

# Einfluss des Tabakkonsums auf das Parodont – ein Update (I)

Teil 1: Epidemiologische und pathogenetische Aspekte tabakbedingter Schädigungen am Parodont

Clemens Walter<sup>1</sup>, Ulrich P. Saxer<sup>2</sup>, Michael M. Bornstein<sup>3</sup>,  
Karl Klingler<sup>4</sup>, Christoph A. Ramseier<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Parodontologie, Endodontologie und Kariologie,  
Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

<sup>2</sup> Prophylaxezentrum Zürich

<sup>3</sup> Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie,  
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

<sup>4</sup> Lungenzentrum Hirslanden, Zürich

<sup>5</sup> Dept. of Periodontics and Oral Medicine,  
University of Michigan, Ann Arbor, USA

Schlüsselwörter:

Tabak, Epidemiologie, Pathogenese, Gingivitis, Parodontitis

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Clemens Walter, OA

Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel

Klinik für Parodontologie, Endodontologie und Kariologie

Hebelstrasse 3, 4056 Basel

Tel. 061 267 26 23/25, Fax 061/267 26 59

E-Mail: clemens.walter@unibas.ch

(Texte français voir page 55)

## Einleitung

Die Auswirkungen des Rauchens auf das Parodont sind von Patrick Brochut und Giorgio Cimasoni in einer umfassenden zweiteiligen Übersichtsarbeit in der Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin im Jahre 1997 vorgestellt worden (BROCHUT & CIMASONI 1997a, BROCHUT & CIMASONI 1997b). Diese hier vorliegende Übersichtsarbeit möchte die in den vergangenen rund 10 Jahren gewonnenen Erkenntnisse in einem sich seither stark erweiterten Themenbereich der Parodontologie aufzeigen. Zudem stellt dieser Artikel nach dem Auftakt im Dezember 2006 (BORNSTEIN et al. 2006) den zweiten Teil der Serienpublikation der Task force des

Diese Übersicht stellt den zweiten Teil einer Serienpublikation der Task force des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» zum Thema «Tabakkonsum und Zahnmedizin» dar. In dieser Arbeit werden der epidemiologische Hintergrund sowie einige pathogenetische Zusammenhänge bei tabakbedingten Parodontalerkrankungen erläutert und kritisch diskutiert. Frühere Publikationen beschrieben den Tabakkonsum bereits als Risikofaktor für Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Der zahnmedizinischen Forschung der letzten Jahre gelang es, dies zu untermauern und weiter zum Verständnis der schädigenden Einwirkungen des Tabakkonsums auf das Parodont beizutragen. Dank einer genaueren Erfassung der Menge gerauchter Zigaretten pro Zeit konnte eine Abhängigkeit des Schweregrades der parodontalen Destruktion von der Dosis und der Dauer des Tabakkonsums gezeigt werden. Es bestehen vielfältige, potenziell pathogenetisch bedeutsame Effekte von Tabakinhaltsstoffen auf die parodontalen Gewebe, die Immunabwehr oder die mikrobielle Zusammensetzung der oralen Flora. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Tabakkonsum die genetisch determinierte Empfänglichkeit für parodontale Erkrankungen verändern kann.

Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» zum Thema «Tabakkonsum und Zahnmedizin» dar («Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» ist ein im Jahr 2002 gegründetes Projekt der Krebsliga Schweiz im Rahmen des nationalen Rauchstopp-Programms «Rauchen schadet – Let it be»: [www.dental-education.ch/smoking](http://www.dental-education.ch/smoking)).

Parodontale Erkrankungen sind multifaktorielle chronische Entzündungen, die zu einem Abbau des Zahnhalteapparates führen (KORNMAN et al. 1997, PAGE et al. 1997). Primäre Ursachen sind eine Infektion mit virulenten Bakterien der oralen Flora und der Einfluss von Risikofaktoren, wie beispielsweise das Zigarettenrauchen oder ein nicht kontrollierter Diabetes Mellitus (HEITZ-

MAYFIELD 2005). Unbehandelt kann die Parodontitis zum Zahnverlust führen. Allgemein anerkannte Massnahmen zur Therapie von Parodontitiden sind das supra- und subgingivale Entfernen von weichen und harten Zahnbelägen, die Parodontalchirurgie bei bestimmten anatomischen Gegebenheiten und eine lebenslange unterstützende Parodontaltherapie (UPT) (AXELSSON et al. 2004). Darüber hinaus sind Massnahmen zur Verhaltensänderung, wie die Optimierung der regelmässigen häuslichen Mundhygiene sowie eine erfolgreiche Tabak-Entwöhnung, die zentralen Voraussetzungen für einen langfristigen Behandlungserfolg (RAMSEIER 2005).

Obwohl frühere Publikationen den Tabakkonsum als Risikofaktor für die Parodontalerkrankungen bereits bestätigt haben (BERGSTROM et al. 1991, GROSSI et al. 1994, HABER 1994, PINDBORG 1947), hat die jüngere zahnmedizinische Forschung zum weiteren Verständnis der schädigenden Einwirkungen des Tabakkonsums auf das Parodont beigetragen. Der hier vorliegende Teil der Literaturübersicht gliedert diese Kenntnisse in die folgenden Abschnitte: a) epidemiologische Untersuchungen sowie b) potenzielle pathogenetische Aspekte der erhöhten Empfänglichkeit für Parodontitiden bei Rauchern.

## Epidemiologische Untersuchungen

Der Konsum von Tabakprodukten in der Schweiz ist weit verbreitet ([www.at-schweiz.ch](http://www.at-schweiz.ch), [www.at-suisse.ch](http://www.at-suisse.ch), [www.at-svizzera.ch](http://www.at-svizzera.ch)). Zigaretten werden von 35% der männlichen und von 26% der weiblichen Bevölkerung konsumiert. Der prozentuale Anteil der rauchenden Jugendlichen in der Schweiz beträgt durchschnittlich 25% (27% männliche und 23% weibliche Jugendliche im Alter von 14 bis 19 Jahren). Diese Zahlen sind mit anderen europäischen oder aussereuropäischen Ländern allgemein vergleichbar, wobei der Anteil der rauchenden männlichen Bevölkerung zur Zeit weltweit etwas höher liegt (KELLER et al. 2006). Einerseits haben diese Zahlen innerhalb der letzten 4 Jahre leicht abgenommen (Abb. 1 und 2): Rauchen in der Totalbevölkerung von 33% (2001) auf 30% (2005), in der jugendlichen Bevölkerung von 31% (2001) auf 25% (2005) (KELLER et al. 2006). Andererseits wird die Schweiz mit einem pro-Kopf-Konsum von rund 7 Zigaretten pro Tag nur noch von den Ländern Spanien, Griechenland, Zypern, Rumänien und den Niederlanden überflügelt (WHO 2002). In mehreren epidemiologischen Untersuchungen, insbesondere in den USA und in der dritten Welt, wurde festgestellt, dass der prozentuale Anteil der Raucher innerhalb niedriger sozio-öko-

nomischer Schichten der Bevölkerung generell höher liegt als in privilegierten Schichten (GARFINKEL 1997).

