziehungen zwischen Infektionen mit oralen Organismen und kardiovaskulären Folgen aufgezeigt. Auch sind keine Studien an Menschen bekannt, in denen versucht worden wäre, die Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen durch orale Behandlungen zu verringern.

Diskussion

Es wurden zwei Arten epidemiologischer Kriterien diskutiert, eine zur Bestimmung eines Risikofaktors und eine andere zur Bestimmung der Kausalität. Unser primäres Ziel war es, Untersuchungen zu bewerten, gemäss denen die orale Gesundheit, spezifisch Parodontitis, einen Risikofaktor für Atherosklerose/koronare Herzerkrankungen darstellt. Diese Arbeit wurde jedoch nach den Kriterien für Kausalität strukturiert, da diese strenger sind und unser sekundäres Ziel darin bestand, den Status der oralen Gesundheit als kausalen Faktor für Atherosklerose/koronare Herzerkrankungen zu bewerten.

Die fünf beschriebenen Longitudinalstudien zeigten, dass die Assoziationen zwischen oralem Gesundheitszustand und koronaren Herzerkrankungen bei verschiedenen Populationen und verschiedenen Beurteilungskriterien für Parodontitis (Knochenverlust und Sondierungstiefe) bemerkenswert konsistent sind. Ausserdem zeigten diese Studien, dass die orale Krankheit der Herzkrankheit vorausging, was auch diejenige Studie bestätigte, die die oralen Bedingungen mit neuen Ereignissen nach einem ersten Herzinfarkt verknüpfte.

Weisen die Hinweise Parodontitis als Risikofaktor aus? Wenn nicht: welche zusätzlichen Beweise würden benötigt?

Wenn die Kriterien auch nur knapp erfüllt werden, halten wir die vorliegenden Hinweise doch für ausreichend, um Parodontitis als Risikofaktor für Atherosklerose/koronare Herzerkrankungen zu interpretieren. Einige Vorbehalte bleiben jedoch bestehen. Während die in einem breiten Spektrum von Probanden gefundenen und bemerkenswert konsistenten Assoziationen darauf hinweisen, dass Parodontitis der koronaren Herzerkrankung vorausgeht, stellen sich diese Assoziationen weitge-

hend durch Quotenverhältnisse und Risikorate zwischen 1,2 und 2,8 dar. Dieses Niveau der Assoziation bestätigt zwar, dass orale Erkrankungen an einer grossen Anzahl von Fällen koronarer Herzkrankungen beteiligt sein könnten, doch könnten Assoziationen mit so kleinen Werten möglicherweise auch auf verschiedenen Verzerrungen beruhen. Hinzu kommt, dass alle berücksichtigten Longitudinalstudien Sekundäranalysen von nicht speziell zu diesem Zweck gesammelten Daten waren. Daher wäre es beruhigend, wenn diese Resultate durch speziell zu diesem Zweck durchgeführte Studien bestätigt werden könnten. Besonders nützlich wären Bestätigungen aus Interventionsstudien.

Zeigen die Hinweise, dass Parodontitis kausal sein könnte? Wenn nicht, welche zusätzlichen Hinweise würden benötigt?

Die Frage nach der Spezifität der gefundenen Assoziation zeigt, dass die Assoziationen zwischen oraler Krankheit und Atherosklerose bzw. koronaren Herzkrankungen auch dann signifikant bleiben, wenn relevante, etablierte Risikofaktoren mit einberechnet werden. Einige Studien berichten jedoch, dass Parodontitis mit der Sterblichkeit insgesamt sowie mit Untergewicht bei Neugeborenen assoziiert ist. Diese multiplen Assoziationen schmälern die Glaubwürdigkeit von Parodontitis als kausalem Faktor, da spezifische Assoziationen häufiger kausal sind. Andererseits dürfte die Gesamt-Sterblichkeitsrate stark von kardiovaskulären Krankheiten abhängen, da diese bei älteren Erwachsenen die wichtigste Todesursache sind. Ausserdem liegen oft auch Todesfällen, die anderen Ursachen zugeschrieben werden, Herzkrankungen zu Grunde. Deshalb ist es wichtig, bei Interventionsstudien mit «sekundärer Prävention» von kardiovaskulären Erkrankungen die Gesamtsterblichkeit als Ergebnis mit einzubeziehen. Des Weiteren haben sich gewisse Expositionen, wie z. B. das Rauchen, als Risikofaktor für verschiedene Krankheiten – Herzkrankungen, Krebs und Parodontitis – erwiesen. Schliesslich besteht immer noch die Möglichkeit, dass ein bisher nicht erfasster, noch unbekannter Einfluss Grund für die gefundene Assoziation ist. Wir schliessen daher, dass mehr überzeugende Daten benötigt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu diesem Kriterium zu bestätigen. Bis jetzt hat eine Studie (BECK et al. 1996) Ergebnisse über einen Dosis-Wirkungs-Effekt zwischen Knochenverlust und Inzidenz koronarer Herzkrankungen, tödlich verlaufenen koronaren Herzkrankungen und Schlaganfällen vorgestellt. Darin wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl betroffener Stellen (ein Mass für die Ausdehnung der oralen Erkrankung) und der Inzidenz von koronaren Herzkrankungen nachgewiesen. Wir sind der Meinung, dass Hinweise aus vielen Studien benötigt werden, um die Gültigkeit dieser Ergebnisse zu bestätigen.

