

Aus der Abteilung für Parodontologie in der Poliklinik für Zahnerhaltung und
Parodontologie

der Universität Würzburg

Abteilungsleiter: Professor Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf

Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen

–

**Einfluss der Veränderung des subgingivalen Mikrobioms nach
systematischer Parodontaltherapie auf Parameter der arteriellen
Gefäßsteifigkeit**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Annekathrin Büchsenschütz-Göbeler geb. Schüttler

aus Korbach

Würzburg, September 2017

Referent: Professor Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhaut

Korreferent: Privatdozent Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Christoph Schoen

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. September 2017

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 1 -
1.1	Parodontitis	- 3 -
1.1.2	Ätiologie der Parodontitis	- 3 -
1.1.3	Parodontitis-Klassifikation	- 4 -
1.1.3.1	chronische Parodontitis.....	- 5 -
1.1.3.2	aggressive Parodontitis.....	- 5 -
1.1.4	Risikofaktoren.....	- 6 -
1.2	Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	- 6 -
1.2.1	Arteriosklerose.....	- 7 -
1.2.1.1	Pathogenese der Arteriosklerose.....	- 7 -
1.2.2	arterielle Gefäßsteifigkeit.....	- 8 -
1.3	Parameter der Pulswellen-Analyse	- 9 -
1.3.1	aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao).....	- 9 -
1.3.2	Augmentationsdruck (AugP) und Augmentationsindex (Alx).....	- 10 -
1.3.3	Blutdruck und aortaler Pulsdruck (PPao).....	- 11 -
1.4	Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	- 12 -
1.5	Parameter zur kardiovaskulären Risiko-Stratifizierung und Parodontitis.....	- 13 -
1.5.1	Intima-Media Dicke der <i>Arteria carotis</i>	- 13 -
1.5.2	C-reaktives Protein	- 14 -
1.5.3	Flussvermittelte Dilatation peripherer Arterien (FMD).....	- 15 -
1.5.4	aortale Pulswellengeschwindigkeit	- 16 -
1.6	gemeinsame Risikofaktoren beider Erkrankungen.....	- 16 -
1.7	Ziel der Arbeit.....	- 17 -
2	Material und Methode	- 18 -
2.1	Studiendesign	- 18 -
2.2	Material	- 19 -
2.2.1	Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung	- 19 -
2.2.2	Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	- 19 -
2.2.2.1	Messprinzip des Arteriographen	- 19 -
2.2.3	Mikrobiologische Analyse	- 21 -
2.2.4	Parodontale Therapie	- 22 -
2.3	Methode	- 22 -
2.3.1	Auswahlkriterium der Patienten.....	- 22 -
2.3.2	Ablauf der Untersuchung.....	- 23 -
2.3.3	Statistische Methode	- 25 -
3	Ergebnisse.....	- 26 -
3.1	Mikrobiologische Analysen.....	- 26 -
3.1.1	Beobachtete Keimzahlen parodontitisassoziierter Keime	- 26 -
3.1.1.1	Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)	- 27 -
3.1.1.2	Porphyromonas gingivalis (Pg)	- 28 -
3.1.1.3	Tannerella forsythia (Tf).....	- 28 -
3.1.2	Bakterienproben getrennt nach Therapieergebnis.....	- 29 -
3.1.2.1	Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)	- 30 -

3.1.2.2	Porphyromonas gingivalis (Pg)	- 30 -
3.1.2.3	Tannerella forsythia (Tf)	- 31 -
3.1.3	Therapieerfolg der Reduktion der Befallszahlen bei <i>Porphyromonas gingivalis</i> und <i>Tannerella forsythia</i>	- 32 -
3.1.3.1	Porphyromonas gingivalis (Pg)	- 32 -
3.1.3.2	Tannerella forsythia (Tf)	- 33 -
3.2	Kardiovaskuläre Parameter (Pulswellenanalyse)	- 34 -
3.3	Korrelationen der Veränderung der Pulswellen-Parameter und der Veränderung der Anzahl parodontitisassoziierter Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben	- 36 -
3.4	Korrelationen der Veränderung der Pulswellen-Parameter und der Veränderung der parodontitisassozierten Bakterienproben unter Antibiotika-/Placebo-Einfluss	- 37 -
3.4.1	Grafische Darstellung der Korrelation der Pulswellen-Parameter mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben	- 38 -
3.4.1.1	Grafische Darstellung der Korrelation der gemessenen aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben.....	- 39 -
3.4.1.2	Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen systolischen Blutdrucks mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben.....	- 40 -
3.4.1.3	Grafische Darstellung der Korrelation der gemessenen Herzfrequenz mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben .	- 41 -
3.4.1.4	Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen aortal-systolischen Blutdrucks mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben.....	- 42 -
3.4.1.5	Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen aortalen Pulsdrucks mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben.....	- 43 -
3.4.1.6	Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen Augmentationsdrucks mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> und <i>T. forsythia</i> in den entnommenen mikrobiologischen Proben.....	- 44 -
4	Diskussion	- 45 -
4.1	Mikrobiologische Daten	- 45 -
4.2	Parameter der kardiovaskulären Gesundheit	- 47 -
4.3	Risikofaktoren	- 49 -
4.4	Zusammenhang Parodontitis und Gefäßgesundheit	- 50 -

5. Zusammenfassung	- 53 -
6 Literaturverzeichnis	- 54 -
7 Anhang	- 59 -

1 Einleitung

Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind zwei der häufigsten Erkrankungen weltweit. Von einer chronischen Parodontitis sind bis zu 22% aller Erwachsenen in den Industrieländern betroffen [1]. Laut WHO leiden ca. 10-15% aller Erwachsenen weltweit an einer fortgeschrittenen Parodontitis mit Zahnfleischtaschen über 6mm [2, 3]. Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den häufigsten systemischen Erkrankungen weltweit und sind in den Industrieländern die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität [4-11]. Jedes Jahr sterben schätzungsweise 17 Millionen Menschen an den Folgen dieser Erkrankungen [1].

Unter Beachtung dieser Fakten wird deutlich, weshalb durch Studien belegte Hinweise für mögliche direkte oder indirekte Korrelationen zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, beziehungsweise die Existenz gemeinsamer Risikofaktoren in den letzten Jahren ein hohes Interesse an der Erforschung der Zusammenhänge zur Folge hatte.

Schon vor über 25 Jahren konnten Mattila et al. (1989) einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und einem häufigeren Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen wie zum Beispiel Myokardinfarkt oder Apoplex aufzeigen. Dazu untersuchten Mattila et al. 100 Herzinfarkt-Patienten und 102 Patienten einer kardial unauffälligen Kontrollgruppe. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikant schlechtere parodontale Gesundheit aufwiesen als die kardial gesunden Kontrollpersonen [12].

Zahlreiche wissenschaftliche Studien wurden seitdem über eine mögliche Verbindung beider Erkrankungen veröffentlicht [1, 5, 12-18]. Haraszthy, V.I. et al. stellten in ihrer Studie die Hypothese auf, dass chronische Infektionen, wie zum Beispiel Parodontitis, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Laut Haraszthy ist es parodontopathogenen Bakterien möglich in die Blutbahn zu gelangen und dort die Entstehung und die Progression der Arteriosklerose zu beschleunigen [18]. Um diese Theorie zu verifizieren, untersuchten sie arteriosklerotisch veränderte Plaques von 50 Patienten, die sich auf Grund einer Stenose einer Karotis-Endarteriektomie unterziehen mussten, auf die Existenz bakterieller DNA parodontopathogener Keime.

Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion und des Southern Plots konnte als Ergebnis dieser Studie in 44% aller Proben bakterielle DNA parodontopathogener Keime nachgewiesen werden. Haraszthy et al. zeigten mittels dieses Ergebnisses auf, dass parodontale Erkrankungen über den Mechanismus einer chronischen Bakteriämie eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen [18].

Amar, S. et al. untersuchten 2009 in einer Studie den Einfluss von *Porphyromonas gingivalis* auf die Entwicklung und Progression arteriosklerotischer Läsionen. Dazu postulierte Amar zwei Hypothesen. Die erste Annahme besagte, dass eine wiederholte Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* in Verbindung mit cholesterinhaltiger Nahrung in der Lage sei, die Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen zu beschleunigen. Die zweite Hypothese postulierte, dass bei einer intentionellen Infektion mit fimbriendefizienten *Porphyromonas gingivalis*-Stämmen keine arteriosklerotischen Veränderungen auftreten würden [17]. Um diese Annahmen zu überprüfen, wurden in der Studie 60 männliche ApoE^{+/-}-Mäuse evaluiert, die mit cholesterinreicher oder cholesterinärmer Kost gefüttert, sowie mit verschiedenen *Porphyromonas gingivalis*-Stämmen infiziert wurden. Als Ergebnis dieser Studie konnte festgestellt werden, dass eine Invasion des Gefäßendothels mit *Porphyromonas gingivalis*, unabhängig vom Cholesteringehalt der Diät, zu einer verstärkten Entwicklung arteriosklerotischer Plaques führte. Eine Infektion mit fimbriendefizienten *Porphyromonas gingivalis*-Stämmen hingegen führte, im Vergleich, zu signifikant geringer ausgeprägten arteriosklerotischen Läsionen in den Aorten der Versuchsmäuse [17].

Aufgrund der zuvor dargestellten, durch Studien belegten Evidenz, kann angenommen werden, dass parodontitisassoziierte Keime wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* bei aktiven Parodontalerkrankungen chronisch in den Blutkreislauf der Betroffenen gelangen und so die Manifestation von Schäden am Gefäßendothel initiieren, oder die Progression bereits etablierter Läsionen verstärken. Langfristig könnte dies zur Entstehung klinisch relevanter Schäden mit Etablierung einer kardiovaskulären Erkrankung führen [9, 17-19].

1.1 Parodontitis

Parodontitis ist eine mikrobiell bedingte, entzündliche Erkrankung, hervorgerufen durch eine opportunistische Infektion mit spezifischen, gramnegativen Bakterienarten, wie zum Beispiel *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia*. Diese gehören zu anaeroben oder fakultativ anaeroben Bakterienspezies und finden sich vornehmlich in bakteriellen Biofilmen, welche die subgingival gelegenen Wurzeloberflächen von Zähnen bedecken [5, 16, 20, 21].

1.1.2 Ätiologie der Parodontitis

Parodontale Erkrankungen sind stets durch die Präsenz subgingivaler Biofilme gekennzeichnet, welche gramnegative Bakterien enthalten, die das orale Immunsystem zu einer chronischen, gewebsdestruktiven Entzündungsreaktion induzieren. Bei parodontal gesunden Personen ist die Anzahl dieser Keime in den bakteriellen Biofilmen sehr gering und wird unter anderem durch den chronischen Austritt neutrophiler Granulozyten durch das Saumepithel hindurch in den gingivalen Sulkus unter Kontrolle gehalten [22]. Die Entwicklung einer Parodontitis ist abhängig von der Reaktionslage des Immunsystems des Betroffenen. Bei parodontaler Gesundheit ist das Immunsystem in der Lage, in das Epithel eingedrungene Bakterien unter anderem über die Freisetzung von Interleukin-8, welche einen vermehrten Durchtritt neutrophiler Granulozyten aus den benachbarten Gefäßen zur Folge hat, zu eliminieren. Bakterien an der Grenzfläche zwischen oralem Epithel und bakteriellem Biofilm werden durch „Pattern Recognition Receptors“ wie zum Beispiel dem „Toll-Like Receptor-4“ (TLR-4) in der Zelloberfläche der Epithelzellen erkannt. Die nachfolgend induzierte Produktion proinflammatorischer Zytokine führt zu einer kontrollierten Entzündungsreaktion, welche zu einer Kontrolle des Wachstums oraler Keime an der Grenzfläche führt, ohne dabei klinisch erkennbare Entzündungszeichen hervorzurufen. Bei parodontal erkrankten Menschen hingegen ist die durch den bakteriellen Biofilmkontakt ausgelöste Entzündungsreaktion inadäquat heftig und führt als Kollateralschaden zu einer chronisch progredienten Destruktion der Strukturen des Zahnhalteapparates. So schütten Makrophagen nach Kontakt mit bakteriellen Lipopolysacchariden in hoher Menge proinflammatorische Zytokine wie Tumor-

Nekrose-Faktor (TNF)-alpha und Interleukin-1 beta aus. In Folge dessen wird die Gefäßpermeabilität erhöht, ein epithelialer Gewebeschaden verursacht und die Integrität des Saumepithels zerstört [14, 21, 22]. Ist diese Abwehrbarriere einmal durchbrochen, führt dies zu einem Abbau des Zahnhalteapparates mit einer apikal gerichteten Migration des Saumepithels. Die Folgen sind Attachmentverlust und Zahnlockerungen, die bis zum Zahnverlust führen können [14, 16, 22-24].

1.1.3 Parodontitis-Klassifikation

Nach aktueller Klassifikation werden grundsätzlich acht verschiedene Parodontitis-Formen unterschieden. Die Einteilung der Parodontopathien, wie im Folgenden aufgelistet, erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DG PARO). Sie ist identisch mit der aktuellen, international gebräuchlichen Klassifikation parodontaler Erkrankungen, die auf den Ergebnissen des „International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“ in Oak Brook/USA im Jahre 1999 basiert [25]:

1. Gingivale Erkrankungen
2. Chronische Parodontitis
3. Aggressive Parodontitis
4. Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung
5. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen
6. Parodontalabszesse
7. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
8. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände

Im Folgenden soll genauer auf die Punkte 2. (chronische Parodontitis) und 3. (aggressive Parodontitis) eingegangen werden.

1.1.3.1 chronische Parodontitis

Die chronische Parodontitis ist die am häufigsten verbreitete Form der Parodontitis. Sie tritt überwiegend im Erwachsenenalter auf, kann aber prinzipiell zu jedem Zeitpunkt im Leben ausbrechen und verschlechtert sich mit zunehmendem Lebensalter. Die Progression dieser Parodontitis-Form schreitet langsam voran, wobei Phasen stärkerer Entzündungsreaktionen möglich sind [26, 27]. Die chronische Parodontitis geht mit Bildung von Zahnfleischtaschen und gingivalen Rezessionen einher, bedingt durch die Ansammlung bakterieller Plaque und die damit verbundene Immunreaktion des Wirts. Häufig findet sich subgingivaler Zahnstein in den Zahnfleischtaschen. Unterschieden wird zwischen einer lokalisierten und einer generalisierten Form der chronischen Parodontitis. Bei der lokalisierten Form sind unter 30% aller Zahnflächen betroffen. Die generalisierte chronische Parodontitis betrifft somit über 30% der Zahnflächen [28]. Des Weiteren wird die Erkrankung in eine leichte, moderate oder schwere Form eingeteilt. Bei der leichten Form der chronischen Parodontitis sind ein bis zwei Millimeter klinischer Attachmentverlust festzustellen, die moderate Form betrifft drei bis vier Millimeter und die schwere Form der chronischen Parodontitis beinhaltet über fünf Millimeter klinischen Attachmentverlust [27].

1.1.3.2 aggressive Parodontitis

Die aggressive Form der Parodontitis tritt überwiegend familiär gehäuft auf. Die Progredienz der Destruktion des parodontalen Gewebes verläuft wesentlich schneller und vor allem stärker ab, im Vergleich zur chronischen Parodontitis [26]. Oftmals ist eine Besiedelung der betroffenen Zahnfleischtaschen mit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* festzustellen. Bei der Form der aggressiven Parodontitis findet sich meist wenig bakterielle Plaque oder Konkremente [28]. Im Vergleich zur chronischen Parodontitis, bei der der Knochenabbau horizontal verläuft, ist die aggressive Form der Parodontitis von vertikalen Knocheneinbrüchen gekennzeichnet. Auch bei der aggressiven Parodontitis wird zwischen einer lokalisierten und einer generalisierten Form unterschieden. Die lokalisierte aggressive Parodontitis ist geprägt von einem Krankheitsbeginn während der Pubertät. Die Erkrankung beschränkt sich zunächst auf den Befall der ersten Molaren und der Inzisiven. Mit Hilfe

von serologischen Tests können erhöhte Serumantikörpertiter gegen bakterielle Antigene nachgewiesen werden. Die generalisierte aggressive Parodontitis ist definiert durch einen Krankheitsausbruch, der noch vor dem 35. Lebensjahr beginnt. Es findet sich ein Verlust an alveolärer Knochenhöhe in den interdentalen Bereichen mit Attachmentverlust an mindestens drei weiteren Zähnen, die nicht zu den ersten Molaren und Inzisiven zählen. Im Vergleich zur lokalisierten Form lassen sich bei der generalisierten Form der aggressiven Parodontitis nur schwache Serumantikörpertiter gegen bakterielle Antigene nachweisen [27].