Zigarettenrauch ist ein komplexes Gemisch mit über 4000 bekannten Substanzen. Neben Nikotin, Reizgasen und Teerstoffen sind auch Kohlenmonoxid, Blausäure und Arsen enthalten. Mindestens 50 dieser Substanzen im Tabakrauch sind nachweislich karzinogen hauptsächlich für Lunge, Kehlkopf, Mundschleimhaut, Harnblase und die Nieren. Das psychoaktive Molekül Nikotin wirkt stimulierend und weist alle Charakteristika einer Droge auf (BENOWITZ 1996). Die Aufnahme dieser schädlichen Inhaltsstoffe kann durch die physikalischen Eigenschaften des Zigarettenfilters nur bedingt vermindert werden. Ausserdem wurde die Zusammensetzung der Tabaksorten industriell bislang noch nicht zum Vorteil der Tabakkonsumenten verändert (DIETHELM et al. 2005). Die Dosis an Schadstoffen, die ein Raucher einnimmt, ist wesentlich abhängig davon, wie das Tabakprodukt konsumiert wird. Die Variablen für den Konsum von Zigaretten in diesem Zusammenhang sind die Anzahl Züge pro Zigarette, die Tiefe der Inhalationen, die Länge des übrig bleibenden Zigarettenstummels, das Vorhandensein eines Filters und die Marke des Zigarettenproduktes (BENOWITZ 1989). Beeindruckend ist die Tatsache, dass Raucher von angeblichen «Light-Zigaretten» (Ausdruck nach 2004 revidierter Tabakverordnung nicht mehr zulässig) tiefere Inhalationen ausführen und dadurch gleichviel Nikotin einatmen, als wenn sie übliche Zigaretten verwenden (BENOWITZ et al. 1983).

## Rauchen als Risikofaktor

Klinische Folgen der Auswirkungen des Tabakkonsums auf das Parodont wurden in der Vergangenheit häufig nicht ausreichend beachtet. Einerseits blieben sie durch eine hohe Prävalenz der Chronischen Parodontitis teilweise verborgen, andererseits haben erst neuere parodontale Messmethoden, wie die Aufzeichnung des klinischen Attachmentniveaus innerhalb von Langzeitstudien, die Folgen des über Jahre andauernden Tabakkonsums deutlich machen können (Abb. 3).

## Zigarettenrauchen

Eine Vielzahl von Querschnittsstudien sowie prospektive Langzeitstudien haben das Zigarettenrauchen als Risikofaktor für die Entstehung sowie das Fortschreiten von Schädigungen des parodontalen Gewebes bestätigt (AXELSSON et al. 1998, BECK et al. 1990, BERGSTROM 1989, BERGSTROM & PREBER 1994, GOULTSCHIN et al. 1990, GROSSI et al. 1994, HABER & KENT 1992, HABER et al. 1993,

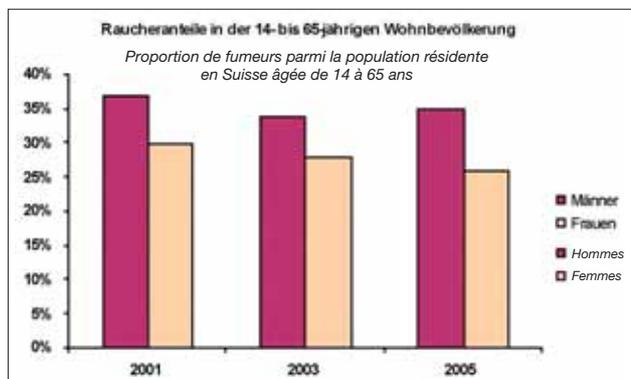


Abb. 1 In der Schweiz raucht etwa ein Drittel (inklusive gelegentlich rauchender Personen) der 14- bis 65-jährigen Wohnbevölkerung.

Fig. 1 En Suisse, un peu moins d'un tiers des habitants âgés de 14 à 65 ans sont des fumeurs (y compris les fumeurs occasionnels).

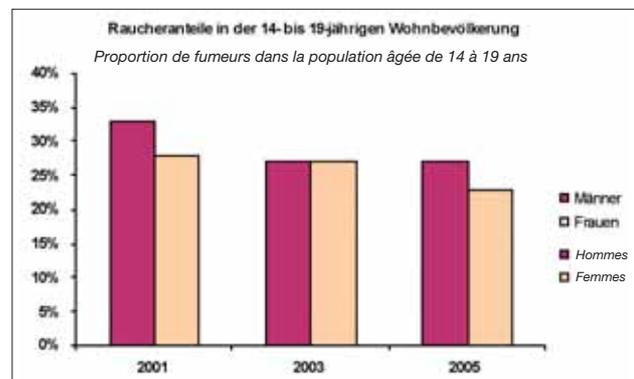


Abb. 2 Der Anteil der regelmässig und gelegentlich rauchenden Jugendlichen, 14- bis 19-jährigen Wohnbevölkerung beträgt rund 25%.

Fig. 2 La proportion des adolescents fumeurs (réguliers et occasionnels) âgés de 14 à 19 ans est d'environ 25%.



Abb. 3 Stark fortgeschrittene chronische Parodontitis (CP) mit massiven Raucherverfärbungen bei ungenügender Mundhygiene. 38-jähriger Patient, Raucher seit 20 Jahren, 40–50 Zigaretten pro Tag.

Fig. 3 Parodontite chronique (PC) avancée avec coloration importante par la fumée du tabac chez un patient de 38 ans présentant une hygiène buccale insuffisante, fumeur depuis 20 ans (40–50 cigarettes par jour).

HYMAN & REID 2003, JETTE et al. 1993, LOCKER 1992, MACHTEI et al. 1997, MARTINEZ-CANUT et al. 1995, RAGNARSSON et al. 1992, STOLTENBERG et al. 1993, TOMAR & ASMA 2000). Wichtig bei der Beurteilung dieser Studien ist die Feststellung, dass der schlechtere parodontale Zustand der Patienten mehrheitlich nicht auf das Vorliegen einer schlechteren Mundhygiene zurückzuführen ist. In einer grösseren epidemiologischen Studie in den USA konnten 42% der Fälle von chronischer Parodontitis mit dem gegenwärtigen Rauchen und 11% mit ehemaligem Rauchen in Verbindung gebracht werden (TOMAR & ASMA 2000). In einer Metaanalyse von Papapanou und Lindhe mit sechs der oben genannten Studien, die ein Total von 2361 Patienten einschlossen, wurde für das Zigarettenrauchen ein statistisch signifikantes Risiko für das Vorhandensein einer chronischen Parodontitis mit der Odds Ratio von 2,82 (95% Vertrauensintervall: 2,36–3,39) festgehalten (PAPAPANOU & LINDHE 2003).

Weiter konnte für das Zigarettenrauchen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden (BERGSTROM et al. 2000, CALSINA et al. 2002, GROSSI et al. 1995, MEISEL et al. 2004, TOMAR & ASMA 2000). In einer 1998 publizierten Literaturübersicht fasste M. Tonetti zusammen, dass Raucher, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten, ein grösseres Voranschreiten der Parodontalerkrankung erlitten, als vergleichsweise Nichtraucher oder ehemalige Raucher (TONETTI 1998). Zur klinischen Erfassung der pro Zeit konsumierten Tabakmenge wurden deshalb vorgeschlagen, die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten oder die Pack years in der Anamnese festzuhalten, obwohl diese anamnestischen Angaben relativ ungenau sind. Kürzlich wurde deshalb eine neue Messgrösse zur Erfassung des Tabakkonsums von Dietrich und Hoffmann eingeführt. Der so genannte Comprehensive Smoking Index (CSI) erlaubt, durch das Einbeziehen der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten sowie der verstrichenen Zeit nach dem Rauchstopp bei ehemaligen Rauchern in Zusammenhang mit der errechneten Halbwertszeit eine Abschätzung der zu erwartenden Dauer der parodontalen Geweberegeneration zu vollziehen (DIETRICH & HOFFMANN 2004).