Schliesslich haben wir in einer früheren Arbeit (BECK et al. 1996) ein Arbeitsmodell vorgeschlagen (im vorliegenden Artikel zusammengefasst dargestellt), das mit der Literatur über Infektionen und Entzündungen als ätiologischem Faktor für Atherosklerose und koronaren Herzkrankungen übereinstimmt. Andere Studien zeigten eine direktere Rolle von oralen Pathogenen in der Bildung von Atheromatose. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Assoziation zwischen Parodontitis und Herzkrankungen biologisch plausibel ist, und unterstützen das vorgeschlagene Modell, das die Entzündungsreaktion als Schlüsseldeterminante des Risikos sowohl für parodontale Erkrankungen als auch für Atherosklerose und koronare Herzkrankungen zeigt. Es müssen jedoch noch weitere Studien über

andere Aspekte des vorgeschlagenen Modells durchgeführt werden.

Die vorliegenden Hinweise auf eine kausale Rolle von Parodontitis bei der Entstehung von Herzkrankungen genügen nicht als Beweise. Sie lassen aber eine solche kausale Rolle vermuten und es könnte sein, dass die Kriterien für Kausalität in nicht allzu ferner Zukunft erfüllt werden könnten.

Konsequenzen für den praktizierenden Zahnarzt

Wenn die zukünftige Forschung beweisen sollte, dass Parodontitis ein Risikofaktor für Herzkrankungen und Schlaganfälle ist und dass das Risiko, diese Krankheiten zu entwickeln, durch Behandlung der parodontalen Erkrankungen verringert werden kann, wird dies bedeutende Folgen für die zahnärztliche Praxis haben. Je nach Perspektive werden einige der Veränderungen recht positiv, andere eher negativ sein. Nachfolgend eine Liste unserer diesbezüglichen Spekulationen:

- *Wichtigkeit.* Wenn den Menschen die systemischen Konsequenzen von parodontalen Erkrankungen bewusst werden, wird diese Krankheit im öffentlichen Gesundheitssystem mehr Gewicht bekommen. Die Menschen werden ihrer oralen Gesundheit mehr Aufmerksamkeit widmen und sich eher bewusst sein, dass eine Beeinträchtigung der parodontalen Gesundheit ernst zu nehmen ist. Daraus dürfte eine gesteigerte Nachfrage nach parodontalen Behandlungen durch Parodontologen, allgemeine Zahnärzte und Dentalhygienikerinnen entstehen.
- *Wahrnehmung des Risikos.* Früher war die unerwünschte Konsequenz von Parodontitis der Zahnverlust. Diese Wahrnehmung des Risikos könnte sich dramatisch verändern. Das Behalten der eigenen Zähne könnte als ernsthaftes Risiko empfunden werden und Zahnverlust als ein Weg, dieses Risiko zu vermindern. Diese neue Perspektive bedeutet, dass es für praktizierende Zahnärzte schwieriger wird, ihre Patienten entsprechend zu informieren und dass der Berufsstand insgesamt für eine angemessene Information von Praktikern und Öffentlichkeit über diese Themen sensibilisiert werden muss.
- *Herdinfektion.* Die Theorie der Herdinfektion war im frühen 20. Jahrhundert in Mode und führte häufig zu Zahnextraktionen und Zahnlosigkeit. Die Assoziationen parodontaler und systemischer Erkrankungen unterstützen diese Vorstellung der Herdinfektion. Wir verstehen heute jedoch, dass die meisten Krankheiten multikausal sind, und haben eine genauere Vorstellung über das Mass des zusätzlichen Risikos, das jede Komponente mit sich bringt. Ausserdem sind wir heute für die Prävention und Behandlung parodontaler Erkrankungen besser gerüstet. Diese Assoziationen bedeuten jedoch, dass Berufsstand und Öffentlichkeit sich der potenziell ernsthaften Folgen zahnärztlicher Behandlungsentscheide stärker bewusst werden.
- *Verhalten der Ärzte.* Wenn Ärzte mit diesen Assoziationen vertrauter werden, ist anzunehmen, dass sich der Pflegestandard verändern wird. Parodontale Erkrankungen könnten auf die Checkliste zur Erstellung des Risikoprofils eines Patienten für koronare Herzkrankungen und Schlaganfall gesetzt werden. Ausserdem sollte die Untersuchung des oralen Gesundheitszustandes und die Behandlung von parodontalen Erkrankungen Teil der Standardbehandlung für Patienten mit dem entsprechenden Risikoprofil werden. Daraus wird eine Zunahme der Nachfrage nach parodontalen Behandlungen entstehen.
- *Krankenversicherung.* Versicherer, insbesondere solche, die auch Versicherungen für Zahnbehandlungen anbieten, werden eher