1.1.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren wie chronischer Tabakkonsum, Diabetes mellitus, genetische Faktoren, Depressionen oder Stress haben einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Progredienz der Parodontitis [14, 24]. Es gibt verschiedene Erklärungen, die zum Beispiel den Zusammenhang zwischen Parodontitis und Tabakkonsum verdeutlichen. Erstens konnten bei Rauchern erhöhte Werte von parodontitisassoziierten Keimen, wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* oder *Tannerella forsythia*, in der subgingivalen Mikroflora gemessen werden [14, 24]. Zweitens wurde eine vermehrte Zirkulation von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen wie dem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha nachgewiesen. Des Weiteren kommt es zu Veränderungen im Kollagen-Metabolismus und zu Wundheilungsstörungen bei Rauchern [14]. Diesen Ursachen ist die Tatsache geschuldet, dass Raucher größere Taschentiefen, größeren Attachmentverlust und Knochenabbau und erhöhte Zahnbeweglichkeit bis hin zu erhöhten Zahnverlusten aufzeigen [14, 24, 29].

1.2 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und sind in den Industrieländern die häufigsten Todesursachen (WHO 2008) [5-8, 30]. Der Begriff Herz-Kreislauf-Erkrankung ist ein Oberbegriff und umfasst alle Erkrankungen, „die das Herz und die Koronararterien sowie das gesamte arterielle Gefäßsystem des Körpers betreffen“ [1, 23, 31]. Zu den häufigsten kardiovaskulären

Erkrankungen zählen der Bluthochdruck, die koronare Herzkrankheit, die chronische Herzinsuffizienz und der Myokardinfarkt. Ursache dieser Erkrankungen sind in den meisten Fällen arteriosklerotische Veränderungen in den Blutgefäßwänden [1].

1.2.1 Arteriosklerose

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Gefäßverkalkung der Tunica intima und Tunica media, der mittelgroßen bis großen elastischen Arterien, hervorgerufen durch eine erhöhte Einlagerung von Lipiden, fibrösem Gewebe und Kalzifikationen in der Arterienwand [10, 32]. Dabei handelt es nicht nur um eine Lipidstoffwechselerkrankung, bei der sich vermehrt Cholesterin in den Arterienwänden ansammelt, sondern vielmehr um eine progrediente Entzündungsreaktion [9, 22, 32].

Arteriosklerotische Veränderungen in den Gefäßwänden können schon frühzeitig beginnen und über einen längeren Zeitraum symptomlos verlaufen [31, 32]. Diese Versteifung der Gefäße führt auf Dauer zu kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Myokardinfarkt oder Apoplex. Prädilektionsstellen für Arteriosklerose bilden Stellen im Gefäßsystem mit turbulenter Hämodynamik oder hohen Schubkräften, wie physiologische Verengungen oder Arterienbifurkationen [33].

1.2.1.1 Pathogenese der Arteriosklerose

Ähnlich wie bei der Parodontitis liegen der Entstehung der Arteriosklerose multifaktorielle Ursachen zu Grunde [22]. Dazu zählen zum einen systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, demographische Fakten wie das Lebensalter und das Geschlecht oder patientenbezogene Faktoren wie Rauchen, Stress oder Adipositas [6, 33, 34].

Ursprünglich wurde für die Entstehung der Arteriosklerose eine Fettstoffwechselstörung verantwortlich gemacht. Neue Erkenntnisse allerdings zeigen, dass chronische Entzündungsgeschehen und Immunreaktionen pathogenetisch eine große Rolle spielen [9, 10, 22, 35].

Zu Beginn der Entwicklung einer arteriosklerotischen Läsion steht die endotheliale Dysfunktion [6, 36]. Verantwortlich hierfür ist eine Funktionsstörung der Endothelzellen, hervorgerufen durch entzündliche Prozesse und nicht, wie ursprünglich angenommen, ein morphologisch erkennbarer Zellschaden am Endothel durch Faktoren wie Rauchen oder Diabetes mellitus [34].

Als Folge der endothelialen Dysfunktion werden von den Endothelzellen vermehrt Adhäsionsmoleküle wie zum Beispiel „VCAM-1“ (vascular cell adhesion molecule-1) exprimiert. Dies führt zu einer Anheftung von Leukozyten an das Endothel, was normalerweise nicht möglich ist. Anschließend wandern die Leukozyten und Monozyten in die Tunica intima, die innerste Schicht der Blutgefäße, um sich dort anzusammeln und in Makrophagen umzuwandeln [10, 22, 35]. Durch die Aufnahme von Lipoproteinen wie LDL (Low Density Lipoprotein) formen sich die Makrophagen in Schaumzellen um und Lipidflecken entstehen. Im folgenden Verlauf der Erkrankung werden aus den Lipidflecken durch Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Tunica media arteriosklerotische Plaques. Diese Plaques engen das Lumen der Gefäße immer weiter ein, können Kalzifizierungen aufweisen und sind von einer fibrösen Kapsel umgeben [23, 32, 35]. Dadurch sinkt der Blutfluss in den betroffenen Gefäßen und es kommt zu einer Minderversorgung des sich anschließenden Organs mit Sauerstoff, was schließlich zu einem Infarkt führen kann. Das Endstadium der Arteriosklerose stellt die Ruptur der arteriosklerotischen Plaques dar. Durch den Kontakt mit Blut kommt es zu einer Thrombozytenaggregation, wodurch ein Thrombus entsteht, der den Blutstrom teilweise oder ganz blockieren kann [32, 35, 37].

1.2.2 arterielle Gefäßsteifigkeit

Durch Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit kann der gesundheitliche Zustand des Herz-Kreislauf-Systems verifiziert werden. Diese stellt ein Maß für die Elastizität der Gefäße dar und erlaubt eine Aussage über frühzeitige Gefäßalterung. Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Zur Analyse der arteriellen Gefäßsteifigkeit können vaskuläre Parameter wie die aortale Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsdruck, sowie die zentral-aortalen Drücke herangezogen werden [33, 38-40].

1.3 Parameter der Pulswellen-Analyse

1.3.1 aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao)

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao) ist definiert als die Geschwindigkeit, mit der sich das vom linken Ventrikel während der Systole ausgeworfene Blut als Pulswelle entlang des arteriellen Gefäßbaums ausbreitet [41]. Auf Grund physiologisch zunehmender arterieller Steifigkeit von der Aorta zur Peripherie hin und durch den kleiner werdenden Gefäßradius Richtung distal, kann für jeden unterschiedlichen Standort im Gefäßsystem eine unterschiedlich große, definierte Pulswellengeschwindigkeit gemessen werden. Die generierte Pulswelle verläuft von der Aorta bis in die Kapillare und wird an „Orten mit unterschiedlicher Impedanz“ [41], wie Bifurkationen und an den Übergängen von Arterien in Arteriolen, reflektiert [42]. In elastischen Gefäßen erreicht diese reflektierte Welle in der frühen Diastole das Herz und fördert dort die koronare Durchblutung des linken Ventrikels [41]. Bei einem jungen, gesunden Menschen beträgt die Geschwindigkeit in der *Aorta ascendens* 4-5 m/s und in der *Arteria femoralis* circa 8-9 m/s [42].

Durch verschiedene physiologische Vorgänge wie die Zunahme des Lebensalters und die damit verbundene Abnahme des Elastins in der Arterienwand [40], sorgen auch pathophysiologische Effekte, wie zum Beispiel die Arteriosklerose, dafür, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit erhöht wird. Dazu zählen genetische Veranlagungen mit Prädisposition für Hypertonie, Herzinfarkt und Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen und Adipositas und schon bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen [41, 42]. Werden die mechanischen Eigenschaften des Gefäßsystems schlechter, also die Arterienwände weniger elastisch, steigt die Pulswellengeschwindigkeit an. Das bedeutet, dass die reflektierte Pulswelle früher am Herzen eintrifft. Die Pulswelle erreicht das Herz nicht in der frühen Diastole, sondern noch in der Systole, was zu einer Erhöhung des aortalen systolischen Blutdrucks [38, 39] und des Pulsdrucks führt [8]. Des Weiteren wird durch das verfrühte Eintreffen der reflektierten Welle die Druckbelastung am linken Ventrikel gesteigert und die Durchblutung der Koronararterien vermindert, da der zentral diastolische Blutdruck abfällt [8, 41]. Die zu schnell reflektierte Pulswelle lagert sich dem systolischen Blutdruck auf, was als Augmentation bezeichnet wird. Ab einer Pulswellengeschwindigkeit von ≥ 10 m/s wird von einem „Endorganschaden“ (Linksherz-

hypertrophie, Herzinsuffizienz) gesprochen [41]. Diese Prozesse treten zunächst nur zentral-aortal auf und können nicht durch eine konventionelle Blutdruckmessung am Oberarm registriert werden. Erst Jahre später stellen sich diese Phänomene als peripher messbar dar [38, 41].

Mit der Pulswellen-Analyse können diese Veränderungen frühzeitig erkannt und rechtzeitige Gegenmaßnahmen getroffen werden. Besonders für die individuelle Risikostratifikation von kardiovaskulären Erkrankungen bei Hypertonikern, aber auch bei normotensiven Personen, zeigt sich die Analyse der Pulswellenparameter als ein sensitives und zuverlässiges Werkzeug [8, 43].

Die Pulswellengeschwindigkeit wird in Meter pro Sekunde angegeben und ist abhängig von der Dehnbarkeit der Arterie (D) und der Dichte des Blutes (ρ). Diese Abhängigkeit kann mathematisch mit Hilfe der „Bramwell-Hill“-Gleichung ausgedrückt werden: $PWV = \sqrt{1 / D\rho}$ [41, 44]. Dies bedeutet, je dehnbarer eine Arterie ist, desto niedriger ist die Pulswellengeschwindigkeit und je steifer eine Arterie ist, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit [41].

1.3.2 Augmentationsdruck (AugP) und Augmentationsindex (Alx)

Die vom linken Ventrikel ausgeworfene Pulswelle läuft wie oben bereits beschrieben das arterielle Gefäßsystem entlang. Dabei wird an Orten mit unterschiedlichen Widerständen, wie Bifurkationen und an Übergängen von Arterien in Arteriolen, die Pulswelle reflektiert. Dadurch addiert sich die reflektierte Pulswelle mit der ursprünglichen Welle an allen Punkten. Mit Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit und damit auch der Pulswellengeschwindigkeit erreicht die reflektierte Pulswelle die Aorta früher als normalerweise, was durch den sogenannten Inflektionspunkt in der Druckkurve gekennzeichnet ist. Dort nimmt durch das Eintreffen der reflektierten Welle der aortal diastolische Blutdruck ab, während der aortal systolische Blutdruck sowie der aortale Pulsdruck ansteigen [42]. „Dieser, durch die reflektierte Welle bedingter Druckanstieg, wird auch als Augmentationsdruck (AugP) bezeichnet. Der Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck ist der Augmentationsindex (Alx) und kann mit folgender Gleichung beschrieben werden: $Alx = AugP / PPao \times 100$ “ [41]. Der

Augmentationsindex wird in Prozent angegeben und ist ein indirektes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit und ein direktes Maß für die Pulswellenreflexion [45]. Der Augmentationsdruck spiegelt den zusätzlichen Druck auf den linken Ventrikel wieder, der durch die verfrüht eintreffende reflektierte Welle verursacht wird und wird in mm Quecksilbersäule angegeben [46].

1.3.3 Blutdruck und aortaler Pulsdruck (PPao)

Während in der Aorta und in peripheren Arterien der diastolische Blutdruck nur sehr geringen Schwankungen unterliegt, nehmen der systolische Blutdruck und der Pulsdruck von der Aorta zur Peripherie hin physiologisch zu [7, 41, 42]. Diese „Pulsdruckamplifikation“ liegt darin begründet, dass die reflektierte Welle sich der ursprünglichen Welle auflagert, die Gefäßsteifigkeit von zentral nach distal zunimmt und der Gefäßradius nach peripher hin kleiner wird [7, 41]. Es besteht somit ein großer Unterschied zwischen dem zentralen Blutdruck in der Aorta und dem Blutdruck in der Peripherie, welcher am Oberarm gemessen wird. Der aortale systolische Blutdruck (SBPao) ist für die Nachlast am Herzen verantwortlich, der aortale diastolische Blutdruck (DBPao) für die koronare Durchblutung in der Diastole. Des Weiteren spielt der aortale Pulsdruck (PPao) eine Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose [39]. Mit zunehmender arterieller Gefäßsteifigkeit und damit verbundener erhöhter Pulswellengeschwindigkeit, trifft die reflektierte Welle früher in der Systole ein. Dadurch wird der zentrale systolische Blutdruck und Pulsdruck erhöht, wodurch sich die kardiale Nachlast erhöht. Der aortale diastolische Blutdruck wird gleichzeitig verringert, weshalb die koronare Perfusion abnimmt [8, 41, 42]. Somit wird deutlich, warum der zentral-aortale Blutdruck eine stärkere Aussagekraft über mögliche kardiovaskuläre Ereignisse besitzt, als der periphere Blutdruck [7, 41].

Der aortale Pulsdruck ist definiert als die Differenz zwischen dem höchsten zentralen Blutdruck in der Systole und dem niedrigsten zentralen Druck in der Diastole [38, 42]. Da der aortale Pulsdruck von der arteriellen Gefäßsteifigkeit hauptsächlich der großen Arterien abhängt, stellt er ein indirektes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit dar [38]. Er ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und wird in mm Quecksilbersäule angegeben [41].

1.4 Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wie bereits oben dargestellt handelt es sich bei kardiovaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz, um Prozesse, die infolge der Arteriosklerose entstehen. Die endotheliale Dysfunktion, beruhend auf einer entzündlichen Genese, stellt als Vorstufe der Arteriosklerose eine wichtige Ursache für deren Entstehung dar.

Eine manifeste Parodontitis, als entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates, ist assoziiert mit erhöhten Werten verschiedener Entzündungsmarker, wie beispielsweise des C-reaktiven Proteins (CRP) [13].

Beruhend auf der Annahme, dass sowohl einer Parodontitis als auch kardiovaskulären Erkrankungen eine entzündliche Genese zugrunde liegt, konnten verschiedene Studien und Meta-Analysen eine Assoziation zwischen Parodontitis und Arteriosklerose aufzeigen [14, 37, 47-49].

Mittels ersten Interventionsstudien konnten Tonetti et al., Seinost et al. und Elter et al. den positiven Einfluss verschiedener parodontaler Therapien auf die endotheliale Dysfunktion und somit der Gefäßgesundheit aufzeigen.

Tonetti et al. [13] untersuchten 2007 114 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten, die alle an einer schweren Parodontitis erkrankt waren und nach zwei verschiedenen parodontalen Behandlungsmodalitäten therapiert wurden. Ermittelt wurde die Endothelfunktion durch Messung der „flussvermittelten Dilatation“ an der *Arteria brachialis*, das C-reaktive Protein als Entzündungsparameter und parodontale Indizes wie Taschentiefe, Attachmentlevel und Blutung auf Sondierung. Die parodontale Therapie in der Testgruppe, welche mittels intensiver, subgingivaler Reinigung in Kombination mit der Verwendung eines lokalen Antibiotikums den parodontalen Entzündungsprozess unter Kontrolle brachte, führte nachfolgend im Verlauf von 6 Monaten posttherapeutisch auch zu einer signifikanten Verbesserung der über die flussvermittelte Dilatation evaluierte Gefäßgesundheit, während in der nur supragingival inadäquat therapierten Kontrollgruppe eine Veränderung der Gefäßentzündung nicht zu beobachten war [13].

Eine Verbesserung der endothelialen Funktion und des C-reaktiven Proteins erzielten Elter et al. 2006 [34] ebenfalls mittels mechanischer supra- und subgingivaler

Reinigung der Zahn- und Wurzeloberflächen sowie Seinost et al. 2005 [16] mit Hilfe von mechanischem Debridement und adjuvanter systemischer Antibiotikagabe. Trotz der Evidenz aus diesen beiden kontrollierten Studien bleibt die Frage nach der Kausalität bislang noch ungeklärt.

Ein weiterer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen besteht darin, wie bereits oben erwähnt, dass es parodontitisassoziierten Keimen möglich ist, über blutende parodontale Läsionen Zugang zum Blutkreislauf zu erlangen. Durch die nachgewiesene Fähigkeit einzelner Bakterien, wie beispielsweise *Porphyromonas gingivalis*, in das Gefäßendothel einzudringen, gelingt es den Pathogenen die Progression der Arteriosklerose zu beschleunigen und sich in arteriosklerotischen Plaques niederzulassen [5, 17, 18, 50]. Über die Bakteriämie parodontaler Keime werden zusätzliche proinflammatorische Prozesse ausgelöst und eine verstärkte Thrombozytenaggregation induziert. Dies führt zu einer Instabilität arteriosklerotischer Plaques und begünstigt dadurch die Entstehung einer Thrombose oder eines kompletten Gefäßverschlusses [5, 13, 22].

1.5 Parameter zur kardiovaskulären Risiko-Stratifizierung und Parodontitis

Für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen stehen verschiedene Parameter zur Risikoabschätzung zur Verfügung. Dazu zählen die Messung der Intima-Media-Dicke der *Arteria carotis*, des C-reaktiven Proteins (CRP) als Serummarker für Entzündungen, die Ermittlung der flussvermittelten Dilatation an der *Arteria brachialis* und die Analyse der aortalen Pulswellengeschwindigkeit an der *Arteria brachialis*. Anhand dieser Parameter wird versucht, einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen darzustellen.