### Pfeifen- und Zigarettenrauchen

Das Zigarettenrauchen ist in Bezug auf die parodontale Schädigung bislang am besten dokumentiert worden. Obwohl eine

erste Untersuchung aus dem Jahre 1983 keinen Unterschied zwischen Nichtrauchern und Pfeifen- oder Zigarettenrauchern feststellen konnte (FELDMAN et al. 1983), wurde in einer prospektiven Langzeitstudie mit 690 Patienten über einen Zeitraum von 23 Jahren dennoch ein erhöhtes Risiko ermittelt. Pfeifen- und Zigarettenraucher hatten ein ebenso erhöhtes Risiko für Alveolar-knochenrückgang und Zahnverlust wie Zigarettenraucher, wenn sie mit Nichtrauchern verglichen wurden (KRALL et al. 1999). In einer Querschnittsuntersuchung von ALBANDAR et al. konnte weiter festgestellt werden, dass Pfeifen- und Zigarettenraucher ein mit Zigarettenrauchern vergleichbar hohes Risiko hatten für Attachmentverlust, Gingivarezessionen sowie erhöhten Sondierungswerten (ALBANDAR et al. 2000). Aus diesen beiden Untersuchungen geht hervor, dass alle Formen von gerauchten Tabaksorten dem Parodont vergleichbaren Schaden zuführen können.

### Passivrauchen

Nur etwa 30% des von Tabakprodukten erzeugten Rauches gelangt in den Atmungstrakt eines Rauchers. Der grössere Teil verbleibt schwebend in der Umgebungsluft, sodass Mitmenschen im gleichen Raum unvermeidlich schädliche Stoffe einatmen. Ein Passivraucher nimmt bis zu einem Drittel des Nikotins einer gerauchten Zigarette auf.

Eine Untersuchung der Einwirkung von Passivrauchen auf das Parodont wurde mit 273 japanischen Arbeitern durchgeführt. Anhand der parodontalen Sondierungstiefen des Attachmentniveaus sowie der Messung des Nikotinstoffwechselproduktes Cotinin im Speichel konnte festgestellt werden, dass Raucher und Passivraucher je mit einer Odds Ratio von 4,91 (95% Vertrauensintervall: 1,80–13,35) beziehungsweise 2,87 (95% Vertrauensintervall: 1,05–7,82) signifikant häufiger Parodontitis aufwiesen als Nichtraucher (YAMAMOTO et al. 2005). Diese Resultate lassen die Schlussfolgerung zu, dass Passivrauchen ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer chronischen Parodontitis darstellen kann (NISHIDA et al. 2006).

### Smokeless Tobacco

Während das Tabakrauchen ein gesicherter Risikofaktor für die Progression der parodontalen Schädigung darstellt, ist die Auswirkung von Kautabak («chewing tobacco», «spit tobacco») auf die parodontalen Gewebe bislang noch nicht vollständig geklärt (ROBERTSON et al. 1990, WEINTRAUB & BURT 1987). Frühere Querschnittsuntersuchungen an jungen Erwachsenen konnten keine eindeutige Verbindung zwischen smokeless-tobacco-Produkten und der chronischen Parodontitis aufzeigen (GREER & POULSON 1983, OFFENBACHER & WEATHERS 1985, ROBERTSON et al. 1990). Erst in einer grossen epidemiologischen Studie in den USA (National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994) konnte an 12 932 Patienten festgestellt werden, dass Konsumenten von Kautabak zweifach häufiger eine chronische Parodontitis aufwiesen als Nichtkonsumenten (FISHER et al. 2005).

### Potenzielle pathogenetische Aspekte der erhöhten Empfänglichkeit für Parodontitiden bei Rauchern

In Anbetracht der multifaktoriellen Ätiologie parodontaler Erkrankungen (PAGE & KORNMAN 1997, PAGE et al. 1997) soll in diesem Abschnitt auf einige wesentliche Tabakkonsum-assoziierte pathogenetische Mechanismen eingegangen werden (Abb. 4). Eine detailliertere Darstellung würde den Rahmen dieses Artikels übersteigen. Es sei hier deshalb auf entsprechende, kürzlich pub-

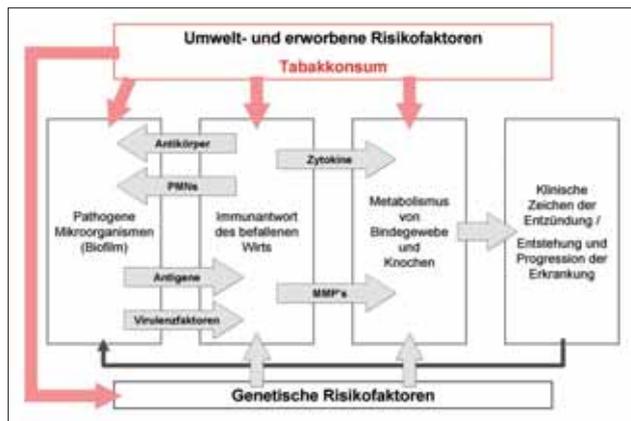


Abb. 4 Derzeitiges Verständnis der Pathogenese parodontaler Erkrankungen, modifiziert nach Page & Kornman (PAGE & KORNMANN 1997). Deutlich wird der multifaktorielle Charakter mit den verschiedenen Wechselwirkungen zwischen Infektion, anlagebedingten Faktoren und beeinflussbaren Risikofaktoren. Der Effekt des Tabakkonsums auf die Immunantwort des befallenen Wirts und die unterschiedlichen Gewebe des Parodonts führt zu einem typischen klinischen Bild der mit Tabakkonsum assoziierten Parodontitis.

lizierte Übersichtsarbeiten verwiesen (KINANE 1999, KINANE & CHESTNUTT 2000, PALMER et al. 2005, RIVERA-HIDALGO 2003).

### Nikotin

Ein Grossteil der für unser Fachgebiet relevanten in-vitro-Untersuchungen analysierte die spezifischen Effekte des Nikotins bzw. von dessen Zerfallsprodukten auf die parodontalen Gewebe. Nikotin wird an der Wurzeloberfläche gespeichert und ist im Serum, Speichel und im Sulkusfluid bei Rauchern erhöht (CHEN et al. 2001, CUFF et al. 1989, JARVIS et al. 2003). Für den Nachweis des Nikotins in den Körperflüssigkeiten eignet sich das Cotinin (Metabolit von Nikotin), da es mit 18 Stunden eine grössere Halbwertszeit hat als Nikotin (2 Stunden) (SCOTT et al. 2001). Allgemeinmedizinisch betrachtet stellt Nikotin insofern ein Problem dar, als dass es für die angenehmen Reaktionen im Gehirn verantwortlich ist und den Konsumenten zu einem Suchtverhalten bringt. Demgegenüber *scheint* Nikotin für einen grossen Teil der parodontalen Schäden verantwortlich zu sein. Da aber generell das Rauchen bzw. die zahlreichen Inhaltsstoffe des Tabakrauchs einen vielfältigen Einfluss auf die Gewebe, die mikrobielle Zusammensetzung oder das Immunsystem haben, können die in-vitro gezeigten Effekte nicht ohne weiteres auf die Situation in-vivo übertragen werden. Es kann im Zusammenhang mit den schädigenden Folgen des Tabakkonsums vielfach nicht klar von ausschliesslichen Wirkungen durch Nikotin oder Cotinin gesprochen werden.

### Oxidative Mechanismen

Durch das Rauchen einer Zigarette werden freie Radikale, so genannte Reactive Oxygene Species (ROS), chemische Verbindungen mit ungepaarten Elektronen, durch den Wirtsorganismus freigesetzt. Beispielsweise die Hydroxyd- ( $\text{HO}^\cdot$ ) und Peroxylradikale ( $\text{HOO}^\cdot$ ) sind, indem sie die Wirts-DNA zerstören, Lipidperoxidation der Zellmembran verursachen, endotheliale Zellen schädigen und das Wachstum der glatten Gefässmuskulatur (VSMC) induzieren, für zahlreiche Gewebeveränderungen verantwortlich (TSAI et al. 2005). ROS aktivieren darüber hinaus die Bildung proinflammatorischer, für die Pathogenese parodontaler Erkrankungen bedeutsamer Mediatoren, wie Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-1 beta

(IL-1 $\beta$ ) (ZHANG et al. 2002). Exogene, wie z. B. die Vitamine C oder E, und endogene, wie z. B. die Enzyme Gluthationperoxydase und Superoxiddismutase, Antioxidantien (AOs) wirken durch Neutralisieren der ROS protektiv.