präventive zahnärztliche Massnahmen fördern. Ausserdem werden sie eher geneigt sein, für Parodontitis-Behandlungen aufzukommen, um so das Risiko für viel teurere Ansprüche in Folge kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken.

- *Parodontale Medizin*. Alle diese Veränderungen werden es erforderlich machen, dass Zahnärzte gute Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen oralen und systemischen Erkrankungen haben. Ein grösseres oral- und allgemeinmedizinisches Wissen wird nötig sein, um Risiken besser einschätzen, geeignete Behandlungsentscheidungen treffen, richtig behandeln und den Erfolg messen zu können.

Summary

BECK J, OFFENBACHER S: **Oral health and systemic disease: Periodontitis and cardiovascular disease** (in German). *Acta Med Dent Helv* 5: 56–68 (2000)

In most countries, coronary heart disease is one of the leading causes of morbidity and death. This presentation will review the current evidence indicating that oral conditions (specifically periodontitis) may be a risk factor for coronary heart disease. This review is done in the context of the research indicating that inflammation may be one cause of atherosclerosis/CHD and that there is a substantial systemic microbial and inflammatory burden associated with periodontal disease. Studies investigating the relationship between dental conditions and atherosclerosis/CHD are reviewed in terms of the strength, consistency, and specificity of the associations; the time sequence between onset of periodontal disease and onset of heart disease; and dose-response effects. Findings also are presented indicating that the extent of the periodontal infection (a measure reflecting extent of inflammation and possibly, microbial burden) also is related to onset of new CHD events.

We conclude that the available evidence may allow an interpretation of periodontitis being a risk factor for atherosclerosis/CHD, but that there is not yet enough evidence to determine if periodontitis is part of the causal chain. Finally, the potential implications of this association are discussed.

Résumé

Dans la plupart des pays, les maladies cardiovasculaires sont une des causes majeures de maladies et de décès. Ce travail a pour but de mettre en évidence la participation possible des maladies de la cavité buccale (en particulier la parodontite) dans le développement des maladies cardiovasculaires. Cet article se base sur les résultats d'études qui indiquent que des facteurs de l'inflammation pourraient représenter une cause d'athérosclérose et de problèmes cardiovasculaires et que la parodontite provoquerait une forte surcharge systémique inflammatoire et microbienne. Les études sur la relation entre santé bucco-dentaire et athérosclérose ont été examinées selon la force, la reproductibilité et la spécificité des associations entre le début de la parodontite et la survenue de la maladie cardiovasculaire, ainsi que par rapport à la relation dose-effet. De plus, des résultats qui montrent que l'étendue de la parodontite (extension de l'inflammation et de la charge microbienne) est en relation avec la survenue de nouveaux problèmes cardiovasculaires, sont aussi présentés.

Les données qui sont actuellement à disposition montrent que la parodontite est un facteur de risque pour l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. Par contre, sa participation dans la chaîne de réaction de ces maladies n'a pas encore été claire-

ment démontrée.

Finalelement, les conséquences potentielles de cette association sont discutées.