1.5.1 Intima-Media-Dicke der *Arteria carotis*

Um subklinische arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände frühzeitig zu erfassen, kann die Intima-Media Dicke der *Arteria carotis* (IMT) mittels Sonographie nicht-invasiv gemessen werden. Die Intima-Media-Dicke stellt ein Risikomarker und

Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar und repräsentiert ein Maß für Arteriosklerose [33, 45, 51]. Die Dicke der Tunica intima und Tunica media beträgt zusammen 0,5 bis 0,7 mm in jungen, gefäßgesunden Erwachsenen. Eine erhöhte Intima-Media-Dicke von über 900 µm gilt als pathologisch und liefert Hinweise auf arteriosklerotische Plaques in dem betreffenden Blutgefäß.

2001 veröffentlichten Beck et al. Ergebnisse der „ARIC“-Studie, die belegen, dass Patienten mit einer schweren Parodontitis signifikant erhöhte Werte der Intima-Media-Dicke aufweisen [32, 52].

Desvarieux et al. konnten 2005 mit der „INVEST“-Studie aufzeigen, dass eine Korrelation zwischen der Zunahme der Intima-Media-Dicke und der Anzahl von parodontalen Bakterien in der subgingivalen Mikroflora besteht [32, 53].

Den Beweis, dass eine reine mechanische parodontale Therapie die Intima-Media Dicke innerhalb eines Jahres signifikant verringern konnte, lieferte eine erste Interventionsstudie 2009. Dazu untersuchten Piconi et al. 35 allgemeinmedizinisch gesunde Patienten mit einer moderaten Parodontitis. Die Abnahme der Intima-Media Dicke und die gleichzeitige Verbesserung der endothelialen Dysfunktion durch parodontale Therapie erlauben die Annahme, dass Parodontitis prädisponierend auf die Entstehung und Progression der Arteriosklerose wirkt [9].

1.5.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu der Gruppe der „Akute-Phase-Proteine“ und ist ein sensitiver, unspezifischer Entzündungsmarker, der den individuellen systemischen Entzündungsstatus jedes Patienten erfasst [48]. Gleichzeitig stellt das C-reaktive Protein einen zuverlässigen Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung dar [49, 54].

Parodontale Erkrankungen gehen ebenfalls mit erhöhten Serum CRP-Titern einher und verstärken das systemische Entzündungsniveau [10, 22, 55]. Amar et al. konnten 2003 nachweisen, dass die Schwere der parodontalen Erkrankung mit einem Anstieg der CRP-Werte korreliert [56].

Verschiedenen Interventionsstudien konnten den positiven Einfluss einer konservativen parodontalen Therapie auf den Serum-CRP-Wert nachweisen [16, 55]. In der Interventionsstudie von Tonetti et al., wie bereits oben beschrieben, zeigte sich zunächst nach der parodontalen Therapie ein kurzzeitiger Anstieg des CRP-Serumwerts. Dies ist wahrscheinlich auf eine durch die parodontale Therapie ausgelöste Bakteriämie zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Studie verbesserte sich die Situation jedoch und eine im Vergleich zur Ausgangssituation signifikante Reduktion des CRP-Serumwerts konnte festgestellt werden [13].

1.5.3 Flussvermittelte Dilatation peripherer Arterien (FMD)

Zur Ermittlung und Diagnostik endothelialer Dysfunktion eignet sich die Bestimmung der flussvermittelten Dilatation (FMD = flow-mediated dilation) an peripheren Arterien wie der *Arteria brachialis* [13]. Bei diesem nicht-invasiven Messverfahren wird mit Hilfe einer Blutdruckmanschette ein suprasystolischer Druck am Oberarm angelegt und dadurch der Blutfluss zunächst unterbrochen. Anschließend wird durch das Lösen der Blutdruckmanschette die Dilatation der Arterie mittels Sonographie bestimmt. Der gesundheitliche Zustand des Blutgefäßes gilt als umso unbeeinträchtigt, je dehnbarer die Arterie ist [34].

Die Abhängigkeit der flussvermittelten Dilatation von dem Schweregrad der Parodontitis konnten Amar et al. in einer Studie nachweisen. Das Ergebnis zeigte, dass Patienten, die an einer schweren Parodontitis erkrankt sind, signifikant niedrigere Messwerte der flussvermittelten Dilatation aufweisen, als Patienten einer nicht parodontal erkrankten Kontrollgruppe [56]. Tonetti et al. konnten in ihrer oben beschriebenen Interventionsstudie 2007 belegen, dass parodontale Therapie einen positiven Einfluss auf die flussvermittelte Dilatation und somit auf die endotheliale Dysfunktion hat [13].

1.5.4 aortale Pulswellengeschwindigkeit

Die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit gibt Auskunft über pathologische Veränderungen in der arteriellen Gefäßwand. Sie stellt ein direktes Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar und ist ein anerkannter unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [8, 40, 46].

Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen aufzeigen. Bei allgemeinmedizinisch gesunden Patienten über dem 50. Lebensjahr steigt die Pulswellengeschwindigkeit physiologisch an und erhöht dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [8]. Eine positive Korrelation einer erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit einem höheren Risiko für Morbidität und Mortalität konnte ebenfalls bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bei Patienten mit Bluthochdruck und bei Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, festgestellt werden [46, 57].

In einer Studie von McEniery et al. konnte ein Zusammenhang zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem C-reaktiven Protein nachgewiesen werden. Dabei korreliert der Anstieg des C-reaktiven Proteins, als Entzündungsmarker, mit einer Erhöhung des Wertes der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in allgemeinmedizinisch gesunden Studienteilnehmern [57].

1.6 gemeinsame Risikofaktoren beider Erkrankungen

Der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und der Entstehung einer Parodontitis liegen multifaktorielle Geschehen zu Grunde. Für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hauptsächlich ausgelöst durch arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände, können eine Vielzahl von verschiedenen Risikofaktoren verantwortlich gemacht werden. Dazu zählen Tabakkonsum, Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas, Hypercholesterinämie, körperliche Inaktivität, genetische Faktoren, Stress oder infektionsbedingte Entzündungen [14, 34, 58]. Viele dieser genannten Risikofaktoren prägen ebenso die Entwicklung und Progression

einer Parodontitis. Noch bis heute ist unklar, in welcher Beziehung diese Faktoren zueinander stehen und ob eine Ursache-Wirkung-Beziehung besteht [30].

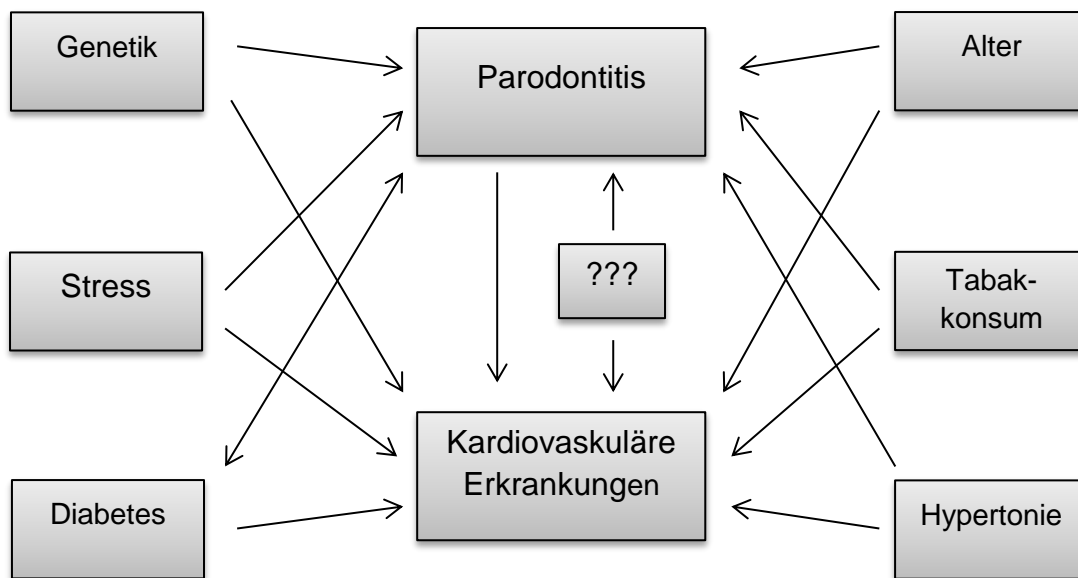


Abbildung 1: Risikofaktoren der Parodontitis und von kardiovaskulären Erkrankungen

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Doktorarbeit war es zu untersuchen, welchen Einfluss die Veränderung der Zusammensetzung des subgingivalen Mikrobioms nach erfolgter systematischer Parodontaltherapie mit und ohne adjuvante Antibiose auf die Ausprägung von Parametern der Gefäßgesundheit zeigt. Hierzu wurden an einem Kollektiv manifest an Parodontitis erkrankter Patienten, vor und über den Zeitraum eines Jahres nach erfolgter systematischer Parodontaltherapie subgingivale Bakterienproben aus tiefen parodontalen Läsionen (Zahnfleischtaschen) entnommen, sowie die Gefäßgesundheit der Betroffenen mit Hilfe der Pulswellen-Analyse evaluiert.

2 Material und Methode

2.1 Studiendesign

Das im Rahmen dieser Untersuchung evaluierte Kollektiv von Patienten, war das Würzburger Teilkollektiv der multizentrischen Interventionsstudie „Adjuvante antimikrobielle Therapie von Parodontitis: Langzeitauswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die mikrobiologische Besiedlung der Mundhöhle“ (ABPARO) an der, neben der Würzburger Zahnklinik auch die Prüfzentren Berlin, Dresden, Frankfurt, Gießen, Greifswald und Heidelberg sowie das leitende Prüfzentrum Münster teilnahmen [59]. Primäres Ziel dieser doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppendesign war es, die Auswirkung adjuvanter, systemischer Antibiotikagabe im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie (mechanische Reinigung und Mundhygieneinstruktionen) auf das posttherapeutische Auftreten weiterer parodontaler Attachmentverluste bei Patienten, mit manifester Parodontitis, zu evaluieren. Darüber hinaus wurden bei den Betroffenen vor und 12 Monate nach erfolgter Therapie gepoolte mikrobiologische Proben aus vertieften parodontalen Taschen entnommen, die auf die Anwesenheit parodontitisassoziierter Keime mit Hilfe bakteriologischer Gensondentests analysiert wurden. Insgesamt wurden mehr als 500 Personen als Studienpatienten in die ABPARO-Studie aufgenommen.

Davon entfielen auf das Prüfzentrum Würzburg insgesamt 100 Patienten. Bei diesen wurde im Rahmen einer Substudie, für die ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg aus 2009 vorlag (Az. 39-09), zusätzlich der Status der Gefäßgesundheit im Studienverlauf mittels der Erfassung von Parametern der Pulswellenanalyse beurteilt. Insgesamt konnten diesbezüglich Datensätze von 73 (39 männlich / 34 weiblich) Patienten mit einem Lebensalter zwischen dem 36. und 73. Lebensjahr erfasst werden. Der Altersdurchschnitt betrug $54,6 \pm 9,8$ Jahre, der Altersmedian lag bei 53,5 Jahren mit einem 68%-Konfidenzintervall von 45,5 bis 66,5 Jahren.

Vor Beginn der systematischen Parodontaltherapie, sowie 6 und 12 Monate danach, wurde mittels der Erfassung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, der

Augmentation sowie des zentral-aortalen Blutdrucks der Status der vaskulären Gesundheit überprüft.

2.2 Material

2.2.1 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Mit Hilfe eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang) und im persönlichen Gespräch wurden die Patienten über die Ziele und den Verlauf der Studie umfassend informiert, über mögliche Risiken aufgeklärt und die Verwendung und Speicherung der erhobenen Daten im Detail erläutert. Nur Studienteilnehmer, welche nachfolgend durch ihre Unterschrift auf der Einverständniserklärung ihre informierte Zustimmung zur Studienteilnahme gaben, wurden in die Studie aufgenommen.

2.2.2 Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter aortale Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation und aortal-zentraler Blutdruck erfolgte mittels eines „TensioMed® TensioClinic-Arteriographen™“ vom Typ TL1 der Firma „TensioMed®“ unter Verwendung der dazugehörigen Software „TensioMed® TensioClinic Software™ Version 1.9.9.12“.

2.2.2.1 Messprinzip des Arteriographen

Das Messprinzip des Arteriographen beruht darauf, dass zunächst über eine Blutdruckmanschette, die am Oberarm des Patienten angelegt wird, der Blutdruck oszillometrisch erfasst wird. Anschließend wird die Blutdruckmanschette um weitere 35 mmHg über den ermittelten systolischen Blutdruck aufgepumpt. Hierdurch wird die *Arteria brachialis* verschlossen. Die in der Systole des Herzens ausgeworfene erste Pulswelle (P1) und die reflektierte Druckwelle (P2) erreichen die verschlossene *Arteria brachialis*. Dort werden diese Druckschwankungen über einen hochsensiblen Sensor in der Blutdruckmanschette erfasst. Mit Hilfe des angeschlossenen, oszillometrischen

Tonometers können die in der Manschette erfassten Signale detektiert werden. Diese werden an einen Computer weitergeleitet und mit Hilfe der zuvor beschriebenen Software analysiert und aufgezeichnet [46].

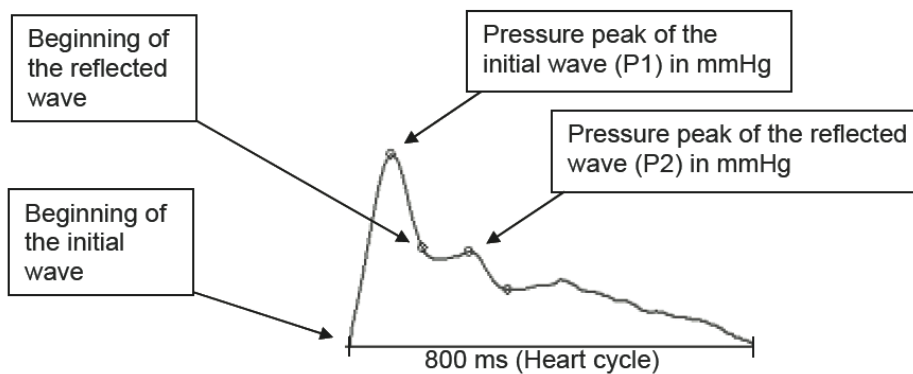


Abbildung 2: Aufzeichnung der Pulswelle durch den Arteriographen (Baulmann et al., 2008)

Im Detail wurde über das Computerprogramm „TensioMed® TensioClinic Software™“ zunächst der vollständige Patientennamen, das Geburtsdatum und das Geschlecht erfasst und eine Identifikationsnummer vergeben. Des Weiteren wurden anamnestisch Angaben der Patienten bezüglich eines eventuellen Tabakkonsums, des Körpergewichts in kg und der Körpergröße in cm erfasst. Aus den beiden letzteren Parametern wurde der „Body Mass Index“ bestimmt. Dieser errechnet sich aus dem Gewicht in kg dividiert durch die Größe in Metern zum Quadrat [60].

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit wird üblicherweise in Meter pro Sekunde angegeben [39]. Sie errechnet sich, indem der Quotient aus der zurückgelegten Strecke der Pulswelle und der dafür benötigten Zeit gebildet wird. Hierfür wird die „zeitliche Differenz zwischen der ersten und der reflektierten Pulswelle in Millisekunden erfasst und dieser durch den individuellen Abstand zwischen der *Fossa jugularis* und der Symphyse in cm geteilt“ [46].

Neben der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (PWVao) wurden als weitere vaskuläre Parameter der Augmentationsindex (AIx aortal), der Augmentationsdruck (AugP), der systolische und diastolische Blutdruck, der systolische Blutdruck in der Aorta (SBPao),

die Herzfrequenz (HR), der Pulsdruck (PP) sowie der aortale Pulsdruck (PPao) mit Hilfe des Arteriographen™ und der dazugehörigen Auswertungssoftware erfasst, beziehungsweise errechnet.

2.2.3 Mikrobiologische Analyse

Um die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms jedes einzelnen Patienten zu analysieren, wurden zu Studienbeginn und während des Therapieverlaufs subgingivale, gepoolte Proben aus den Zahnfleischtaschen von vier verschiedenen parodontal erkrankten Zähnen entnommen. Dazu wurde in jedem Quadrant der Zahn mit der zu Studienbeginn höchsten Taschentiefe für die Gewinnung der mikrobiologischen Proben ausgewählt und im Studienverlauf erneut zur Entnahme der zeitlich nachfolgenden Proben verwendet.