Unter physiologischen Bedingungen herrscht im menschlichen Organismus ein Gleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Mechanismen (YOUNG 2001). Dauernd erhöhte Nikotinausscheidung im Sulkusfluid führt zu einer ständigen Reduktion des antioxidativen Potenziales. Bei Überwiegen von oxidativen Mechanismen spricht man von oxidativem Stress. Dies wird auch durch Passivrauchen, z. B. bei Kindern im Haushalt rauchender Eltern, induziert (KOSECIK et al. 2005). Oxidativer Stress äussert sich, neben den potenziellen Effekten auf das Parodont, in einer Vielzahl weiterer krankhafter Prozesse, wobei gerade dessen Rolle bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen unbestritten ist (BARTOLD et al. 1984, BATTINO et al. 1999, BROCK et al. 2004, HAIDARA et al. 2006).

### Orale Mikrobiologie

Frühere Studien suggerierten einen höheren Plaquebefall bei Rauchern (PREBER et al. 1980). Es wurde demnach vermutet, dass Raucher nicht nur weniger besorgt sind um ihre allgemeine, sondern auch um ihre orale Gesundheit. Der Effekt des Rauchens lässt sich jedoch nur bemessen, wenn andere Einflussfaktoren, in diesem Fall hauptsächlich die Mundhygiene, bei den zu vergleichenden Gruppen konstant gehalten werden.

Spätere Vergleiche zeigten, dass sich Probanden mit vergleichbarem bakteriellem Plaquebefall im Falle einer Raucheranamnese deutlich im parodontalen Zustand unterschieden (BERGSTROM & PREBER 1986). So konnte unter Verwendung des klassischen Gingivitis-Modells (THEILADE et al. 1966) gezeigt werden, dass die supragingivale Plaqueakkumulation und die mikrobielle Zusammensetzung bei Rauchern und Nichtrauchern vergleichbar, die Ausprägung der Gingivitis jedoch bei Rauchern deutlich reduziert war (BERGSTROM & PREBER 1986, LIE et al. 1995, LIE et al. 1998). Salvi und Mitarbeiter fanden indes keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nie-Rauchern sowohl in klinischen als auch mikrobiologischen Parametern (SALVI et al. 2005).

Im Gegensatz dazu fanden Shiloah et al. bei je 25 Rauchern bzw. Nichtrauchern mit relativ gesundem Parodont, hinsichtlich der Prävalenz, mindestens bei einem der getesteten Stämme Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen (SHILOAH et al. 2000). Bezüglich der Zusammensetzung der subgingivalen Flora liegen ebenfalls widersprüchliche Daten vor (HAFFAJEE & SOCRANSKY 2001, MAGER et al. 2003, VAN DER VELDEN et al. 2003, VAN WINKELHOFF et al. 2001). Es gibt jedoch Hinweise, dass das subgingivale Milieu bei Rauchern verändert und damit möglicherweise günstigere Wachstumsbedingungen für verschiedene Pathogene vorliegen könnten. So verglichen Hanioka und Co-Autoren den Sauerstoffdruck in den «Parodontaltaschen» von Rauchern und Nichtrauchern. Sie zeigten, dass dieser Druck bei Rauchern signifikant erniedrigt war (HANIOKA et al. 2000). Dies würde eine Selektion zugunsten von Anaerobiern begünstigen. Darüber hinaus kolonisieren potenzielle Pathogene wie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* oder *Porphyromonas gingivalis* intensiver auf durch Nikotin veränderten epithelialen Zellen (TEUGHELS et al. 2005). Da die bisher untersuchten Bakterien prinzipiell bei parodontal gesunden Individuen und bei unterschiedlichen Parodontitiden vorkommen können, sind die bisherigen mikrobiologischen Studien nur unter Vorbehalt zu interpretieren (WALTER et al. 2005). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die orale Flora aus über 600 verschiedenen Spezies bestehen kann. Von diesen sind

heute nur ein Bruchteil bekannt oder anzüchtbar und damit der Wissenschaft zugänglich (KAZOR et al. 2003). Es bleibt daher derzeit noch offen, inwiefern die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der mikrobiellen Zusammensetzung bei Rauchern und Nichtrauchern wirklich aussagefähig sind.

### Vaskuläre und endotheliale Veränderungen

Die Endothelzellen, nicht zuletzt die des gut vaskularisierten Parodonts, bilden eine breite Angriffsfläche für die zahlreichen potenziell toxischen Bestandteile des Tabakrauchs, aber auch für die sukzessive freigesetzten Metaboliten des aktivierten Immunsystems des jeweiligen Wirtes. Aus vielen medizinischen Untersuchungen ist der deutliche Effekt des Rauchens auf die Durchblutung und endotheliale Zellfunktionen bekannt (RAUPACH et al. 2006). Wie bereits weiter oben erwähnt, fällt die vaskuläre Entzündungsreaktion im Rahmen eines Gingivitisexperimentes oder hinsichtlich der Blutungsneigung bei parodontalem Sondieren bei Rauchern in einigen Studien geringer aus (BERGSTROM & PREBER 1986, DIETRICH et al. 2004).

Kardachi und Clarke vermuteten im Jahre 1974, dass durch Rauchen die Zufuhr von Sauerstoff und anderen wichtigen Nährstoffen für die Stoffwechsel im Parodontalgewebe nicht mehr ausgewogen und dadurch die Entstehung einer nekrotisierenden Ulzerierenden Gingivitis/Parodontitis (NUG/P) begünstigt werden kann (KARDACHI & CLARKE 1974). Neuere Untersuchungen mit Hilfe von Lasermessungen, sog. Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) konnten dies allerdings nicht bestätigen (MEEKIN et al. 2000). Im Gegenteil, es scheint, dass bei starken Rauchern die gingivalen Bereiche gar stärker durchblutet sind (MAVROPOULOS et al. 2003). Allerdings wurde auch beobachtet, dass sich 3 Tage bis 8 Wochen nach Rauchstopp die Durchblutung deutlich verbesserte. Die Blutungsneigung verdoppelte sich nach vier bis sechs Wochen (NAIR et al. 2003). Lindenboom und Mitarbeiter untersuchten bei zwanzig männlichen, durchschnittlich 25-jährigen Studenten (die Hälfte waren Raucher) die Kapillaren-Dichte in der Gingiva mit der OPS-Technologie (Orthogonal Polarization Spectral Imaging) (LINDEBOOM et al. 2005). Die Kapillardichte pro untersuchter Fläche unterschied sich zwischen Nichtrauchern und Rauchern infolge der geringen Probandenzahl nicht signifikant.

Diese Resultate bestätigten frühere, mit anderen Methoden durchgeführte Untersuchungen, die ebenfalls keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Kapillardichte in der Gingiva feststellen konnten (MIRBOD et al. 2001, PERSSON & BERGSTROM 1998). Demgegenüber zeigte eine immunhistochemische Untersuchung von Razavandi und Mitarbeitern, dass nach Markierung endothelialer Adhäsionsmoleküle (E-Selektin und ICAM-1) in entzündeten Geweben eine signifikant höhere Anzahl an Blutgefässen bei Nichtrauchern verglichen mit Rauchern zu detektieren war (REZAVANDI et al. 2002).

Diese Studien zeigen, dass die beobachteten reduzierten klinischen Entzündungszeichen bei Parodontitiden von Rauchern bisher nicht klar durch ein entsprechendes patho-histologisches Korrelat untermauert werden konnten. Die Effekte des Rauchens müssen daher, nicht nur hinsichtlich dieses Parameters, weiter untersucht werden, um die pathologischen Veränderungen in den parodontalen Geweben besser zu verstehen.