Literaturverzeichnis

- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY: Concensus report for Periodontal diseases: Epidemiology and Diagnosis. *Annals Periodontol* 1 (1): 221–222 (1996)
- BECK J D, GARCIA R G, HEISS H, VOKONAS P, OFFENBACHER S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67 (Supplement): 1123–1137 (1996)
- BECK J D: Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: ELLEN R P, ed. *Periodontal care for older adults*, pp 9–35. Canadian Scholars Press, Inc, Toronto (1992)
- BELL B, ROSE C L, DAMON A: The Veterans Administration longitudinal study of health and aging. *Gerontologist* 6: 179–184 (1966)
- DE STEFANO F, ANDA R F, KAHN H S, WILLIAMSON D F, RUSSELL C M: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 306: 688–691 (1993)
- EBERSOLE J, MACHEN R, STEFFEN M, WILLIAM D: Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 107: 347–352 (1997)
- EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY: *Eur Heart J* 14 (Suppl K): 1–129 (1993)
- FORD F R, SCHAFFER A J: The etiology of infantile acquired hemiplegia. *Arch Neural Psychiatry* 18: 323–47 (1917)
- GRAU A J, BUGGLE F, SIEGLER C, et al.: Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 28:1724–1729 (1997)
- HERNICHEL-GORBACH E, KORNMAN S K, HOLT S C: Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 65: 8–16 (1994)
- HERZBERG M, MACFARLANE G, LIU P, et al.: The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: Interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In: GENCO R, ed. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*. American Society for Microbiology, Washington DC (1994), pp 247–255
- HERZBERG M C, MACFARLANE G D, GONG K: The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infekt Immun* 60 (11): 4809–4818 (1992)
- JOSHUPURA K J, RIMM E B, DOUGLASS C W, TRICHOPOULOS D, ASCHERIO A, WILLETT W C: Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 75 (9): 1631–1636 (1996)
- KAPUR K, GLASS R, LOFTUS E, ALMAN J, FELLER R: The Veterans Administration longitudinal study of oral health and disease. *Ageing Hum Dev* 3: 125–137 (1972)
- KLEINBAUM D, KUPPER L, MORGENSTERN H: *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. Lifetime Learning Pubs, Belmont CA (1982) p. 29
- KWEIDER M, LOWE G, MURRAY G, KINANE D, MCGOWAN D: Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? *Scot Med J* 38: 73–74 (1993)
- LAST J: *A dictionary of epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press, New York (1988)
- LESLIE R D G, LAZARUS N R, VERGANI D: Etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med Bull* 45: 58–72 (1989)
- LILIENFELD A: *Foundations of epidemiology*. Oxford University Press, New York (1967)
- MACKENZIE R S, MILLARD H D: Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent*

- Assoc 66: 192–198 (1963)
- MARCUS A J, HAJJAR D P: Vascular transcellular signalling. *J Lipid Res* 34: 2017–2031 (1993)
- MATTILA K, NIEMINEN M, VALTONEN V, et al.: Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 298: 779–782 (1989)
- MATTILA K, VALLE M S, NIEMINEN M S, VALTONEN V V, HIETANIEMI K L: Dental infections and coronars atherosclerosis. *Atherosclerosis* 103: 205–211 (1993)
- MATTILA K J, VALTONEN V V, NIEMINEN M S, HUTTUNEN J K: Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infectious Diseases* 20: 588–592 (1995)
- NERY E B, MEISTER F, ELLINGER R F, ESLAMI A, MCNAMARA T J: Prevalence of medical problems in periodontal patients obtained from three different populations. *J Clin Periodontol* 58: 564–568 (1987)
- NIETO F J, ADAM E, SORLIE P, et al.: Cohort study of Cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 94: 922–927 (1996)
- OFFENBACHER S, COLLINS J G, YALTA B, et al.: Role of prostaglandins in high risk periodontitis patients. In: GENCO R, HAMADA S, LEHNER T, MCGHEE J, MERGENHAGEN S, eds. *Molecular pathogenesis of periodontal diseases*. ASM Press, Washington DC (1994), pp 203–214
- OFFENBACHER S, HEASMAN P A, COLLINS J G: Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 64: 432–444 (1993)
- OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, COLLINS J, et al.: Periodontal Infection as a risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 67 (Suppl): 1103–1113 (1996)
- OSLER W: Disease of the arteries. In: OSLER W. ed.: *Modern medicine: its practice and theory*. pp 429–447. Lea & Feberger, Philadelphia (1908)
- RIDKER P, CUSHMAN M, STAMPFER M, TRACY R, HENNEKENS C: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973–979 (1997)
- ROSENBERG H M, VENTURA S J, MAURER J D, et al.: Births and deaths: United States, 1995. Monthly vital statistics report; vol 45, no 3, supp. 2, p. 31. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics (1996)
- SHAPIRA L, SOSKOLNE W A, SELA M N, OFFENBACHER S, BARAK V: The secretion of PGE₂, IL-1 β , IL-6 and TNF α by monocytes from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 65: 139–146 (1994)
- SPODICK D H: Inflammation and the onset of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 102: 699–702 (1995)
- SYRAJANEN J, PELTOLA J, VALTONEN V, IVANAINEN M, KASTE M, HUTTUNEN J: Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Internal Med* 225: 179–184 (1989).
- TODD J A: Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today* 11: 122–129 (1990)
- UMINO M, NAGAO M: Systemic diseases in elderly dental patients. *Int Dent J* 43: 213–218 (1993)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: *The World Health Report 1995: Bridging the gaps*. WHO, Geneva (1995)
- ZHOU Y, LEON M B, WACLAWIWI M, et al.: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 335: 624–630 (1996)