Die Probenentnahme erfolgte nachdem zuvor alle parodontalen Befunde gemessen und aufgezeichnet wurden. Nach Entfernung der supragingivalen Biofilme durch den untersuchenden Prüfarzt, wurden die vier zur Probenentnahme ausgewählten Zähne mit Hilfe von Watterollen trockengelegt und die Probe durch das Einführen steriler Papierspitzen Größe ISO 45 (Fa. Roeko, Deutschland) in die Zahnfleischtasche für 10 Sekunden entnommen. Alle vier Proben wurden in ein Transportröhrchen verbracht und nachfolgend bei 4°Celsius gelagert, bis sie zur Analyse an das Studienzentrum Münster geschickt wurden. Diese erfolgte quantitativ durch eine Analyse der bakteriellen ribosomalen RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion zur Identifizierung der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia*, sowie der bakteriellen Gesamtlast in den entnommenen Proben.

Die Nachweisgrenze der logarithmierten Bakterienproben lag bei 100 Bakterien pro Probe, im Mittel waren dies 50 Bakterien. In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grund bei Werten von $\log_{10} 50 = 1,69897$ von einer Bakterienanzahl in der Probe unterhalb der Nachweisgrenze ausgegangen und diese als negative Bakterienprobe bezeichnet.

2.2.4 Parodontale Therapie

Die standardisiert durchgeführte parodontale Therapie bestand aus nicht-chirurgischem Scaling und Root Planing. Dabei wurden die bakteriellen Biofilme und die mineralisierten Auflagerungen mechanisch supra- und subgingival mittels Schall-Scalern und/oder Handinstrumenten wie etwa Gracey-Küretten entfernt. Abschließend wurde die Oberfläche der Zähne entweder mittels eines Pulverstrahl-Geräts vom Typ EMS Airflow oder mittels Politurpaste und Gummikelch poliert. Nachfolgend zur supra- und subgingivalen mechanischen Reinigung der Zähne wurden die Studienteilnehmer angewiesen, eine Antibiotika-Kombination bestehend aus 400 mg Metronidazol und 500 mg Amoxicillin, beziehungsweise zwei Placebopräparaten jeweils dreimal täglich über eine Dauer von sieben Tagen einzunehmen.

2.3 Methode

2.3.1 Auswahlkriterium der Patienten

Für diese monozentrische Substudie wurde ein Kollektiv an Patienten ausgewählt, die bereits in der oben genannten Multicenter-Studie aufgenommen waren. Auswahlkriterien hierfür waren ein Alter von 18 bis 75 Lebensjahren, die Manifestation einer moderaten bis schweren aggressiven oder chronischen Parodontitis mit mindestens noch zehn vorhandenen natürlichen Zähnen und dem Vorliegen von Taschen-sondierungstiefen ≥ 6 mm an mindestens vier Zähnen.

Hauptausschlusskriterien waren das Vorliegen systemischer Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten, die einen relevanten Einfluss auf die Ausprägung parodontaler Entzündungen besitzen. Außerdem wurden Patienten mit bekannten Allergien gegen die zu verordnenden Antibiotika ebenso wenig in die Studie eingeschlossen, wie Patienten, die vor zahnärztlichen Eingriffen eine Antibiotika-prophylaxe durchführen müssen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine bestehende Schwangerschaft, Stillen oder die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen zahnärztlichen Studie sowie einer professionellen Parodontalbehandlung mit Antibiotika innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn.

2.3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Gesamtdauer der ABPARO Multicenterstudie betrug 38 Monate (first patient in, last patient out), wobei sich für jeden individuellen Studienpatienten eine Gesamtbeobachtungsdauer von 27,5 Monate ergab. Diese teilte sich in eine orale Hygienephase, die Initialtherapie, die Reevaluation und die parodontale Nachsorge auf. Insgesamt waren 12 Visits für jeden Patienten zu durchlaufen. Nach dem ersten Visit, in welchem über die Ziele und den Ablauf der Studie aufgeklärt wurde und das Screening erfolgte, wurde zum Zeitpunkt des zweiten Visits die zuvor beschriebenen klinischen und mikrobiologischen Befunde erhoben und nachfolgend die Patienten in die so genannte orale Hygienephase übernommen, in welcher die Effizienz der häuslichen Zahnpflege durch Mundhygienetraining optimiert wurde. Zum Abschluss dieser oralen Hygienephase wurden, bei den Patienten der hier beschriebenen Würzburger Teilkohorte, zusätzlich die zuvor dargestellten Parameter der kardio-vaskulären Gesundheit mit Hilfe des Arteriographen als Ausgangswerte erfasst. Diese Untersuchung erfolgte gemäß etablierter Richtlinien in einem abgesonderten, verdunkelten Raum in ruhiger und entspannter Atmosphäre und dauerte circa 15 Minuten. Um die Messergebnisse zu optimieren und den „Weißkittel-Effekt“ möglichst gering zu halten, wurden alle Messungen dreimal mit einem festgelegten Abstand von 2 Minuten automatisch vom Arteriographen wiederholt. Die so erfassten Daten wurden nachfolgend von einem erfahrenen und in der Auswertung von Pulswellendaten explizit geschulten Kardiologen ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei den parodontalen Status des Patienten betreffend, verblindet.

Die umfassende, mechanische Reinigung aller supra- und subgingivalen Flächen, sowie die doppelt verblindete Ausgabe der adjunktiven antibiotischen Studienmedikation erfolgt während des dritten Visits. Die Studienmedikation bestand aus einer Kombination von 500 mg Amoxicillin und 400 mg Metronidazol oder zwei entsprechenden Placebopräparaten und war dreimal täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen einzunehmen.

Zwischen dem parodontalen Befund (Visit 1) und der umfassenden supra- und subgingivalen Reinigung (Visit 3) durften maximal sechs Wochen liegen. Nach deren Ausführung begann für die beteiligten Patienten eine Nachuntersuchungsphase, die sich nachfolgend über einen Zeitraum von insgesamt 24 Monaten erstreckte. Zwei

Monate nach durchgeführter Reinigung unter Antibiose erfolgte die erste Reevaluation, bei der erneut die klinischen Parameter erfasst wurden. Daran anschließend begann die Phase der parodontalen Nachsorge, in welcher in drei-monatigen Intervallen eine supra- und subgingivale Reinigung aller Zahnflächen von neu angehefteten bakteriellen Biofilmen durchgeführt wurde, sowie alle sechs Monate zusätzlich auch die klinischen Parameter erneut erfasst wurden. Zusätzlich wurde im Prüfzentrum Würzburg die zuvor dargestellte Erfassung der Parameter der kardiovaskulären Gesundheit sechs und zwölf Monate nach der ersten supra- und subgingivalen Reinigung aller Zahnflächen unter Administration der Studienmedikation wiederholt.

2.3.3 Statistische Methode

Für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der erhobenen Daten wurde das Computerprogramm WinMEDAS statistical software package (pdv software Goslar, Deutschland) und OriginPro 8.5G der Firma OriginLab Corporation verwendet.

- Der **Shapiro-Wilk-Test** wurde zunächst als statistischer Signifikanztest verwendet, um die Hypothese zu prüfen, ob die Grundgesamtheit einer Stichprobe normalverteilt ist. Der Test zeichnet sich durch eine vergleichsweise hohe Teststärke besonders bei der Überprüfung von kleineren Stichproben mit $n < 50$ aus.
- Zur Verifizierung von Veränderungen von Studienparametern zwischen Studienbeginn und nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten wurde aufgrund des Fehlens einer Normalverteilung der erfassten Daten der verteilungsfreie **Wilcoxon-Signed-Rank-Test** für gepaarte Stichproben verwendet.
- Zur Bestimmung von Korrelationen wurde ebenfalls aufgrund des Fehlens einer Normalverteilung und vergleichsweise kleiner Stichprobengrößen der erfassten Daten die **Kendallsche Rangkorrelation** (Kendall's Tau) verwendet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Mikrobiologische Analysen

3.1.1 Beobachtete Keimzahlen parodontitisassoziierter Keime

Tabelle 1 Keimzahlen parodontitisassoziierter Keime zu Studienbeginn und 1 Jahr nach Therapie

	Zeit	n	MW(log)	ST	Median	68%-CI		Minimum	Maximum
A.a.	Visit 2	73	2,68198	1,74602	1,69897	1,69897	5,4624	1,69897	6,90849
	Visit 8	73	2,08426	1,18465	1,69897	1,69897	1,69897	1,69897	6,73239
P.g.	Visit 2	73	6,72368	2,16812	7,65321	5,77085	7,90309	1,69897	8,39794
	Visit 8	73	4,99812	2,43861	5,85733	1,69897	7,53148	1,69897	8,32222
T.f.	Visit 2	73	7,14264	0,84261	7,27875	6,91908	7,60206	1,69897	8,30103
	Visit 8	73	6,13481	1,53659	6,73239	4,93952	7,20412	1,69897	8,07918

A.a. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, P.g. *Porphyromonas gingivalis*, T. f. *Tannerella forsythia*
n = Anzahl der Studienteilnehmer, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Analysen, der aus den Zahnfleischtaschen entnommenen bakteriellen Proben, bezüglich der logarithmierten Anzahl der parodontitisassozierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (logAa), *Porphyromonas gingivalis* (logPg) sowie *Tannerella forsythia* (logTf) zu Studienbeginn (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8) sind Tabelle 1 zu entnehmen. Dargestellt sind die Anzahl der untersuchten Studienpatienten (n), der logarithmierte Mittelwert (MW) der identifizierten Keimzahlen und dessen Standardabweichung (ST), der Median mit 68%-Konfidenzintervall (68%-CI) sowie die erfassten Minimal- und Maximal-Werte.

Tabelle 2 Veränderung der beobachteten Keimzahlen parodontitisassoziierter Keime zwischen Studienbeginn und 1 Jahr nach Therapie

Keim	n	Veränderung		p
		MW(log)	ST	
Aa	73	-0,59772	1,59792	0,00136**
Pg	73	-1,72557	2,10173	<0.000005***
Tf	73	-1,00783	1,37642	<0.000005***

A.a. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, P.g. *Porphyromonas gingivalis*, T.f. *Tannerella forsythia*
n = Anzahl Patienten, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Tabelle 2 zeigt die beobachtete Veränderung des logarithmierten Mittelwerts (\pm Standardabweichung) der Keimzahlen aller drei untersuchten parodontitisassoziierten Keime über den Therapiezeitraum. Die statistische Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Signed-Rank Tests enthüllte für alle drei analysierten Keime eine signifikante Reduktion der Keimzahlen im Vergleich zur Ausgangssituation.

Die nachfolgenden Abbildungen 3, 4 und 5 zeigen zur Veranschaulichung der Streuung der Daten die Verteilung und Veränderung der Messwerte der mikrobiologischen Analyse in Boxplots, wiederum getrennt nach den 3 untersuchten Bakterienarten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* sowie *Tannerella forsythia*.

3.1.1.1 Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)

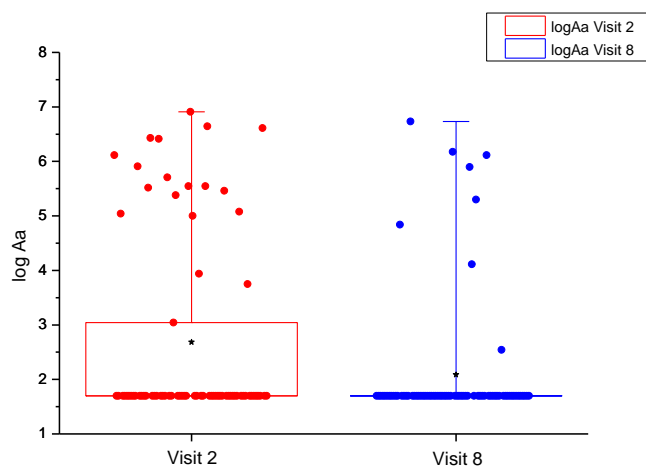


Abbildung 3 In den Studienpatienten erfasste, logarithmierte Keimzahlen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (logAa) zu Baseline (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8). Der Stern markiert den Mittelwert. Die Boxen umfassen 50% der Patienten, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers die Spanne. $n = 73$.

3.1.1.2 Porphyromonas gingivalis (Pg)

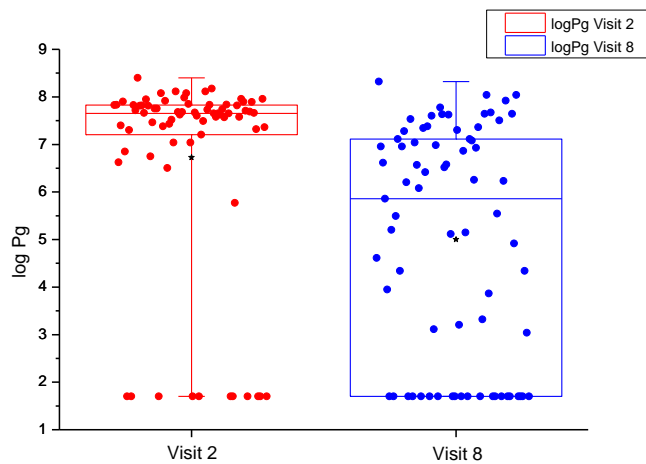


Abbildung 4 In den Studienpatienten erfasste, logarithmierte Keimzahlen von Porphyromonas gingivalis (logPg) zu Baseline (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8). Der Stern markiert den Mittelwert. Die Boxen umfassen 50% der Patienten, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers die Spanne. $n = 73$.

3.1.1.3 Tannerella forsythia (Tf)

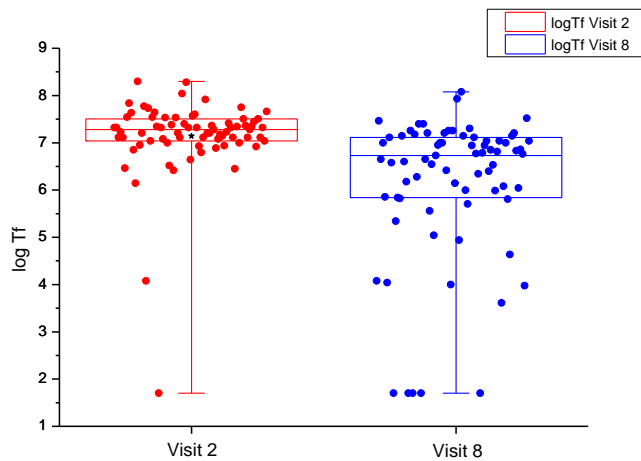


Abbildung 5 In den Studienpatienten erfasste, logarithmierte Keimzahlen von Tannerella forsythia (logTf) zu Baseline (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8). Der Stern markiert den Mittelwert. Die Boxen umfassen 50% der Patienten, die Linie in der Box markiert den Median und die Whiskers die Spanne. $n = 73$.

3.1.2 Bakterienproben getrennt nach Therapieergebnis

Die Veränderungen der drei verschiedenen Bakterienarten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) und *Tannerella forsythia* (Tf), über den Therapiezeitraum eines Jahres, werden nachfolgend getrennt nach drei verschiedenen Kriterien betrachtet:

1. Patienten, die zu Baseline positiv auf die jeweilige Bakterienart getestet wurden und nach einem Jahr Therapie nachweislich frei von dieser Bakterienart waren
2. Patienten, die zu Beginn der Studie und nach einem Jahr Therapie frei von der jeweiligen Bakterienart waren
3. Patienten, die zu Baseline und nach einem Jahr Therapie positiv auf die jeweilige Bakterienart getestet wurden, bei denen
 - a) die Bakterienanzahl gesunken war
 - b) die Bakterienanzahl gestiegen war

Die Nachweisgrenze der logarithmierten Bakterienproben liegt bei 100 Bakterien pro Probe, im Mittel sind dies 50 Bakterien. In dieser Doktorarbeit wurde, wie bereits erwähnt, bei Werten von $\log_{10} 50 = 1,69897$ von einer Bakterienanzahl in der Probe unterhalb der Nachweisgrenze ausgegangen und als negative Bakterienprobe bezeichnet.

3.1.2.1 Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)

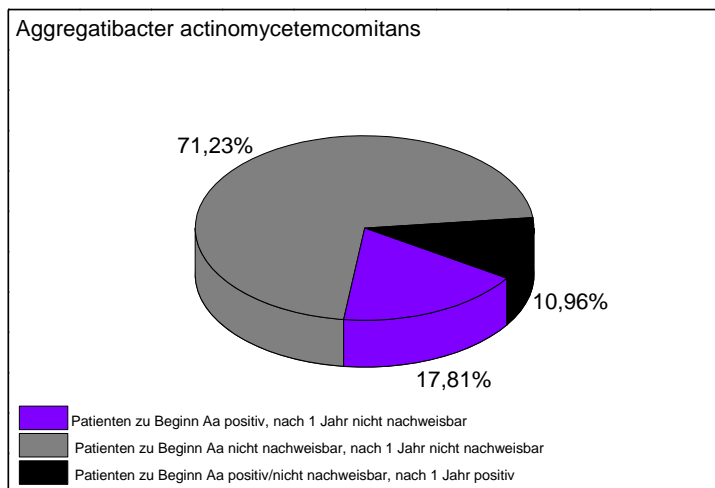


Abbildung 6 prozentuale Verteilung des Vorkommens und der Veränderung von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) innerhalb der Studienteilnehmerzahl ($n = 73$) getrennt nach oben beschriebenen Kriterien.