### Wechselwirkungen zwischen Rauchen und potenziellen genetischen Risikofaktoren

Auch bei vergleichbaren Plaqueverhältnissen erkrankt nicht jedes Individuum an einer Parodontitis. Eine genetisch determinierte Empfänglichkeit muss vorhanden sein, um die Entstehung

oder die Progression parodontaler Erkrankungen auszulösen (MICHALOWICZ et al. 1991, MICHALOWICZ et al. 1999). Dank neuer gentechnischer Methoden kann heute versucht werden, diese wirtsspezifischen Faktoren zu identifizieren und möglicherweise für Diagnostik oder Therapieplanung parodontaler Erkrankungen nutzbar zu machen. Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand muss allerdings konstatiert werden, dass für keine der bisher zur Diskussion stehenden Veränderungen im Erbgut, sogenannte Polymorphismen, eine eindeutige Assoziation mit parodontaler Gesundheit oder Erkrankung gezeigt werden konnte (LOOS et al. 2005). Demgegenüber scheint jedoch, charakteristisch für multifaktorielle Erkrankungen, ein synergistischer Effekt bestimmter Polymorphismen und Umweltfaktoren, wie dem Zigarettenrauchen, zu bestehen.

Interleukin-1 $\beta$  ist ein proinflammatorisches Cytokin, welches u.a. von Makrophagen, polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN), Endothelzellen und Fibroblasten sezerniert wird. Es induziert die Produktion von Prostaglandin-E2 (PG-E2) sowie die Sekretion von katabolen Enzymen wie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). McGuire und Nunn beobachteten ihre Patienten in der Praxis während 14 Jahren und stellten bei Rauchern mit einem Interleukin-1 $\beta$ -Polymorphismus deutlich grössere Attachment-Verluste und Sondierungstiefen als bei Nichtrauchern fest (MCGUIRE & NUNN 1999). Auch MEISEL et al. konnten diese Interaktion zwischen Umwelteinflüssen und genetischer Veranlagung in einem Kollektiv von 1085 Probanden zeigen (MEISEL et al. 2004, MEISEL et al. 2002).

Die N-Acetyltransferase-2 (NAT-2) spielt eine zentrale Rolle in der Biotransformation, d.h. in der Modifikation – zumeist körperfremder – potenziell toxischer Substanzen (BOUKOUVALA & FAKIS 2005). Für dieses Enzym konnte gezeigt werden, dass bestimmte genetische Varianten in Zusammenhang mit einem erhöhten Zigarettenkonsum möglicherweise einen verstärkten Einfluss auf den Schweregrad einer Parodontitis haben (KOCHER et al. 2002, MEISEL et al. 2002). Weiterhin gibt es Hinweise, dass auch Polymorphismen anderer Enzyme der Biotransformation (Cytochrom P450, CYP2E4 und Glutathion S-Transferase) einen synergistischen Effekt mit den Rauchgewohnheiten der Patienten aufweisen (KIM et al. 2004).

### Immunologische Aspekte – Einfluss des Rauchens auf PMN-Funktionen

Die Immunantwort des Wirts auf den bakteriellen Reiz ist für die überwiegende Mehrzahl der parodontalen Schäden verantwortlich. Nikotin und andere Bestandteile des Tabakrauchs beeinflussen die Abwehrvorgänge des befallenen Organismus und tragen so weiter zur parodontalen Destruktion bei.

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) spielen eine zentrale Rolle in der primären antibakteriellen, entzündlichen Abwehr (VAN DYKE & VAIKUNTAM 1994). Wichtige Eigenschaften dieser Leukozyten sind die Fähigkeiten zu Chemotaxis, dem «Wandern» der PMN entlang einem Konzentrationsgradienten, die Phagozytose, dem Aufnehmen («Fressen») und ggf. Vernichten von z.B. Bakterien/Pilzen oder bakteriellen Produkten und die Sekretion kataboler Enzyme, wie z.B. Elastase.

Der Übergang von parodontaler Gesundheit zu einer Gingivitis und möglicherweise Parodontitis ist ein kritischer Schritt in der Pathogenese parodontaler Erkrankungen. Guntsch et al. untersuchten den Einfluss des Rauchens auf bestimmte PMN-Funktionen bei parodontal gesunden Probanden (GUNTSCHE et al. 2006). Die Anzahl an PMN variierte zwischen der Nichtrauchergruppe (NRG) und den Rauchergruppen (RG, «light smokers» <5 Zigaretten/Tag, «moderate» 5–15 Zigaretten/Tag, «heavy» >15 Ziga-

retten/Tag). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Während in der NRG ca. 85% der PMN vital waren, zeigte sich in den RG eine deutliche Reduktion in der Anzahl vitaler PMN (75–78%). Darüber hinaus war die Fähigkeit zur Phagozytose in Abhängigkeit der Anzahl gerauchter Zigaretten herabgesetzt, d. h. je mehr geraucht wurde, umso weniger konnten die PMN den hier untersuchten *Candida albicans* phagozytieren.

In einer anderen Studie mit 33 Patienten mit chronischer Parodontitis konnte gezeigt werden, dass zwischen Nichtrauchern und Rauchern keine Unterschiede bezüglich der Gesamtanzahl an PMN bestanden (PETROPOULOS et al. 2004). Wurde eine stellspezifische Analyse durchgeführt, zeigte sich eine deutliche Reduktion an PMN bei Rauchern.

Weiterhin demonstrierte diese Gruppe, dass Raucher eine niedrigere Konzentration von Interleukin-1 $\alpha$  im Sulkusfluid aufwiesen. Es bestand keine Korrelation zwischen der Anzahl PMN und der IL-1 $\alpha$ -Konzentration. Die Autoren beschreiben zudem eine grosse inter- und intraindividuelle Variabilität hinsichtlich der PMN-Anzahl oder der IL-1 $\alpha$ -Konzentration. Demzufolge beeinflusst das Rauchen diese Parameter auf unterschiedliche Weise, und es handelt sich bei der schädigenden Einwirkung auf das Parodont nicht um einen einfachen, eindimensionalen, antiinflammatorischen Effekt.

Ryder et al. zeigten in-vitro eine Reduktion der Fähigkeit zu zytoskelettalen Formveränderungen (f-Aktin) von PMN durch Tabakrauch (RYDER et al. 2002). Dies hat einen Einfluss auf die Chemotaxis oder die Sezernierung von Enzymen von PMN. Pauletto et al. konnten bei Rauchern im Speichel reduzierte Elastase-Konzentrationen feststellen (PAULETTO et al. 2000). Demgegenüber zeigen Persson et al. keinen Unterschied hinsichtlich des Gehalts an Elastase im Sulkusfluid zwischen Rauchern und Nichtrauchern (PERSSON et al. 2001). Diese Autoren berichten jedoch über einen verminderten Gehalt an bestimmten Protease-Inhibitoren (z. B. a-1-Antitrypsin) bei Rauchern.

Ähnlich differierende Ergebnisse konnten auch für andere PMN-Funktionen gezeigt werden. Diese teils widersprüchlichen Ergebnisse sind möglicherweise bedingt durch unterschiedliche untersuchte Populationen oder nicht vergleichbare Versuchsanordnungen. Die reduzierten Entzündungszeichen bei Raucherparodontitiden lassen sich daher hinsichtlich dieses Parameters nicht eindeutig erklären.

### **Effekte auf den Bindegewebs- und Knochenstoffwechsel**

Die Kollagen-Typen I bis VII sind wesentliche Strukturkomponenten der extrazellulären Matrix unterschiedlicher Gewebe. Fibroblasten bilden und sezernieren Kollagen und Kollagen abbauende Enzyme, so genannte Kollagenasen. Eine physiologische Fibroblastenfunktion spielt eine zentrale Rolle für den Erhalt der parodontalen Gewebe und die Wundheilung nach chirurgischer oder konservativer Therapie.