3.1.2.2 Porphyromonas gingivalis (Pg)

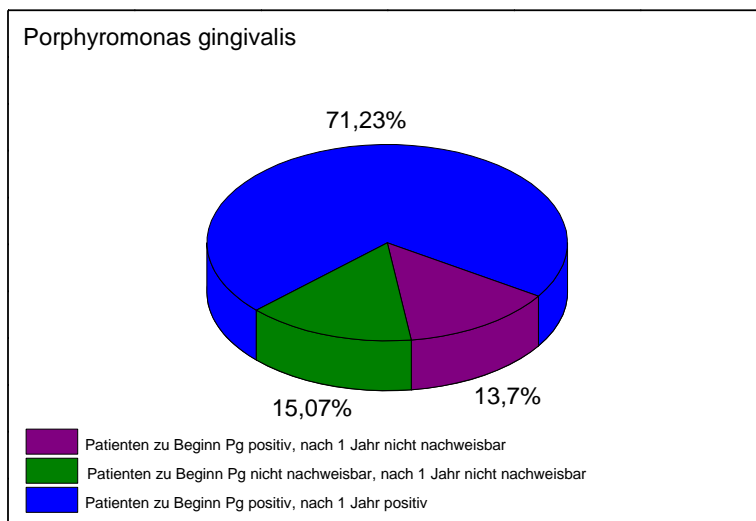


Abbildung 7 prozentuale Verteilung des Vorkommens und der Veränderung von *Porphyromonas gingivalis* (Pg) innerhalb der Studienteilnehmer ($n = 73$) getrennt nach oben beschriebenen Kriterien.

3.1.2.3 Tannerella forsythia (Tf)

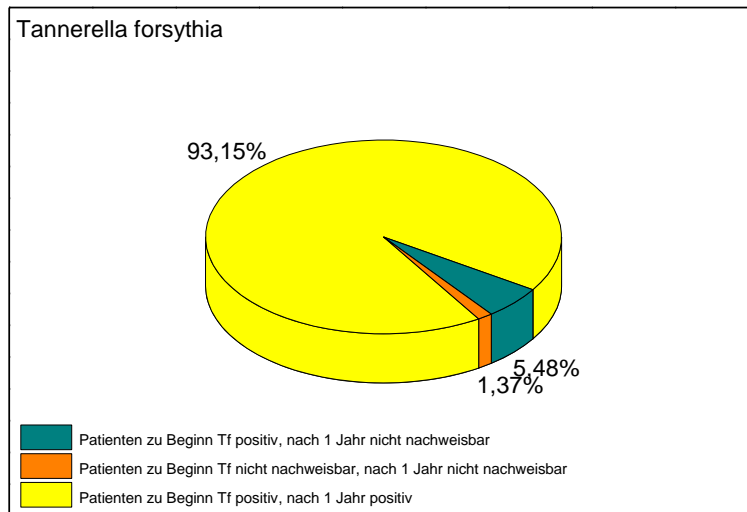


Abbildung 8 prozentuale Verteilung des Vorkommens und der Veränderung von *Tannerella forsythia* (Tf) innerhalb der Studienteilnehmerzahl ($n = 73$) getrennt nach oben beschriebenen Kriterien.

Die Abbildungen 6, 7 und 8 zeigen die prozentuale Verteilung des Vorkommens und der Veränderung von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) und *Tannerella forsythia* (Tf) unter den Studienteilnehmern über den Therapiezeitraum von einem Jahr, getrennt nach den oben beschriebenen Kriterien.

Der Großteil der Studienpopulation (71,2%) hatte kein nachweisbares Vorkommen von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* zu Baseline und nach einem Jahr. Bei 17,8% der Studienteilnehmer konnte eine zu Baseline verifizierte Besiedlung mit Aa nach einem Jahr nicht mehr nachgewiesen werden. Bei den restlichen 11% der Studienpopulation besteht auch nach 12 Monaten parodontaler Therapie nach wie vor eine verifizierbare Besiedlung mit Aa.

15,1% der Studienteilnehmer zeigten keine nachweisbare Besiedlung mit *Porphyromonas gingivalis*. Bei 13,7% konnte eine zu Baseline bestehende Besiedlung mit Pg nach einem Jahr Therapie nicht mehr nachgewiesen werden. Der Großteil der Studienpopulation (71,2%) zeigte auch nach zwölf Monaten Therapie immer noch eine bestehende Kolonisation mit Pg.

1,4% der Patienten hatten kein nachweisbares Vorkommen von *Tannerella forsythia* (Tf), weder zu Baseline, noch nach einem Jahr. Bei 5,5% der Studienteilnehmer konnte eine zu Baseline bestehende Besiedlung mit Tf nach einem Jahr nicht mehr nachgewiesen werden. Bei den restlichen 93,1% der Studienpopulation bestand auch nach 12 Monaten Therapie nach wie vor eine Kolonisation mit Tf.

3.1.3 Therapieerfolg der Reduktion der Befallszahlen bei *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia*

Die folgenden beiden Abbildungen 9 und 10 stellen den Therapieerfolg der jeweiligen Bakterienart in Abhängigkeit der Patientenanzahl dar. Der Logarithmus der Veränderung der Bakterienzahlen wird jeweils in Intervalle einer Größenordnung (sogenannte „log-Stufen“) eingeteilt. Jedes Intervall umfasst einen Bereich von -0,5 bis +0,5. In dieser Arbeit wird von einem Therapieerfolg ausgegangen, wenn die Bakterienzahl um 3 Größenordnungen abgenommen hat. Somit kann für alle Patienten deren $\Delta\log\text{Pg}$ beziehungsweise $\Delta\log\text{Tf}$ kleiner gleich -2,5 ist, von einem Therapieerfolg ausgegangen werden.

3.1.3.1 *Porphyromonas gingivalis* (Pg)

Abbildung 9 stellt den Therapieerfolg für *Porphyromonas gingivalis* ($\log\text{Pg}$) dar. Da 11 Patienten kein nachweisbares Vorkommen von *Porphyromonas gingivalis* zu Therapiebeginn aufzeigen und dem entsprechend auch kein Therapieerfolg nachweisbar war, reduzierte sich die Gesamtzahl der analysierten Patienten auf $n = 62$. Von diesen 62 Patienten zeigen 21 (33,9%) nach den zuvor beschriebenen Kriterien einen Therapieerfolg. Die Keimzahlen der restlichen 41 Patienten (66,1%) zeigen eine geringere Reduktion oder gar Zunahme und wurden daher als Misserfolg gewertet.

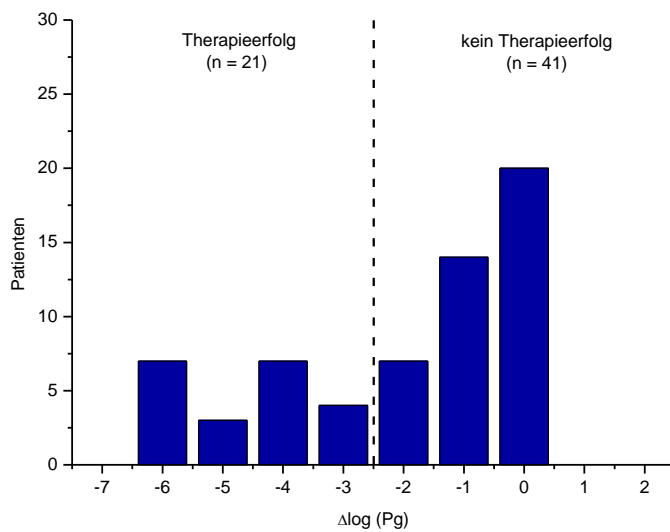


Abbildung 9 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der Veränderung der Bakterienzahlen von *Porphyromonas gingivalis* ($\Delta \log(Pg) = \log(Pg_{\text{Visit8}}) - \log(Pg_{\text{Visit2}})$), getrennt nach Therapieerfolg, n = Patientenzahl

3.1.3.2 *Tannerella forsythia* (Tf)

Den Therapieerfolg von *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) zeigt Abbildung 10. Bei 2 Patienten konnte kein Vorkommen von *Tannerella forsythia* zu Therapiebeginn nachgewiesen werden und dem entsprechend auch kein Therapieerfolg aufgezeigt werden. Somit reduzierte sich die Gesamtzahl der analysierten Patienten auf n = 71. Von diesen Patienten zeigen 7 (9,9%) nach den beschriebenen Kriterien einen Therapieerfolg. Die Keimzahlen der restlichen 64 Patienten (90,1%) zeigen eine zu geringe Reduktion oder sogar Zunahme und stellen daher keinen Therapieerfolg dar.

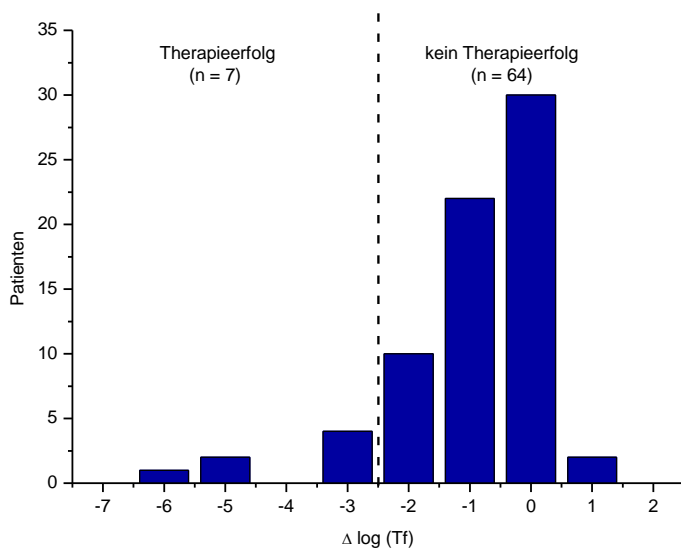


Abbildung 10 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der Veränderung der Bakterienzahlen von *Tannerella forsythia* ($\Delta \log(Tf) = \log(Tf_{\text{Visit8}}) - \log(Tf_{\text{Visit2}})$), getrennt nach Therapieerfolg, $n =$ Patientenzahl

3.2 Kardiovaskuläre Parameter (Pulswellenanalyse)

In Tabelle 3 finden sich die gemessenen Werte für die Parameter der Pulswellenanalyse (aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao), systolischer peripherer Blutdruck (RRsys), Herzfrequenz (HR), aortal-systolischer Blutdruck (SBPao), aortaler Pulsdruck (PPao) und Augmentationsdruck (AugP)) zum Zeitpunkt Baseline (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8). Dargestellt sind die Anzahl der erfassten Studienteilnehmer (n), der erfasste Mittelwert (MW) und dessen Standardabweichung (ST), der Median mit 68%-Konfidenzintervall (68%-CI) sowie die beobachteten Minimal- und Maximal-Werte.

Tabelle 3 Pulswellen-Parameter zu Baseline und nach 1 Jahr

	Zeit	n	MW	ST	Median	68%-CI	Minimum	Maximum
PWVao [m/s]	Visit 2	73	8,95014	2,12182	8,73	6,82 11,14	5,65	15,68
	Visit 8	73	8,92507	2,13861	8,68	7,04 10,65	5,69	17,45
RRsys [mmHg]	Visit 2	73	129,12329	17,53167	126	113 142	101	191
	Visit 8	73	130,9589	15,57013	129	117 146	106	184
HR [min]	Visit 2	73	66,19178	9,33729	65	56 77	43	89
	Visit 8	73	66,24658	9,72366	65	57 76	51	98
SBPao [mmHg]	Visit 2	73	126,67	20,77715	122,53	108,9 142,6	97	200,55
	Visit 8	73	128,56918	18,774	126,4	108,54 145,95	100,94	179,86
PPao [mmHg]	Visit 2	73	43,98836	13,28709	40,05	33,9 55,02	22,8	90,25
	Visit 8	73	47,08973	12,17604	46,5	34,45 58,95	25,94	83,86
AugP [mmHg]	Visit 2	73	13,37616	8,62026	10,96	6 20,35	0,8	47,16
	Visit 8	73	14,88603	9,11632	14,14	5,38 25,11	0,38	39,6

Aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao), systolischer Blutdruck (RRsys), Herzfrequenz (HR), aortal-systolischer Blutdruck (SBPao), aortaler Pulsdruck (PPao) und Augmentationsdruck (AugP) zu Baseline (Visit 2) und nach einem Jahr (Visit 8). n = Anzahl der Studienteilnehmer, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall.

Tabelle 4 zeigt die Veränderung des Mittelwerts und dessen Standardabweichung von jedem Parameter der Pulswellen-Analyse über den Therapiezeitraum von einem Jahr. Bei einer statistischen Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Signed-Rank Tests erwies sich nur die beobachtete Zunahme des aortalen Pulsdrucks (PPao) als signifikant ($p = 0,011^*$).

Tabelle 4 Veränderung der Pulswellen-Parameter über ein Jahr

	n	MW	Veränderung		p
			ST		
PWVao [m/s]	73	-0,025	1,67404		0,77678
RRsys [mmHg]	73	1,83562	22,98068		0,26125
HR [min]	73	0,05479	14,15577		0,94774
SBPao [mmHg]	73	1,89918	15,57823		0,19381
PPao [mmHg]	73	3,10137	11,43653		0,01126*
AugP [mmHg]	73	1,50986	7,38336		0,14475

Aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao), systolischer Blutdruck (RRsys), Herzfrequenz (HR), aortal-systolischer Blutdruck (SBPao), aortaler Pulsdruck (PPao) und Augmentationsdruck (AugP). n = Anzahl der Studienteilnehmer, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

3.3 Korrelationen der Veränderung der Pulswellen-Parameter und der Veränderung der Anzahl parodontitisassoziierter Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Tabelle 5 zeigt die Veränderungen der einzelnen Parameter der Pulswellen-Analyse in Abhängigkeit von den Veränderungen der Anzahl parodontitisassoziierter Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben. Die Veränderungen der Pulswellen-Parameter und der Bakterienproben ergeben sich, durch Bildung der Differenz der Messwerte von Visit 8 und Visit 2. Die Abhängigkeit wird mit Hilfe der Kendallschen Rangkorrelation dargestellt. Es konnten keine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen der Pulswellen-Parameter und den Veränderungen der Bakterienproben verifiziert werden.

Tabelle 5 Korrelation der Veränderung der Pulswellen-Parameter und der Veränderung der erfassten Anzahl parodontitisassoziierter Keime zwischen Baseline (Visit 2) und 1 Jahr (Visit 8)

	Korrelation	n	tau	p
Δ PWVao	Δ log Aa	73	0,04924	0,58676
	Δ log Pg	73	-0,06581	0,41454
	Δ log Tf	73	0,02856	0,72095
Δ RRsys	Δ log Aa	73	0,03212	0,72444
	Δ log Pg	73	0,08904	0,27224
	Δ log Tf	73	-0,1103	0,17
Δ HR	Δ log Aa	73	0,10919	0,23199
	Δ log Pg	73	-0,06795	0,4034
	Δ log Tf	73	-0,05646	0,48358
Δ SBPao	Δ log Aa	73	0,07193	0,42698
	Δ log Pg	73	0,03462	0,66762
	Δ log Tf	73	0,10426	0,19193
Δ PPao	Δ log Aa	73	0,1033	0,25395
	Δ log Pg	73	0,08231	0,30722
	Δ log Tf	73	0,15525	0,05201
Δ AugP	Δ log Aa	73	-0,05354	0,55432
	Δ log Pg	73	-0,06847	0,39572
	Δ log Tf	73	0,07458	0,3506

Veränderungen der Pulswellen-Parameter in Abhängigkeit von den Veränderungen der logarithmierten Bakterienproben. n = Anzahl der Studienteilnehmer, tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

3.4 Korrelationen der Veränderung der Pulswellen-Parameter und der Veränderung der parodontitisassoziierten Bakterienproben unter Antibiotika-/Placebo-Einfluss

In Tabelle 6 und 7 finden sich die Veränderungen der Pulswellen-Parameter in Korrelation zu den Veränderungen der Anzahl parodontitisassoziiierter Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben, getrennt nach Antibiotika- und Placebo-Einnahme der Patienten. 35 der Studienteilnehmer nahmen das Placebo-Präparat ein, 38 Patienten die Antibiotikakombination Amoxicillin/Metronidazol. Die Abhängigkeit wird mit Hilfe der Kendallschen Rangkorrelation dargestellt. Bis auf zwei Signifikanzen bei den Patienten mit Placebo-Einnahme (Δ PPao und Δ AugP mit Δ logTf), lassen sich keine Signifikanzen nachweisen.

Tabelle 6 Korrelation der Pulswellen-Parameter und der logarithmierten Anzahl parodontitisassoziiierter Keime aus den entnommenen mikrobiologischen Proben in der Gruppe der Patienten welche adjunktiv zum Scaling und Root Planing Placebo-Medikamente einnahmen.

	Korrelation	n	tau	p
Δ PWVao mit Placebo	Δ log Aa	35	0,12985	0,3342
	Δ log Pg	35	-0,03381	0,77618
	Δ log Tf	35	0,03028	0,79822
Δ RRsys mit Placebo	Δ log Aa	35	-0,03019	0,82348
	Δ log Pg	35	-0,02896	0,80882
	Δ log Tf	35	-0,18136	0,12813
Δ HR mit Placebo	Δ log Aa	35	0,20668	0,1274
	Δ log Pg	35	-0,1058	0,37751
	Δ log Tf	35	-0,0798	0,50387
Δ SBPao mit Placebo	Δ log Aa	35	0,00998	0,94079
	Δ log Pg	35	0,01858	0,87576
	Δ log Tf	35	0,20672	0,08068
Δ PPao mit Placebo	Δ log Aa	35	0,0499	0,71035
	Δ log Pg	35	0,03885	0,74373
	Δ log Tf	35	0,25714	0,02979*
Δ AugP mit Placebo	Δ log Aa	35	-0,05489	0,68288
	Δ log Pg	35	-0,0625	0,59895
	Δ log Tf	35	0,24034	0,04227*

Veränderungen der Pulswellen-Parameter in Abhängigkeit von den Veränderungen der logarithmierten Bakterienproben. n = Anzahl der Studienteilnehmer, tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Tabelle 7 Korrelation der Pulswellen-Parameter und der logarithmierten Anzahl parodontitisassoziierter Keime aus den entnommenen mikrobiologischen Proben in der Gruppe der Patienten welche adjunktiv zum Scaling und Root Planing die Antibiotika Amoxicillin und Metronidazol einnahmen.

	Korrelation	n	tau	p
Δ PWVao mit Antibiotika	Δ log Aa	38	-0,08148	0,52033
	Δ log Pg	38	-0,13152	0,2509
	Δ log Tf	38	0,04125	0,71542
Δ RRsys mit Antibiotika	Δ log Aa	38	0,15413	0,22637
	Δ log Pg	38	0,1817	0,11454
	Δ log Tf	38	-0,02146	0,85033
Δ HR mit Antibiotika	Δ log Aa	38	0,01761	0,89034
	Δ log Pg	38	-0,06997	0,54435
	Δ log Tf	38	-0,07891	0,48882
Δ SBPao mit Antibiotika	Δ log Aa	38	0,10087	0,42609
	Δ log Pg	38	0,01879	0,86971
	Δ log Tf	38	-0,00996	0,92987
Δ PPao mit Antibiotika	Δ log Aa	38	0,11639	0,35844
	Δ log Pg	38	0,1084	0,344
	Δ log Tf	38	0,07255	0,52141
Δ AugP mit Antibiotika	Δ log Aa	38	-0,0776	0,54039
	Δ log Pg	38	-0,12574	0,27234
	Δ log Tf	38	-0,06117	0,58879

Veränderungen der Pulswellen-Parameter in Abhängigkeit von den Veränderungen der logarithmierten Bakterienproben. n = Anzahl der Studienteilnehmer, tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

3.4.1 Grafische Darstellung der Korrelation der Pulswellen-Parameter mit der Anzahl der parodontitisassozierten Keime in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Die nachfolgenden Abbildungen 11 bis 28 stellen die Korrelation zwischen den gemessenen Pulswellen-Parametern und der Anzahl, der in den entnommenen mikrobiologischen Proben identifizierten parodontitisassozierten Keimen in graphischer Form als Punktwolken dar.

3.4.1.1 Grafische Darstellung der Korrelation der gemessenen aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 11

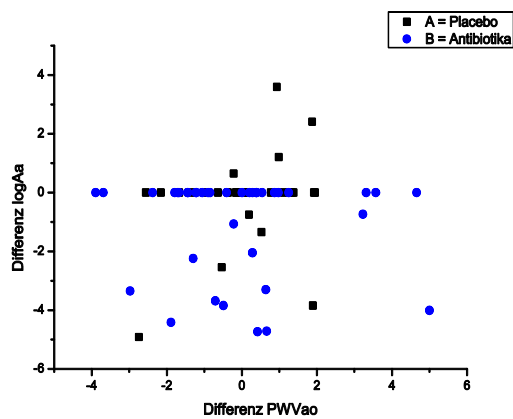


Abbildung 12

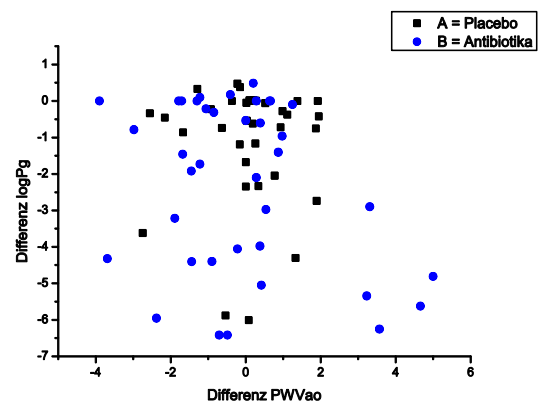
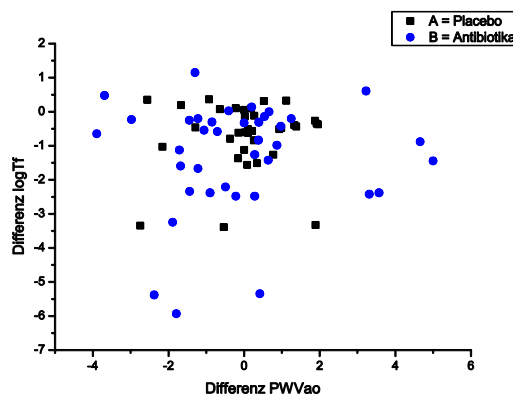


Abbildung 13



Abbildungen 11, 12, 13 Veränderung der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 11**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 12**) und *Tannerella forsythia* (Tf) (**Abbildung 13**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (PWVao), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

3.4.1.2 Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen systolischen Blutdrucks mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 14

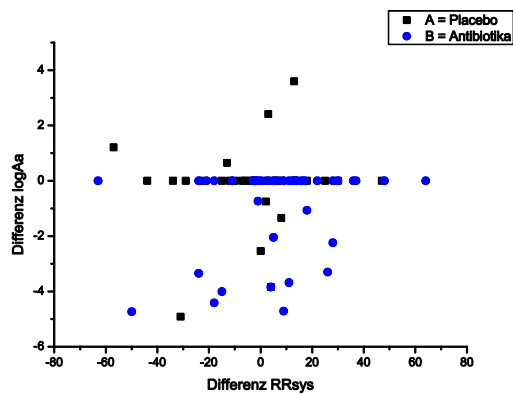


Abbildung 15

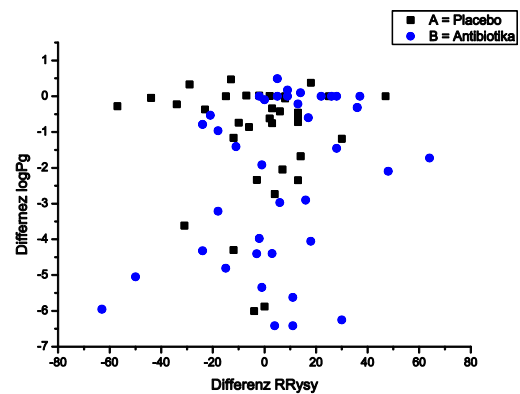
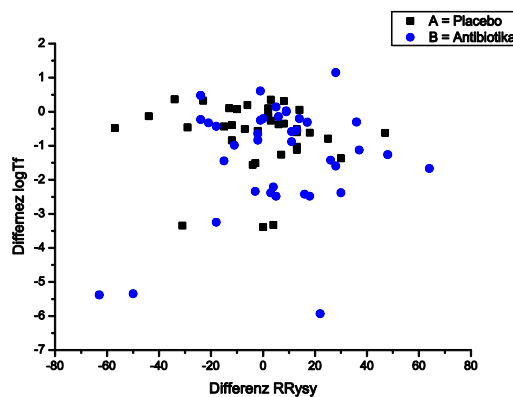


Abbildung 16



Abbildungen 14, 15, 16 Veränderungen der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 14**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 15**) und *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) (**Abbildung 16**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung des systolischen Blutdrucks (RR_{sys}), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

3.4.1.3 Grafische Darstellung der Korrelation der gemessenen Herzfrequenz mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 17

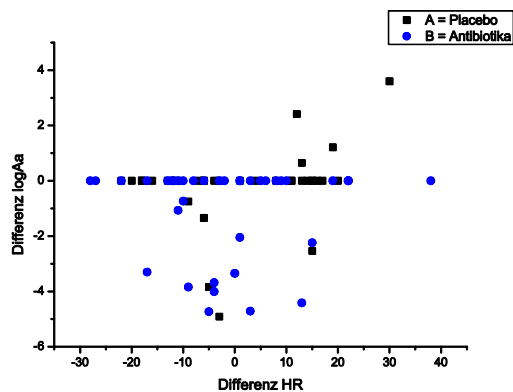


Abbildung 18

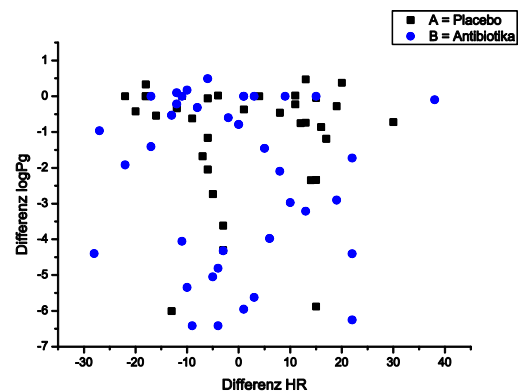
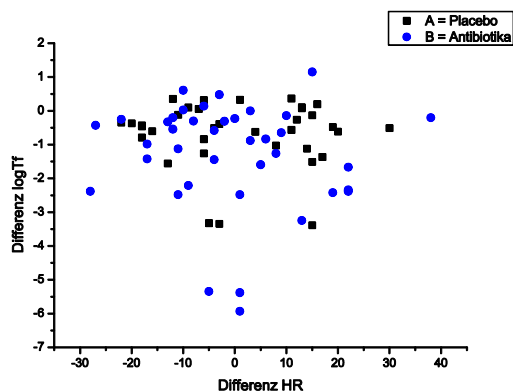


Abbildung 19



Abbildungen 17, 18, 19 Veränderung der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 17**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 18**) und *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) (**Abbildung 19**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung der Herzfrequenz (HR), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

3.4.1.4 Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen aortal-systolischen Blutdrucks mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 20

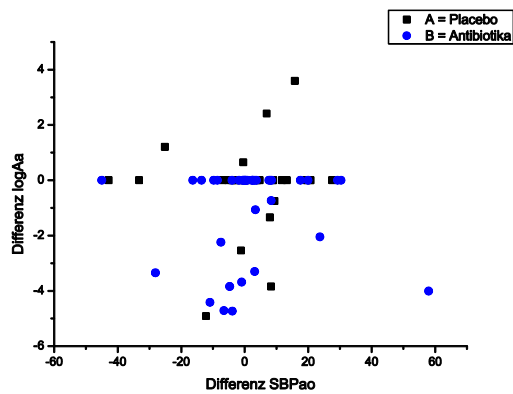


Abbildung 21

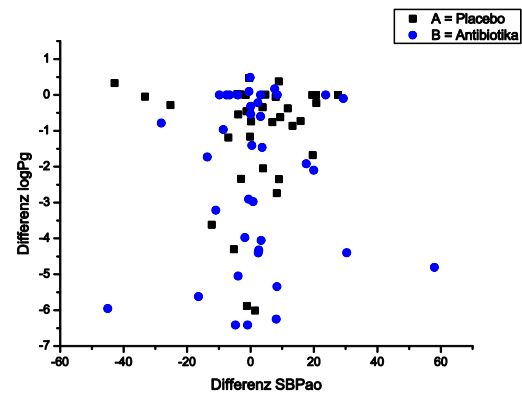
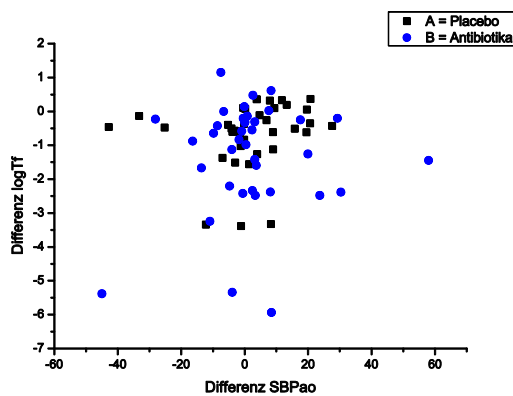


Abbildung 22



Abbildungen 20, 21, 22 Veränderung der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 20**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 21**) und *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) (**Abbildung 22**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung des aortal-systolischen Blutdrucks (SBPao), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

3.4.1.5 Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen aortalen Pulsdrucks mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 23

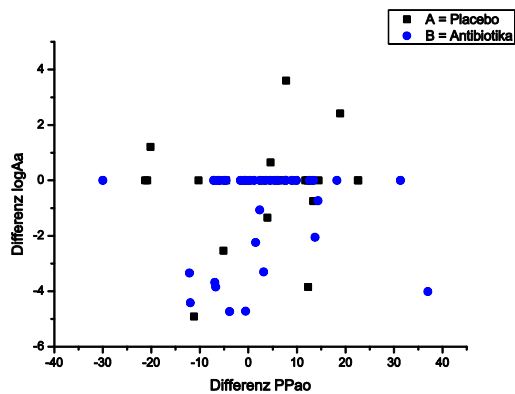


Abbildung 24

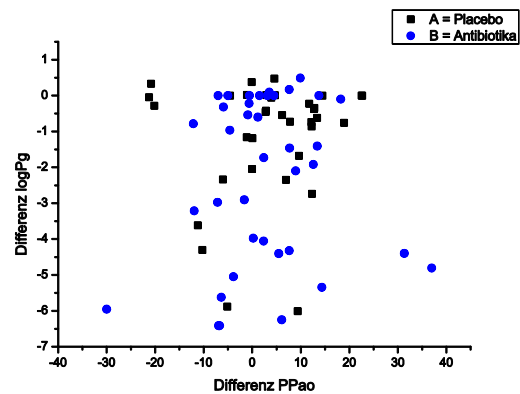
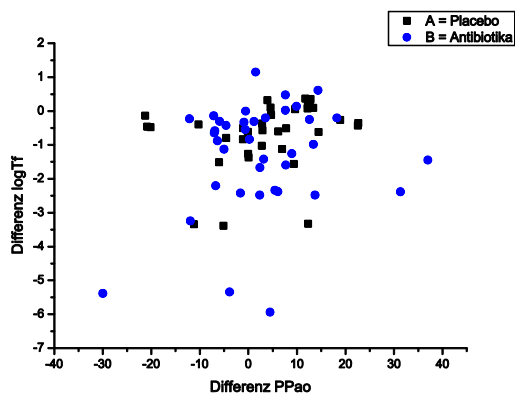


Abbildung 25



Abbildungen 23, 24, 25 Veränderung der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 23**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 24**) und *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) (**Abbildung 25**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung des aortalen Pulsdrucks (PPao), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

3.4.1.6 Grafische Darstellung der Korrelation des gemessenen Augmentationsdrucks mit der Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* und *T. forsythia* in den entnommenen mikrobiologischen Proben

Abbildung 26

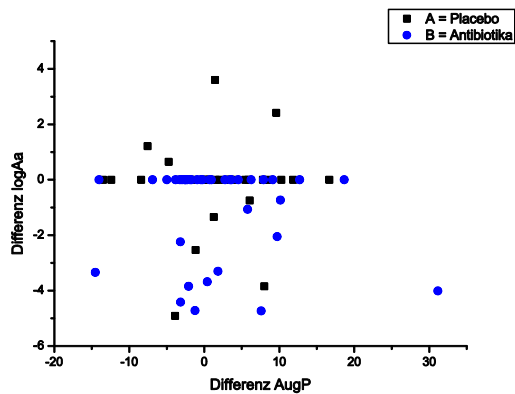


Abbildung 27

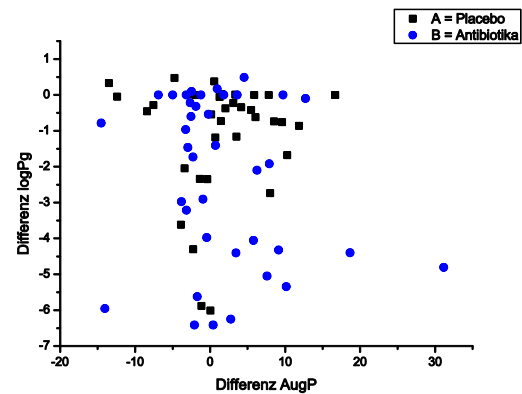
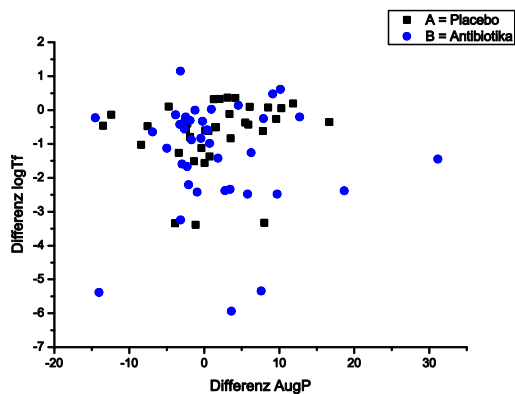


Abbildung 28



Abbildungen 26, 27, 28 Veränderung der logarithmierten Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($\log Aa$) (**Abbildung 26**), *Porphyromonas gingivalis* ($\log Pg$) (**Abbildung 27**) und *Tannerella forsythia* ($\log Tf$) (**Abbildung 28**) zwischen Ausgangs- und Endbefund in Abhängigkeit von der Veränderung des Augmentationsdrucks (AugP), getrennt nach Patienten mit adjunktiver Antibiotika-/ Placebo-Einnahme.