Nikotin wird an der Wurzeloberfläche abgelagert oder im Sulkusfluid ausgeschieden (CUFF et al. 1989). Fibroblasten der Mundhöhle sind daher kontinuierlich Nikotin exponiert.

Nikotin reduziert die Adhäsionsfähigkeit von Fibroblasten auf Dentinoberflächen in-vitro (RAULIN et al. 1988). Verschiedene Gruppen zeigten einen deutlichen dosisabhängigen zytotoxischen Effekt von Nikotin auf unterschiedliche Fibroblastenpopulationen (CHANG et al. 2002, GIANNPOULOU et al. 2001, HO & CHANG 2006). Darüber hinaus zeigten Chang et al., dass Nikotin dosisabhängig die DNA- und Proteinsynthese inhibiert. Bei Zusatz von bestimmten Antioxidantien (2-oxothiazolidine-a-carboxylic acid, OTZ), die den Effekt des Nikotins beeinflussen können, wurde die Zytotoxizität reduziert bzw. gänzlich verhin-

dert (CHANG et al. 2002). Fang und Svoboda zeigten, dass Fibroblasten aus gesundem gingivalem Gewebe nach Kontakt mit Nikotin eine niedrigere Migrationsrate aufwiesen als unbehandelte Kontrollzellen (FANG & SVOBODA 2005).

Weiterhin wurde eine nikotininduzierte Vakuolenbildung, ein Zeichen degenerativer Vorgänge, in Fibroblasten und die gesteigerte Sezernierung von Kollagenasen beobachtet (GIANNPOULOU et al. 1999, TIPTON & DABBOUS 1995).

Parodontitiden gehen bei Rauchern, verglichen mit Nichtrauchern, mit einem erhöhten Verlust an parodontalem Attachment einher. In Tierversuchen konnten verschiedene Effekte des Nikotins auf den Knochenstoffwechsel gezeigt werden (CESAR NETO et al. 2004, HOLLINGER et al. 1999, NOCITI et al. 2001).

Bei Rauchern wurde im Vergleich zu Nichtrauchern ein geringerer Mineralgehalt des Knochens festgestellt und ein erhöhter Kalziumgehalt im Speichel gemessen (SEWON et al. 2004). Darüber hinaus konnte eine verminderte intestinale Resorption von Calcium gezeigt werden (KRALL & DAWSON-HUGHES 1999). Nach den Studien der Gruppe um Tanaka scheint ein synergistischer Effekt von Lipopolysaccharid (LPS), einem Zellwandbestandteil gram-negativer Bakterien, und Nikotin auf den Stoffwechsel von Osteoblasten und Osteoklasten zu bestehen (TANAKA et al. 2006). Dies ist eine der möglichen Erklärungen für den potenziierenden Effekt von unzureichender Plaquekontrolle und Tabakkonsum.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit konnte anhand epidemiologischer Untersuchungen und der Beleuchtung einiger wesentlicher pathogenetischer Effekte des Tabakkonsums auf das Parodont der Einfluss dieses veränderbaren Risikofaktors auf die Pathogenese parodontaler Erkrankungen gezeigt werden. Es lag daher nahe, das von Page & Kornman (PAGE & KORNMAN 1997) eingeführte Schema der Pathogenese um diese Erkenntnisse zu erweitern (Abb. 4). Auch wenn der vielfältige Einfluss des Tabakkonsums auf Erkrankungen des Zahnhalteapparates, insbesondere der des Zigarettenrauchens, noch nicht in allen Einzelheiten geklärt oder verstanden ist, so gilt es als erwiesen, dass nahezu alle Gewebe des Parodonts in ihren physiologischen Funktionen beeinträchtigt werden. Darüber hinaus ist eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung wahrscheinlich, konnte jedoch bisher, wohl aufgrund der Komplexität der oralen Flora, nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Bemerkenswert sind die Hinweise einiger Studien zu einem Synergismus von Tabakkonsum und genetischen Faktoren. Gerade auf diesem Gebiet sind in der Zukunft weitere Erkenntnisse zur Pathogenese zu erwarten. Weiterhin muss konstatiert werden, dass es sich bei der parodontalen Destruktion beim Raucher nicht um einen eindeutigen eindimensionalen, beispielsweise anti-inflammatorischen Effekt, sondern vielmehr um eine vielschichtige Beeinflussung unterschiedlicher Zell- und Gewebefunktionen handelt.

### **Verdankungen**

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» des Nationalen Rauchstopp-Programms «Rauchen schadet – Let it be».

### **Abstract**

WALTER C, SAXER U P, BORNSTEIN M M, KLINGLER K, RAMSEIER C A: **Impact of tobacco use on the periodontium – an update (I) – Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of to-**

**tobacco-related periodontal diseases** (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 117: 45–54 (2007)

This literature review represents the second in a series of articles from the Swiss task force «Smoking – Intervention in the private dental office» on the topic «tobacco use and dental medicine». In this article, the epidemiological background as well as some pathogenetic processes are described and discussed critically for tobacco-related periodontal diseases. Earlier publications confirmed tobacco consumption as a risk factor for periodontal diseases. Over the last few years, oral health research has significantly contributed to the understanding of the mechanisms leading to the deterioration of the hard and soft tissues supporting the teeth. With the recording of the number of cigarettes smoked per day and the amount of years tobacco was used, a dose response relationship was established. Various, potentially significant pathogenic effects of tobacco-related substances may exist on the periodontal tissues, the immune response system or the composition of the oral flora. Moreover, there is reference that tobacco consumption may change the genetically determined susceptibility for periodontal diseases.