4 Diskussion

4.1 Mikrobiologische Daten

Im Rahmen dieser Arbeit hat sich gezeigt, dass sich nach einem Jahr systematischer parodontaler Therapie die Anzahl der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* in der subgingivalen Taschenmikroflora signifikant reduziert hat. Der positive Einfluss einer adjuvanten Gabe von Amoxicillin in Kombination mit Metronidazol, zusätzlich zu der initialen subgingivalen Reinigung und Wurzelglättung konnte in dieser Arbeit für jede Bakterienart nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass 52 Studienteilnehmer keine Besiedelung mit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* vorweisen konnten. Bei 13 Patienten konnte eine Eradikation von *Aa* nachgewiesen werden, wovon 77% der Patienten die Antibiotika-Kombination eingenommen haben. Die Analyse der Situation bei *Porphyromonas gingivalis* erbrachte deutliche Unterschiede. Hier zeigen nur 11 Studienteilnehmer keine bakterielle Kolonisation mit *Pg*. Der Großteil der Studienpopulation von 52 Patienten beherbergte auch nach zwölf Monaten noch nachweisbare Mengen an *Pg*. Lediglich 10 Patienten waren nach der Therapie nachweislich frei von der Besiedelung mit *Porphyromonas gingivalis*, wobei 80% dieser Patienten die Antibiotika-Kombination eingenommen hatten. Die mikrobiologischen Untersuchungen von *Tannerella forsythia* zeigten, im Vergleich zu den Untersuchungen von *Porphyromonas gingivalis*, ein ähnliches Muster. Lediglich ein Patient zeigt kein Vorkommen von *Tf*, während 68 Studienteilnehmer nach Therapie noch *Tannerella forsythia* beherbergen. Nur bei vier Patienten, welche alle (100%) die Antibiotika eingenommen hatten, verblieben die *Tf*-Zahlen langfristig unterhalb der Nachweisgrenze.

Einige weitere Studien bestätigen die zuvor dargestellten Ergebnisse [20, 61-63]. So untersuchten Ehmke et al. 2005 den Einfluss adjuvanter Antibiotika-Therapie (Amoxicillin 375 mg und Metronidazol 250 mg dreimal täglich über 8 Tage) zusätzlich zu initialem „Scaling und Root Planing“ bei 35 Patienten mit chronischer Parodontitis. Die mikrobiologischen Ergebnisse der Test-Gruppe zeigten die Eradikation von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* über den Studienzeitraum von 24 Monaten. *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* hingegen konnten zwar in ihrer

Anzahl reduziert, aber nicht eliminiert werden. Besonders die Kolonisierung mit *Pg* konnte nur kurzzeitig deutlich abgesenkt werden.

Den Einfluss adjuvanter Antibiose (Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 375 mg dreimal täglich über 7 Tage) zusätzlich zur initialen subgingivalen Reinigung bei 47 Patienten mit chronischer Parodontitis untersuchten Cionca et al. 2010. Auch die Ergebnisse dieser Studie zeigten in der Test-Gruppe eine anhaltende Eradikation von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 6 Monate nach erfolgter parodontaler Therapie, sowie eine signifikante Reduktion der Keimzahlen von *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine Studie von Soares et al. analysierte 2014 den Unterschied zwischen subgingivaler Reinigung allein, unter dem Einfluss von Metronidazol (400 mg dreimal täglich für 14 Tage) und in Kombination mit Amoxicillin und Metronidazol (500 mg und 400 mg dreimal täglich über 14 Tage) auf die subgingivale Mikroflora. Die Ergebnisse bestätigten eine signifikante Reduktion der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* unter dem Einfluss einer kombinierten, systemischen Gabe von Amoxicillin und Metronidazol, in tiefen sowie auch in flachen parodontalen Taschen.

Die Daten der Studien von Silva et al. (2011), Ribeiro et al. (2009) und Winkel et al. (2001) [64-66] stimmen nur teilweise mit unseren Ergebnissen und den oben genannten überein. Die Studien zeigten eine Reduktion von *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* über den Therapiezeitraum, wiesen aber weder eine signifikante Reduktion von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* auf, noch eine vollständige Eradikation einer der untersuchten Keimarten nach.

Hierfür gibt es verschiedene mögliche Ursachen. Ein Grund könnte in der niedrigen Dosierung der Antibiotika bei Winkel und Ribeiro et al. mit 375mg Amoxicillin und 250mg Metronidazol dreimal täglich über sieben Tage liegen. Van Winkelhoff et al. hat dazu 1999 in einem Kommentar über die Dosierung von Metronidazol eine angestrebte Dosis für Erwachsene von 20-25 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Für einen erwachsenen Patienten mit 70 kg Körpergewicht ergeben sich Werte von circa 1400-1750 mg pro Tag [67].

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien und somit verantwortlich für differierende Ergebnisse, könnte in den verschiedenen Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Keime liegen. Den Goldstandard stellt die Anlage von Bakterienkulturen auf Agar-Platten dar, was in der Studie von Winkel et al. 2001 durchgeführt wurde. Obwohl diese Methode ein kostenintensives Verfahren darstellt, konnten auch bislang unbekannte Bakterienspezies identifiziert und eine quantitative Bestimmung einer Bakterienart vorgenommen werden [68, 69]. Rooney et al. [70] untersuchten 2002 den Einfluss von adjuvanter Antibiotika-Therapie bei 52 Patienten mit chronischer Parodontitis auf die Zusammensetzung des Mikrobioms in den erkrankten Zahnfleischtaschen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Kombination von Amoxicillin und Metronidazol am effektivsten gegen Anaerobier wirkte. Allerdings konnten zu Baseline nur in 27% der Bakterienproben *Porphyromonas gingivalis*, beziehungsweise in 11% der Bakterienproben *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* nachgewiesen werden. Eine Ursache für diese geringe Anzahl an positiven Bakterienproben zu Baseline könnte in einer fehlerhaften quantitativen Erfassung der wahren Keimzahlen durch Anzucht von Bakterienkulturen auf Agar-Platten sein.

Die vorliegende Arbeit, sowie die Studien von Ehmke, Cionca und Ribeiro et al. benutzten hingegen die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Identifizierung und Bestimmung der Keimzahlen, welche im Vergleich zur Anlage von Bakterienkulturen auf Agar-Platten [68, 69] und der Schachbrett-DNA-DNA-Hybridisierung [71] ein sehr sensitives und spezifisches Werkzeug darstellt.

4.2 Parameter der kardiovaskulären Gesundheit

In dieser Arbeit war der aortale Pulsdruck der einzige vaskuläre Parameter, der während des Studienverlaufs einen signifikanten Anstieg zeigte. Alle anderen erfassten Parameter wiesen keine signifikante Veränderung auf, wenngleich die aortale Pulswellengeschwindigkeit als einziger Parameter minimal absank und die Herzfrequenz unverändert blieb, während der peripher-systolische Blutdruck, der aortal-systolische Blutdruck und der Augmentationsdruck anstiegen.

Houcken et al. analysierten 2016 in einer Interventionsstudie an einem allgemeinmedizinisch gesunden Patientengut den Einfluss einer parodontalen Therapie mit adjuvanter Antibiose auf die Gefäßgesundheit bei parodontal erkrankten Patienten im Vergleich zu einer parodontal gesunden Kontrollgruppe. Die adjuvante Antibiose bestand aus einer dreimal täglich über sieben Tage hinweg erfolgende Einnahme von 375 mg Amoxicillin sowie 500 mg Metronidazol. Die vaskuläre Gesundheit wurde über die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit mit Hilfe des Arteriographen der Firma Tensiomed erfasst. Zu Studienbeginn zeigte die Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Pulswellengeschwindigkeitswerte. Auch die Durchführung einer erfolgreichen parodontalen Therapie konnte die Pulswellengeschwindigkeitswerte in der Testgruppe nachfolgend über einen Beobachtungszeitraum von drei und sechs Monaten nicht signifikant reduzieren [72].

Andere Studien widersprechen den vorliegenden Untersuchungsergebnissen. D’Aiuto zeigte 2006 in einer Interventionsstudie, dass eine parodontale Therapie mit Hilfe eines lokal eingebrachten Antibiotikums den peripher-systolischen Blutdruck senken konnte [48].

Ait-Oufella untersuchte 2010 über einen Zeitraum von 52 Monaten 97 hypertensive Patienten auf ihre Gefäßgesundheit unter dem Einfluss von blutdrucksenkenden Medikamenten. Die Studie zeigte einen deutlichen Abfall der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, sowie des aortal-systolischen Blutdrucks und des aortalen Pulsdrucks. Die Herzfrequenz blieb unverändert, ebenso wie der periphere Pulsdruck [73]. Das höhere Alter der Patienten, sowie die bestehende Hypertonie der Probanden mit entsprechender therapeutischer Medikation stellen jedoch wichtige Unterschiede zur vorliegenden Doktorarbeit dar.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien könnte in den durchschnittlichen bis nur leicht erhöhten Messwerten (aortale Pulswellengeschwindigkeit Mittelwert 8,9 m/s) dieser Doktorarbeit liegen. Erst ab einer aortalen Pulswellengeschwindigkeit von über 10 m/s spricht man von einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit mit möglichem Endorganschaden und die damit verbundene erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse wie eines Myokardinfarkts [38].

Wenige Studien liefern Ergebnisse über die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Der Arteriograph stellt dabei eine neue, oszillometrische Methode zur Analyse der Pulswellenparameter dar, im Vergleich zum piezo-elektronischen Messverfahren des Complior oder der tonometrischen Bestimmung der Pulswellen-Parameter des SphygmoCor. Obwohl der SphygmoCor den Goldstandard der nicht-invasiven Pulswellen-Diagnostik darstellt, liefert der Arteriograph signifikante Messwerte in Korrelation mit den anderen beiden Methoden und stellt ein sensitives Werkzeug der Pulswellen-Analyse dar [46, 74].

4.3 Risikofaktoren

Unbestritten ist der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf Parodontitis und auf das Ausmaß der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Zu diesen zählen unter anderem das Lebensalter, Tabakkonsum, Übergewicht, individuell bestehende Grunderkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck und die damit verbundenen Medikationen der Studienteilnehmer [58], sowie eine genetische Disposition für beide Erkrankungen.

Das Alter der Patienten spielt eine Rolle in Bezug auf beide Erkrankungen. Bei der Unterteilung der Parodontitis in eine chronische oder aggressive Form stellt das Alter ein Kriterium zur Einordnung dar, wonach ältere Patienten oftmals der chronischen Parodontitis-Form zugeordnet werden und jüngere Patienten schon früh an einer aggressiven Form der Parodontitis erkranken können und von einem stärkeren Verlauf der Krankheit betroffen sind [27]. Eine Subanalyse der Patienten dieser Untersuchung bezüglich der Diagnosen chronischer oder aggressiver Parodontitis wurde wegen der geringen Fallzahl von 29 Patienten mit aggressiver Parodontitis verworfen.

In Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen steigt mit der Zunahme des Alters auch die arterielle Gefäßsteifigkeit physiologisch an, hervorgerufen durch degenerative Veränderungen der Arterienwand, hauptsächlich des Elastins. Studien belegen „einen Anstieg der aortalen Pulswellengeschwindigkeit von 0,4 m/s zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr, aber einen Anstieg von 1,8 m/s zwischen der 70. und 80. Lebensdekade“ [41]. Bei einem durchschnittlichem Alter der Studienteilnehmer von 54,6 Jahren und einer mittleren aortalen Pulswellengeschwindigkeit von 8,9 m/s kann

sicherlich auch von einer teilweise physiologischen, altersbedingten Versteifung der Gefäße ausgegangen werden.

Eine Kohorten-Studie von Dietrich et al. arbeitete 2008 heraus, dass ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem gehäuften Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei Männern unter dem 60. Lebensjahr besteht, während kein signifikanter Zusammenhang ab der sechsten Lebensdekade festgestellt wurde. Eine frühzeitige Erkrankung an Parodontitis bei jüngeren Männern stellt somit eine höhere Anfälligkeit für kardiovaskuläre Ereignisse dar [75].

Einige Studien belegen den negativen Einfluss von Tabakkonsum auf die Mundgesundheit und das kardiovaskuläre Gefäßsystem [24, 29, 76]. Eine Veränderung des Taschenmikrobioms, hervorgerufen durch mit dem Rauchen aufgenommene Schadstoffe in den Körper und die von ihnen ausgelösten Entzündungsprozesse, bewirkt bei Rauchern eine höhere Wahrscheinlichkeit für parodontale Attachmentverluste, vermehrtes Auftreten sondierbarer Taschentiefen über 4mm, erhöhten Abbau des alveolären Knochens, erhöhte Zahnbeweglichkeit sowie erhöhten Zahnverlust [24, 29].

Die individuell bestehende Medikation der Patienten, insbesondere die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten wie Calcium-Antagonisten, kann die aortale Pulswellengeschwindigkeit und damit die arterielle Gefäßsteifigkeit positiv beeinflussen [7, 41, 42].

Eine Unterscheidung zwischen Alter, Rauchgewohnheit, Körpergewicht und bestehende Medikation der jeweiligen Patienten wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, um statistisch ausreichend große Datengruppen zu gewährleisten. Die bestehenden Risikofaktoren, unerheblich ob diese beiden Krankheiten gemeinsam zu Grunde liegen oder nicht, erlauben keine Aussage über eine mögliche Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen Parodontitis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

4.4 Zusammenhang Parodontitis und Gefäßgesundheit

Zahlreiche Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse bezüglich eines möglichen bestehenden Zusammenhangs zwischen Parodontitis und kardiovaskulären

Erkrankungen. Unklar ist momentan, ob gemeinsame Risikofaktoren beiden Erkrankungen zu Grunde liegen, oder ob möglicherweise ein direkter Zusammenhang besteht. Es gibt aktuell zahlreiche Fall-Kontroll-Studien und Meta-Analysen, aber nur wenige Interventionsstudien, die eine Kausalität nachweisen können [37].

Die Analyse einer Korrelation der Veränderung der Pulswellen-Parameter mit der Veränderung parodontitisassoziierter Bakterienproben zeigte keinen kausalen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen. Auch eine Unterteilung der Patienten in eine Placebo- und eine Antibiotika-Gruppe zeigte keine Kausalität. Andere Interventionsstudien stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Tonetti et al. [13] untersuchten 114 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen. Aufgeteilt in eine Kontroll- und eine Testgruppe (parodontal gesund und parodontal erkrankt), wurde bei den Studienpatienten die Endothelfunktion durch Messung der „flussvermittelten Dilatation“ an der *Arteria brachialis* ermittelt, sowie das C-reaktive Protein als Entzündungsparameter und parodontale Indizes wie Taschentiefe, Attachmentlevel und Blutung auf Sondierung bestimmt. Durch „Scaling und Root Planing“ in Kombination mit einem lokalen Antibiotikum konnten in der Testgruppe die parodontalen Parameter, das C-reaktive Protein, sowie die Endothelfunktion verbessert werden [13].

Eine Interventionsstudie von Seinost [16] untersuchte 2005 den Zusammenhang zwischen konservativer parodontaler Therapie und deren Einfluss auf die „flussvermittelten Dilatation“ der *Arteria brachialis*. Auch hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung der parodontalen und vaskulären Parameter bei Patienten mit schwerer Parodontitis [16].

2009 untersuchten Piconi et al. [9] 35 parodontal erkrankte Patienten bezüglich einer eventuell bestehenden endothelialen Dysfunktion und der Zusammensetzung des Mikrobioms in erkrankten Zahnfleischtaschen. Durch mechanische parodontale Therapie konnte die Intima-Media-Dicke der Studienteilnehmer innerhalb eines Jahres signifikant verbessert und die Keimzahlen von *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* in den gereinigten Zahnfleischtaschen signifikant reduziert

werden. Die Besiedlung mit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hingegen konnte nur geringfügig vermindert werden [9].

Andere Studien haben die Eigenschaft von parodontitisassoziierten Keimen wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in das Gefäßendothel einzuwandern untersucht und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während zahlreiche Studien [1, 4, 17, 18, 50] parodontitisassoziierte Keime in arteriosklerotischen Plaques erkrankter Arterien nachweisen konnten, widerlegen Studien von Cairo [77], Romano [78] und Aimetti [58] dies.

Mögliche Ursachen für die fehlende Korrelation der Veränderung der Pulswellen-Parameter mit der Veränderung parodontitisassoziiierter Bakterienproben in dieser Arbeit könnten in der fehlenden Unterteilung des Patientenguts in eine chronische und eine aggressive Untergruppe der Parodontitis-Formen liegen. Patienten, die an einer aggressiven Parodontitis erkranken, sind in der Regel jünger und zeigen einen rascheren und intensiveren Verlauf der Erkrankung. Die dadurch ausgelösten proinflammatorischen Prozesse, mit systemischer Freisetzung proinflammatorisch wirksamer Zytokine, könnten in Verbindung mit einer ebenfalls für unbehandelte Parodontopathien typischen chronischen Bakteriämie zu einer signifikanten Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führen und so ein höheres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bedingen.

Des Weiteren liegen die gemessenen Parameter der Pulswellenanalyse mit zum Beispiel einer mittleren aortalen Pulswellengeschwindigkeit von 8,9 m/s und dem mittleren aortal-systolischen Blutdrucks von 126,6 mmHg nicht im eigentlichen pathologischen Bereich bei einem mittleren Lebensalter von 54,6 Jahren der untersuchten Parodontitispatienten, sodass nicht zwingend mit einer Verbesserung der Pulswellen-Parameter und der damit verbundenen Korrelation mit der Verbesserung des subgingivalen Mikrobioms zu rechnen war.

5 Zusammenfassung

Abschließend lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Untersuchung, eine nichtchirurgische systemische Parodontaltherapie mit und ohne adjuvante Antibiose die beobachteten Keimzahlen der parodontitisassoziierten Keime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Tannerella forsythia* signifikant reduzieren konnte. Es konnte jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der beobachteten Keimreduktion des subgingivalen Mikrobioms und der Veränderung der erfassten Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit festgestellt werden.

Weitere Interventionsstudien mit höheren Patientenzahlen und einer hierdurch möglichen differenzierteren Subanalyse des Patientenguts bezüglich Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Medikation oder Lebensalter, sowie der Unterscheidung zwischen aggressiver und chronischer Parodontitis sind erforderlich, um die mögliche Existenz eines kausalen Zusammenhangs beider Erkrankungen definitiv abklären zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Inaba H, Amano A: **Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: Implication of periodontal diseases in development of systemic diseases.** *J Pharmacol Sci* 2010, **113**(2):103-109.
2. Petersen PE, Ogawa H: **Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach.** *J Periodontol* 2005, **76**(12):2187-2193.
3. Dye BA: **Global periodontal disease epidemiology.** *Periodontol 2000* 2012, **58**(1):10-25.
4. Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, Hasbun S, Descouvieres C: **Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis.** *J Periodontol Res* 2006, **41**(4):350-353.
5. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, Rothenbacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W: **Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study.** *Arch Intern Med* 2006, **166**(5):554-559.
6. Westhoff TH, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Yildirim H, Franke N, Dimeo F, Zidek W, van der Giet M: **Small artery elasticity assessed by pulse wave analysis is no measure of endothelial dysfunction.** *J Hypertens* 2007, **25**(3):571-576.
7. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME: **Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target?** *J Hypertens* 2007, **25**(2):265-272.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: **Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.** *Hypertension* 2001, **37**(5):1236-1241.
9. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacci M, Rizzardini G, Lattuada A, Bray DH, Catalano M *et al*: **Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness.** *Faseb J* 2009, **23**(4):1196-1204.
10. Libby P: **Inflammation in atherosclerosis.** *Nature* 2002, **420**(6917):868-874.
11. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD: **Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding.** *J Oral Biol Craniofac Res* 2015, **5**(3):203-206.
12. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ: **Association between dental health and acute myocardial infarction.** *Bmj* 1989, **298**(6676):779-781.
13. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: **Treatment of periodontitis and endothelial function.** *N Engl J Med* 2007, **356**(9):911-920.
14. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC: **The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease.** *J Periodontol* 2009, **80**(7):1021-1032.
15. Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S: **Dental infections and cardiovascular diseases: a review.** *J Periodontol* 2005, **76**(11 Suppl):2085-2088.
16. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E: **Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis.** *Am Heart J* 2005, **149**(6):1050-1054.
17. Amar S, Wu SC, Madan M: **Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications.** *J Immunol* 2009, **182**(3):1584-1592.

18. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ: **Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques.** *J Periodontol* 2000, **71**(10):1554-1560.
19. Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, Kenney EB: **Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries.** *J Periodontol* 2007, **78**(4):677-682.
20. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF: **Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization.** *J Periodontol* 2005, **76**(5):749-759.
21. Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N: **Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources.** *J Periodontol* 2008, **79**(12):2331-2339.
22. Gibson FC, 3rd, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA: **Innate immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis.** *J Dent Res* 2006, **85**(2):106-121.
23. Deschner J: **Interaktionen zwischen parodontalen und kardiovaskulären Erkrankungen - ein Update.** 2009.
24. Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K: **Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan.** *BMC Oral Health* 2011, **11**:1.
25. Armitage GC: **Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.** *Ann Periodontol* 1999, **4**(1):1-6.
26. Chopra R, Patil SR, Kalburgi NB, Mathur S: **Association between alveolar bone loss and serum C-reactive protein levels in aggressive and chronic periodontitis patients.** *J Indian Soc Periodontol* 2012, **16**(1):28-31.
27. Wiebe CB, Putnins EE: **The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update.** *J Can Dent Assoc* 2000, **66**(11):594-597.
28. Nath SG, Raveendran R: **"What is there in a name?": A literature review on chronic and aggressive periodontitis.** *J Indian Soc Periodontol* 2011, **15**(4):318-322.
29. Hyman JJ, Winn DM, Reid BC: **The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease.** *J Periodontol* 2002, **73**(9):988-994.
30. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS: **Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence?** *J Clin Periodontol* 2004, **31**(5):402-411.
31. Persson GR, Persson RE: **Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk.** *J Clin Periodontol* 2008, **35**(8 Suppl):362-379.
32. Jacobs DR, Jr., Crow RS: **Subclinical cardiovascular disease markers applicable to studies of oral health: multiethnic study of atherosclerosis.** *Ann N Y Acad Sci* 2007, **1098**:269-287.
33. Wykretowicz A, Gerstenberger P, Guzik P, Milewska A, Krauze T, Adamska K, Rutkowska A, Wysocki H: **Arterial stiffness in relation to subclinical atherosclerosis.** *Eur J Clin Invest* 2009, **39**(1):11-16.
34. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN: **The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial.** *Am Heart J* 2006, **151**(1):47.
35. Packard RR, Libby P: **Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction.** *Clin Chem* 2008, **54**(1):24-38.
36. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, Ueda K, Higashi Y, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K: **Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function.** *Heart* 2004, **90**(7):750-754.
37. Kobschull M, Demmer RT, Papapanou PN: **"Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis.** *J Dent Res* 2010, **89**(9):879-902.

38. Baulmann J, Homsy R, Un S, Vetter H, Dusing R, Mengden T: **[Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency?]**. *Dtsch Med Wochenschr* 2004, **129**(9):447-452.
39. Kopec G, Podolec P, Podolec J, Rubis P, Zmudka K, Tracz W: **Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness**. *Atherosclerosis* 2009, **204**(1):250-254.
40. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR: **Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)**. *J Am Coll Cardiol* 2005, **46**(9):1753-1760.
41. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T: **[Arterial stiffness and pulse wave analysis]**. *Dtsch Med Wochenschr* 2010, **135 Suppl 1**:S4-14.
42. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H: **Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications**. *Eur Heart J* 2006, **27**(21):2588-2605.
43. Jadhav UM, Kadam NN: **Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction**. *Indian Heart J* 2005, **57**(3):226-232.
44. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR: **Assessment of arterial stiffness in clinical practice**. *Qjm* 2002, **95**(2):67-74.
45. van Trijp MJ, Bos WJ, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Bots ML: **Non-invasively measured structural and functional arterial characteristics and coronary heart disease risk in middle aged and elderly men**. *Atherosclerosis* 2006, **187**(1):110-115.
46. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, Cziraki A, Nickering G, Mengden T: **A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods**. *J Hypertens* 2008, **26**(3):523-528.
47. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M: **Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis**. *J Gen Intern Med* 2008, **23**(12):2079-2086.
48. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS: **Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial**. *Am Heart J* 2006, **151**(5):977-984.
49. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, Blach A, Budlewski T, Gorska R: **Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension**. *Am J Hypertens* 2009, **22**(2):203-207.
50. Zaremba M, Gorska R, Suwalski P, Kowalski J: **Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels**. *J Periodontol* 2007, **78**(2):322-327.
51. Tonetti MS: **Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials**. *J Clin Periodontol* 2009, **36 Suppl 10**:15-19.
52. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S: **Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**(11):1816-1822.
53. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Jr., Sacco RL, Papapanou PN: **Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST)**. *Circulation* 2005, **111**(5):576-582.
54. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zamboni A, Paoletto P: **C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders?** *J Hypertens* 2003, **21**(10):1787-1803.
55. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG: **A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis**. *J Clin Periodontol* 2008, **35**(4):277-290.

56. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA: **Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23**(7):1245-1249.
57. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB: **C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, **24**(5):969-974.
58. Aimetti M, Romano F, Nessi F: **Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients.** *J Periodontol* 2007, **78**(9):1718-1723.
59. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, Meyle J, Kaner D, Schlagenhaut U, Doering S *et al*: **Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial.** *J Clin Periodontol* 2015, **42**(9):832-842.
60. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R: **Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines.** *Arch Intern Med* 2002, **162**(18):2074-2079.
61. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A: **Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis.** *J Periodontol* 2010, **81**(1):15-23.
62. Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Wang X, Figueiredo LC, Feres M: **Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial.** *J Clin Periodontol* 2014, **41**(4):366-376.
63. Moeintaghavi A, Talebi-ardakani MR, Haerian-ardakani A, Zandi H, Taghipour S, Fallahzadeh H, Pakzad A, Fahami N: **Adjunctive effects of systemic amoxicillin and metronidazole with scaling and root planing: a randomized, placebo controlled clinical trial.** *J Contemp Dent Pract* 2007, **8**(5):51-59.
64. Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC: **Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial.** *J Clin Periodontol* 2011, **38**(9):828-837.
65. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA: **Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study.** *J Clin Periodontol* 2001, **28**(4):296-305.
66. Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, Goncalves RB, Casati MZ: **Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis.** *J Periodontol* 2009, **80**(8):1254-1264.
67. van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Vandenbroucke-Grauls CM: **On the dosage of antibiotics in clinical trials.** *J Clin Periodontol* 1999, **26**(11):764-766.
68. Jervoe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dorfler A, Jepsen S: **Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples.** *J Clin Periodontol* 2005, **32**(7):778-783.
69. Lau L, Sanz M, Herrera D, Morillo JM, Martin C, Silva A: **Quantitative real-time polymerase chain reaction versus culture: a comparison between two methods for the detection and quantification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in subgingival plaque samples.** *J Clin Periodontol* 2004, **31**(12):1061-1069.
70. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M: **Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study.** *J Clin Periodontol* 2002, **29**(4):342-350.

71. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M: **Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis.** *J Clin Periodontol* 2010, **37**(4):353-365.
72. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Alvarez Rodriguez E, Mulders TA, van den Born BJ, Loos BG: **Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study.** *J Hum Hypertens* 2016, **30**(1):24-29.
73. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, Boutouyrie P, Laurent S: **Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice.** *J Hypertens* 2010, **28**(11):2336-2341.
74. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J: **Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques.** *J Hypertens* 2009, **27**(11):2186-2191.
75. Dietrich T JM, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI: **Agedependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease.** *CIRCULATIONAHA* 2008, **107.711507**.
76. MS T: **Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease.** *Ann Periodontol* 1998, **3**(1):88-101.
77. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G: **Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial.** *J Periodontal Res* 2004, **39**(6):442-446.
78. Romano F, Barbui A, Aimetti M: **Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques.** *Minerva Stomatol* 2007, **56**(4):169-179.

Arterielle Gefäßsteifigkeit von parodontal geschädigten Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv: Querschnittsstudie und Einfluss von parodontaler Therapie auf die Gefäßgesundheit

– Patienteninformation –

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

verschiedene Studien geben Hinweise, dass die Gefäßgesundheit von Patienten, die an einer Parodontitis leiden, durch eine entsprechende Therapie der Parodontitis verbessert werden könnte. Diese bisherigen Untersuchungen haben jedoch lediglich eine Unterform der Gefäßgesundheit untersucht (sogenannte „endotheliale Funktion“). Ziel der geplanten Studie ist nun, die Gefäßgesundheit von parodontal erkrankten Patienten vor Beginn, sowie 6 Monate und 12 Monate nach Abschluss einer systematischen Parodontaltherapie zu untersuchen.

Ein anderes Wort für Gefäßgesundheit ist die Gefäßsteifigkeit oder Gefäßverkalkung oder auch biologisches Gefäßalter. Dieses kann sehr einfach mit dem Arteriograph gemessen werden, der oszillometrisch mit einer Oberarmmanschette diese Gefäßsteifigkeitswerte ermittelt. Diese Gefäßmessung fühlt sich für Sie ähnlich wie eine herkömmliche Blutdruckmessung am Oberarm an und dauert insgesamt inklusive Ruhephase vor Messbeginn und Dateneingabe etwa 10 Minuten. Gesundheitliche Risiken sind nicht bekannt.

– Einwilligungserklärung –

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten aufgezeichnet und in anonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist.

Patient: Name in Druckbuchstaben

Datum und Unterschrift des **Patienten**

Arzt: Name in Druckbuchstaben

Datum und Unterschrift des **Arztes**

Arterielle Gefäßsteifigkeit von parodontal geschädigten Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv: Querschnittsstudie und Einfluss von parodontaler Therapie auf die Gefäßgesundheit

– Kurzbeschreibung –

Verschiedene Studien geben Hinweise, dass die Gefäßgesundheit von Patienten, die an einer Parodontitis leiden, durch eine entsprechende Therapie der Parodontitis verbessert werden könnte. Diese bisherigen Untersuchungen haben jedoch lediglich eine Unterform der Gefäßgesundheit untersucht, die endotheliale Dysfunktion. Querschnittsuntersuchungen zu Gefäßsteifigkeitsparametern und Parodontitis sind bisher nicht publiziert.

Ziel der geplanten Studie ist nun, die Gefäßgesundheit von parodontal erkrankten Patienten vor Beginn, sowie 6 und 12 nach Abschluss einer systematischen Parodontaltherapie zu untersuchen.

Neben einer routinemäßigen, klinisch indizierten Parodontaltherapie kommt als einzige zusätzliche Untersuchung die Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit mithilfe des Arteriographen zum Einsatz. Diese Messung liefert die aortale Pulswellengeschwindigkeit, zentral-aortale Blutdrücke und die Augmentation. Diese Messung ist nicht-invasiv, oszillometrisch und fühlt sich für den Patienten wie eine etwas veränderte Blutdruckmessung an; Dauer inklusive Ruhephase, Dateneingabe und 2 Messungen etwa 10 Minuten. Gesundheitliche Risiken sind nicht bekannt.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten verbleiben an der Universität Würzburg und werden anonymisiert veröffentlicht. Neben den Gefäßsteifigkeitsdaten sollen die im Rahmen der routinemäßigen Parodontaltherapie erfassten klinischen Daten statistisch ausgewertet werden. Die gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Ulrich Schlagenhaut für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie die freundliche und zuverlässige Betreuung und die Übernahme des Referats.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Privatdozent Dr. Dr. Christoph Schoen für die Übernahme des Korreferats, Frau Professor Dr. Kathleen Wermke für die Übernahme der Berichterstattung, sowie Dr. Johannes Baulmann und Dr. Yvonne Jockel-Schneider für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Schließlich möchte ich mich noch herzlich bei meiner Familie und besonders bei meinem Mann Matthias bedanken, die mich in dieser Zeit immer unterstützt haben.

Lebenslauf

Name: Annekathrin Büchschütz-Göbeler, geborene Schüttler

Geburtsort: Korbach

Geburtsdatum: 27.10.1987

Eltern: Dr. Karl und Ulrike Schüttler

Geschwister: Dr. Christian Schüttler

Dr. Karl-Friedrich Schüttler

Schulen: 1993 - 1997 Grundschule Berndorf

1997 – 2006 Alte Landesschule Korbach (Gymnasium)

2006 Abitur

2006 – 2011 Studium der Zahnheilkunde an der Julius-
Maximilians-Universität-Würzburg

November 2011 Zahnärztliches Staatsexamen

Beruflicher Werdegang: Dezember 2011 – Dezember 2012

Vorbereitungsassistentin bei Dr. Karl Schüttler in Korbach

Januar 2012 – Juni 2014

Vorbereitungsassistentin bei Dr. Just Krüger in Göttingen
und spätere Niederlassung in der zahnärztlichen
Praxisgemeinschaft Z17 in Göttingen

Seit Juli 2014

Niederlassung in der zahnärztlichen Gemeinschaftspraxis
Dr. Schüttler und Büchschütz-Göbeler in Korbach