## Literatur

- ALBANDAR J M, STRECKFUS C F, ADESANYA M R, WINN D M: Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 71: 1874–1881 (2000)
- AXELSSON P, NYSTROM B, LINDHE J: The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 31: 749–757 (2004)
- AXELSSON P, PAULANDER J, LINDHE J: Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol* 25: 297–305 (1998)
- BARTOLD P M, WIEBKIN O W, THONARD J C: The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodontol Res* 19: 390–400 (1984)
- BATTINO M, BULLON P, WILSON M, NEWMAN H: Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 10: 458–476 (1999)
- BECK J D, KOCH G G, ROZIER R G, TUDOR G E: Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *J Periodontol* 61: 521–528 (1990)
- BENOWITZ N L: Health and public policy implications of the „low yield“ cigarette. *N Engl J Med* 320: 1619–1621 (1989)
- BENOWITZ N L: Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 597–613 (1996)
- BENOWITZ N L, HALL S M, HERNING R I, JACOB P, 3RD, JONES R T, OSMAN A L: Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Engl J Med* 309: 139–142 (1983)
- BERGSTROM J: Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 17: 245–247 (1989)
- BERGSTROM J, ELIASSON S, DOCK J: A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 71: 1338–1347 (2000)
- BERGSTROM J, ELIASSON S, PREBER H: Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 62: 242–246 (1991)
- BERGSTROM J, PREBER H: The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontol Res* 21: 668–676 (1986)
- BERGSTROM J, PREBER H: Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 65: 545–550 (1994)
- BORNSTEIN M M, KLINGLER K, SAXER U P, WALTER C, RAMSEIER C A: Tabakassoziierte Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 1261–1274 (2006)
- BOUKOUVALA S, FAKIS G: Arylamine N-acetyltransferases: what we learn from genes and genomes. *Drug Metab Rev* 37: 511–564 (2005)
- BROCHUT P F, CIMASONI G: Auswirkungen des Rauchens auf das Parodont (I). Historischer Rückblick und klinische Aspekte. Eine Literaturübersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 107: 672–686 (1997a)
- BROCHUT P F, CIMASONI G: Auswirkungen des Rauchens auf das Parodont (II). Pathogene Mechanismen und Schwierigkeiten in der Behandlung. Eine Literaturübersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 107: 771–786 (1997b)
- BROCK G R, BUTTERWORTH C J, MATTHEWS J B, CHAPPLE I L: Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 31: 515–521 (2004)
- CALSINA G, RAMON J M, ECHEVERRIA J J: Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 29: 771–776 (2002)
- CESAR NETO J B, DE SOUZA A P, BARBIERI D, MORENO H JR., SALLUM E A, NOCITI F H, JR.: Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats. *J Periodontol* 75: 995–1000 (2004)
- CHANG Y C, HUANG F M, TAI K W, YANG L C, CHOU M Y: Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro. *J Periodontol Res* 37: 279–285 (2002)
- CHEN X, WOLFF L, AEPPLI D, GUO Z, LUAN W, BAEUM V, FEJESKOV O: Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 28: 331–339 (2001)
- CUFF M J, MCQUADE M J, SCHEIDT M J, SUTHERLAND D E, VAN DYKE T E: The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol* 60: 564–569 (1989)
- DIETHELM P A, RIELLE J C, MCKEE M: The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see. *Lancet* 366: 86–92 (2005)
- DIETRICH T, BERNIMOULIN J P, GLYNN R J: The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol* 75: 16–22 (2004)
- DIETRICH T, HOFFMANN K: A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *J Dent Res* 83: 859–863 (2004)
- FANG Y, SVOBODA K K: Nicotine inhibits human gingival fibroblast migration via modulation of Rac signalling pathways. *J Clin Periodontol* 32: 1200–1207 (2005)
- FELDMAN R S, BRAVACOS J S, ROSE C L: Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol* 54: 481–487 (1983)
- FISHER M A, TAYLOR G W, TILASHALSKI K R: Smokeless Tobacco and Severe Active Periodontal Disease, NHANES III. *J Dent Res* 84: 705–710 (2005)
- GARFINKEL L: Trends in cigarette smoking in the United States. *Prev Med* 26: 447–450 (1997)
- GIANNOPOULOU C, GEINOZ A, CIMASONI G: Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol* 26: 49–55 (1999)
- GIANNOPOULOU C, ROEHRICH N, MOMBELLI A: Effect of nicotine-treated epithelial cells on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol* 28: 769–775 (2001)
- GOULTSCHIN J, COHEN H D, DONCHIN M, BRAYER L, SOSKOLNE W A: Association of smoking with periodontal treatment needs. *J Periodontol* 61: 364–367 (1990)

- GREER R O JR., POULSON T C: Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teen-agers. Part I. Clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 56: 275–284 (1983)
- GROSSI S G, GENCO R J, MACHTEI E E, HO A W, KOCH G, DUNFORD R, ZAMBON J J, HAUSMANN E: Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 66: 23–29 (1995)
- GROSSI S G, ZAMBON J J, HO A W, KOCH G, DUNFORD R G, MACHTEI E E, NORDERYD O M, GENCO R J: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65: 260–267 (1994)
- GUNTSCH A, ERLER M, PRESHAW P M, SIGUSCH B W, KLINGER G, GLOCKMANN E: Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res* 41: 184–188 (2006)
- HABER J: Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol*: 12–18 (1994)
- HABER J, KENT R L: Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol* 63: 100–106 (1992)
- HABER J, WATTLES J, CROWLEY M, MANDELL R, JOSHIPURA K, KENT R L: Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 64: 16–23 (1993)
- HAFFAJEE A D, SOCRANSKY S S: Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 28: 377–388 (2001)
- Haidara M A, Yassin H Z, Rateb M, Ammar H, Zorkani M A: Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 4: 215–227 (2006)
- HANIOKA T, TANAKA M, TAKAYA K, MATSUMORI Y, SHIZUKUISHI S: Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 71: 550–554 (2000)
- HEITZ-MAYFIELD L J: Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 196–209 (2005)
- HOY C, CHANG Y C: Regulation of nicotine-induced cyclooxygenase-2 protein expression in human gingival fibroblasts. *Acta Pharmacol Sin* 27: 409–413 (2006)
- HOLLINGER J O, SCHMITT J M, HWANG K, SOLEYMANI P, BUCK D: Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res* 45: 294–301 (1999)
- HYMAN J J, REID B C: Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol* 30: 230–237 (2003)
- JARVIS M J, PRIMATESTA P, ERENS B, FEYERABEND C, BRYANT A: Measuring nicotine intake in population surveys: comparability of saliva cotinine and plasma cotinine estimates. *Nicotine Tob Res* 5: 349–355 (2003)
- JETTE A M, FELDMAN H A, TENNSTEDT S L: Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health* 83: 1271–1276 (1993)
- KARDACHI B J, CLARKE N G: Aetiology of acute necrotising ulcerative gingivitis: a hypothetical explanation. *J Periodontol* 45: 830–832 (1974)
- KAZOR C E, MITCHELL P M, LEE A M, STOKES L N, LOESCHE W J, DEWHIRST F E, PASTER B J: Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol* 41: 558–563 (2003)
- KELLER R, KREBS H, HORNING R (2006): *Der Tabakkonsum der Schweizer Wohnbevölkerung in den Jahren 2001 bis 2005 – Schweizerische Umfrage zum Tabakkonsum (Tabakmonitoring)*. Bundesamt für Gesundheit (BAG).
- KIM J S, PARK J Y, CHUNG W Y, CHOI M A, CHO K S, PARK K K: Polymorphisms in genes coding for enzymes metabolizing smoking-derived substances and the risk of periodontitis. *J Clin Periodontol* 31: 959–964 (2004)
- KINANE D F: Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 4: 54–64 (1999)
- KINANE D F, CHESTNUTT I G: Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 11: 356–365 (2000)
- KOCHER T, SAWAF H, FANGHANEL J, TIMM R, MEISEL P: Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *J Clin Periodontol* 29: 21–27 (2002)
- KORNMAN K S, PAGE R C, TONETTI M S: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 14: 33–53 (1997)
- KOSECIK M, EREL O, SEVINC E, SELEK S: Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 100: 61–64 (2005)
- KRALL E A, DAWSON-HUGHES B: Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 14: 215–220 (1999)
- KRALL E A, GARVEY A J, GARCIA R I: Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. *J Am Dent Assoc* 130: 57–64 (1999)
- LIE M A, DANSER M M, VAN DER WEIJDEN G A, TIMMERMAN M F, DE GRAAFF J, VAN DER VELDEN U: Oral microbiota in subjects with a weak or strong response in experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 22: 642–647 (1995)
- LIE M A, VAN DER WEIJDEN G A, TIMMERMAN M F, LOOS B G, VAN STEENBERGEN T J, VAN DER VELDEN U: Oral microbiota in smokers and non-smokers in natural and experimentally-induced gingivitis. *J Clin Periodontol* 25: 677–686 (1998)
- LINDEBOOM J A, MATHURA K R, HARKISOEN S, VAN DEN AKKER H P, INCE C: Effect of smoking on the gingival capillary density: assessment of gingival capillary density with orthogonal polarization spectral imaging. *J Clin Periodontol* 32: 1208–1212 (2005)
- LOCKER D: Smoking and oral health in older adults. *Can J Public Health* 83: 429–432 (1992)
- LOOS B G, JOHN R P, LAINE M L: Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 159–179 (2005)
- MACHTEI E E, HAUSMANN E, GROSSI S G, DUNFORD R, GENCO R J: The relationship between radiographic and clinical changes in the periodontium. *J Periodontol Res* 32: 661–666 (1997)
- MAGER D L, HAFFAJEE A D, SOCRANSKY S S: Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. *J Clin Periodontol* 30: 1031–1037 (2003)
- MARTINEZ-CANUT P, LORCA A, MAGAN R: Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 22: 743–749 (1995)
- MAVROPOULOS A, AARS H, BRODIN P: Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol* 30: 214–221 (2003)
- MCGUIRE M K, NUNN M E: Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 70: 49–56 (1999)
- MEEKIN T N, WILSON R F, SCOTT D A, IDE M, PALMER R M: Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol* 27: 236–242 (2000)
- MEISEL P, SCHWAHN C, GESCH D, BERNHARDT O, JOHN U, KOCHER T: Dose-effect relation of smoking and the interleukin-1 gene

- polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 75: 236–242 (2004)
- MEISEL P, SIEGEMUND A, DOMBROWA S, SAWAF H, FANGHAENEL J, KOCHER T: Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 73: 27–32 (2002)
- MICHALOWICZ B S, AEPPLI D P, KUBA R K, BEREUTER J E, CONRY J P, SEGAL N L, BOUCHARD T J JR., PIHLSTROM B L: A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res* 70: 1431–1435 (1991)
- MICHALOWICZ B S, WOLFF L F, KLUMP D, HINRICH S J E, AEPPLI D M, BOUCHARD T J JR., PIHLSTROM B L: Periodontal bacteria in adult twins. *J Periodontol* 70: 263–273 (1999)
- MIRBOD S M, AHING S I, PRUTHI V K: Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 72: 1318–1323 (2001)
- NAIR P, SUTHERLAND G, PALMER R M, WILSON R F, SCOTT D A: Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol* 30: 435–437 (2003)
- NISHIDA N, YAMAMOTO Y, TANAKA M, MAEDA K, KATAOKA K, NAKAYAMA K, MORIMOTO K, SHIZUKUSHI S: Association between passive smoking and salivary markers related to periodontitis. *J Clin Periodontol* (2006)
- NOCITI F H JR., NOGUEIRA-FILHO G R, TRAMONTINA V A, MACHADO M A, BARROS S P, SALLUM E A, SALLUM A W: Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown: an in vivo study. *J Periodontal Res* 36: 361–366 (2001)
- OFFENBACHER S, WEATHERS D R: Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. *J Oral Pathol* 14: 169–181 (1985)
- PAGE R C, KORNMAN K S: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 14: 9–11 (1997)
- PAGE R C, OFFENBACHER S, SCHROEDER H E, SEYMOUR G J, KORNMAN K S: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14: 216–248 (1997)
- PALMER R M, WILSON R F, HASAN A S, SCOTT D A: Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 180–195 (2005)
- PAPAPANOU P N, LINDHE J (2003): Epidemiology of Periodontal Diseases In *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Eds. J. Lindhe, T. Karring & N. P. Lang, pp. 50–80. Unighted Kingdom: Blackwell Munksgaard
- PAULETTO N C, LIEDE K, NIEMINEN A, LARJAVA H, UITTO V J: Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. *J Periodontol* 71: 58–62 (2000)
- PERSSON L, BERGSTROM J: Smoking and vascular density of healthy marginal gingiva. *Eur J Oral Sci* 106: 953–957 (1998)
- PERSSON L, BERGSTROM J, ITO H, GUSTAFSSON A: Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 72: 90–95 (2001)
- PETROPOULOS G, MCKAY I J, HUGHES F J: The association between neutrophil numbers and interleukin-1 $\alpha$  concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 31: 390–395 (2004)
- PINDBORG J J: Tobacco and Gingivitis. I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus. *J Dent Res* 26: 261–264 (1947)
- PREBER H, KANT T, BERGSTROM J: Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol* 7: 106–113 (1980)
- RAGNARSSON E, ELIASSON S T, OLAFSSON S H: Tobacco smoking, a factor in tooth loss in Reykjavik, Iceland. *Scand J Dent Res* 100: 322–326 (1992)
- RAMSEIER C A: Potential impact of subject-based risk factor control on periodontitis. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 283–290 (2005)
- RAULIN L A, MCPHERSON J C, 3rd, MCQUADE M J, HANSON B S: The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 59: 318–325 (1988)
- RAUPACH T, SCHAFFER K, KONSTANTINIDES S, ANDREAS S: Second-hand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 27: 386–392 (2006)
- REZAVANDI K, PALMER R M, ODELL E W, SCOTT D A, WILSON R F: Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med* 31: 59–64 (2002)
- RIVERA-HIDALGO F: Smoking and periodontal disease. *Periodontol* 2000 32: 50–58 (2003)
- ROBERTSON P B, WALSH M, GREENE J, ERNSTER V, GRADY D, HAUCK W: Periodontal effects associated with the use of smokeless tobacco. *J Periodontol* 61: 438–443 (1990)
- RYDER M I, WU T C, KALLAOS S S, HYUN W: Alterations of neutrophil f-actin kinetics by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res* 37: 286–292 (2002)
- SALVI G E, RAMSEIER C A, KANDYLAKI M, SIGRIST L, AWEDOWA E, LANG N P: Experimental gingivitis in cigarette smokers: a clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol* 32: 441–447 (2005)
- SCOTT D A, PALMER R M, STAPLETON J A: Dose-years as an improved index of cumulative tobacco smoke exposure. *Med Hypotheses* 56: 735–736 (2001)
- SEWON L, LAINE M, KARJALAINEN S, DOROGUINSKAIA A, LEHTONEN-VEROMAA M: Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. *Arch Oral Biol* 49: 355–358 (2004)
- SHILOAH J, PATTERS M R, WARING M B: The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers. *J Periodontol* 71: 562–567 (2000)
- STOLTENBERG J L, OSBORN J B, PIHLSTROM B L, HERZBERG M C, AEPPLI D M, WOLFF L F, FISCHER G E: Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 64: 1225–1230 (1993)
- TANAKA H, TANABE N, SHOJI M, SUZUKI N, KATONO T, SATO S, MOTOHASHI M, MAENO M: Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E2 production by osteoblasts. *Life Sci* 78: 1733–1740 (2006)
- TEUGHELS W, VAN ELDERE J, VAN STEENBERGHE D, CASSIMAN J J, FIVES-TAYLOR P, QUIRYNEN M: Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol* 76: 1315–1322 (2005)
- THEILADE E, WRIGHT W H, JENSEN S B, LOE H: Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res* 1: 1–13 (1966)
- TIPTON D A, DABBOUS M K: Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 66: 1056–1064 (1995)
- TOMAR S L, ASMA S: Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 71: 743–751 (2000)
- TONETTI M S: Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 3: 88–101 (1998)

- TSAI C C, CHEN H S, CHEN S L, HO Y P, HO K Y, WU Y M, HUNG C C: Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 40: 378–384 (2005)
- VAN DER VELDEN U, VAROUFAKI A, HUTTER J W, XU L, TIMMERMAN M F, VAN WINKELHOFF A J, LOOS B G: Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 30: 603–610 (2003)
- VAN DYKE T E, VAIKUNTAM J: Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*: 19–27 (1994)
- VAN WINKELHOFF A J, BOSCH-TIJHOF C J, WINKEL E G, VAN DER REIJDEN W A: Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 72: 666–671 (2001)
- WALTER C, PURUCKER P, BERNIMOULIN J P, SUTTORP N, MEYER J, WEIGER R: [Critical assessment of microbiological diagnostics in periodontal diseases with special focus on *Porphyromonas gingivalis*]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 115: 415–424 (2005)
- WEINTRAUB J A, BURT B A: Periodontal effects and dental caries associated with smokeless tobacco use. *Public Health Rep* 102: 30–35 (1987)
- WHO (2002): Tobacco control country profiles. ed. [http://www.who.int/tobacco/global\\_data/country\\_profiles/en/](http://www.who.int/tobacco/global_data/country_profiles/en/)
- YAMAMOTO Y, NISHIDA N, TANAKA M, HAYASHI N, MATSUSE R, NAKAYAMA K, MORIMOTO K, SHIZUKUISHI S: Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol* 32: 1041–1046 (2005)
- YOUNG I S: Measurement of total antioxidant capacity. *J Clin Pathol* 54: 339 (2001)
- ZHANG J, LIU Y, SHI J, LARSON D F, WATSON R R: Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med* (Maywood) 227: 823–829 (2002)