

Kay-Arne Walther, Dominik Brunnhuber, Christof Frey, Stefan Hermann, Jan Rödiger, Georgios Tsolakidis, Christiane Krantz-Schäfers, Philipp Kanzow

Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen

Diskussionsbeitrag des Masterkurses „Parodontologie und Implantattherapie“ der DG PARO und DIU

INDIZES

Parodontitis, kardiovaskuläre Erkrankungen, Risikofaktoren

ZUSAMMENFASSUNG

Parodontale Erkrankungen sind eine der häufigsten entzündlichen Erkrankungen des Menschen. Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Beide Erkrankungsformen stehen schon seit Längerem im Verdacht, sich gegenseitig zu beeinflussen. Ein direkter Beweis dieses Zusammenhangs ist jedoch methodisch schwierig und bisher wissenschaftlich nicht existent. Daher war es das Ziel des Masterkurses – Modul IV, mögliche Zusammenhänge anhand der aktuellen Literatur zu zeigen und kritisch zu hinterfragen.

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE) umfassen im weiteren Sinn alle Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und gehen vom Gefäßsystem und/oder vom Herzen aus. Die primäre Ursache ist die Atherosklerose des Gefäßsystems. In Deutschland können nach aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes knapp 40 % aller Todesfälle auf KVE zurückgeführt werden, wobei KVE mit 46,4 Milliarden Euro in Deutschland die prozentual höchsten Krankheitskosten (13,7 %) verursachen¹. Bei Kindern und jungen Erwachsenen sind dafür insbesondere angeborene Herzfehler verantwortlich, während bei Erwachsenen die koronare Herzkrankheit (KHK), der Myokardinfarkt, Herzklappenfehler und die infektiöse Endokarditis Hauptmanifestationen sind.

Seit mehr als 100 Jahren vermutet man einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und KVE². Aktuelle wissenschaftliche Konzepte und Behandlungsstrategien besagen, dass die parodontale

Entzündung und das parodontale Mikrobiom zu einer systemischen Gesamtbelastung beitragen. Dies führt zu einer früheren Manifestation und Progression von chronischen Entzündungskrankheiten³. Zusätzlich wird auch eine frühere Manifestation und Progression der Parodontitis durch systemische Erkrankungen angenommen, wie beispielsweise bei Diabetes mellitus^{4–6}. In diesem Zusammenhang wird von einem „bidirektionalen Zusammenhang“ (Abb. 1) gesprochen⁷. Zurzeit gibt es eine Vielzahl von Studien, die eine Assoziation zwischen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Parodontitis zeigen. Jedoch sollte die Frage gestellt werden, wie valide diese Assoziationen im Hinblick auf das komplexe humanbiologische System sind und ob es Kausalitäten gibt. Um diese Fragen zu beantworten, orientierten wir uns an der „Disease Association Checklist“⁷. Für den wissenschaftlichen Beleg eines kausalen Zusammenhangs zwischen zwei Erkrankungen müssen formal folgende Kriterien erfüllt sein:



Tab. 1 Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen.

Kriterien für den wissenschaftlichen Beleg eines Kausalzusammenhangs ⁷	Kriterium erfüllt (+) / nicht erfüllt (-)
Starke Assoziation	+ (teilweise schwache Assoziation)
Biologische Plausibilität	+
Parodontitistherapie führt zur Remission der systemischen Erkrankung	± (uneindeutig)
Therapie der systemischen Erkrankung führt zur Remission der Parodontitis	-

- starke Assoziation,
- biologische Plausibilität,
- Parodontitistherapie führt zur Remission der systemischen Erkrankung,
- Therapie der systemischen Erkrankung führt zur Remission der Parodontitis.

Mit der Fragestellung eines Zusammenhangs zwischen Parodontitis und KVE haben sich bisher ausschließlich Beobachtungsstudien beschäftigt. Zu diesen epidemiologischen Studientypen zählen Kohortenstudien, Querschnittsstudien und Fall-Kontroll-Studien. Die Ergebnisse mehrerer Studien wurden in Metaanalysen zusammengefasst. So zeigten Blaizot et al. in einer der größten zusammenhängenden Metaanalysen mit 22 Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien einen schwachen Zusammenhang zwischen KHK und Parodontitis (OR = 2,35)⁸. Weitere Metaanalysen zur Verknüpfung von KVE mit Parodontitis stellten, je nach Studientyp, ebenfalls eine schwache Assoziation (OR = 1,1–2,7) dar^{9,10} (Tab. 1).

Die einzelnen Studien weisen methodisch starke Unterschiede auf und zahlreiche Confounder (Störfaktoren) erschweren eine Vergleichbarkeit auf Erkrankungsebene¹¹, da es sich zum Teil um prospektive Kohortenstudien, aber auch um retrospektive Untersuchungen handelt. Des Weiteren bestehen Variationen in den Einteilungen der Diagnosen und Schweregrade der jeweiligen Parodontitiden und KVE sowie Unterschiede in den Gesundheitssystemen und ethnisch-geografische Differenzen.

Externe Risikofaktoren, wie z. B. Rauchen, Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum und Stress, erschweren

zusätzlich die Vergleichbarkeit. Zudem werden die verschiedenen Risikofaktoren in den verfügbaren Studien unterschiedlich berücksichtigt bzw. korrigiert oder gewichtet. Umgekehrt sind diese Risikofaktoren gleichzeitig auch mit parodontalen Erkrankungen assoziiert¹².

Bis heute ist nicht eindeutig geklärt, ob bei einem Patienten mit einer Parodontitis und einer KVE beide Erkrankungen unabhängig voneinander auftreten oder ein Kausalzusammenhang besteht (Abb. 1)^{13,14}.

Pathogenese und Entzündung

Beide Erkrankungen entstehen durch entzündliche Prozesse, die bei einer Parodontitis primär durch einen bakteriellen Biofilm ausgelöst werden^{15,16}. Eine KVE wird nach der „response to injury“-Hypothese von Russell Ross (1973) durch eine Verletzung der Intima verursacht¹⁷. Diese Schädigung kann u. a. durch ein Trauma, wie eine chronische Hypertonie, aber auch durch molekulare Substanzen, wie bakterielle Toxine und immunologische Entzündungsmediatoren, initiiert werden^{18,19}. Darüber hinaus gibt es zurzeit keine allgemein anerkannten diagnostischen Risikomarker für KVE. Jedoch konnten eine Reihe von Surrogatparametern, wie beispielsweise die Intima-Media-Dicke der Karotis, die flussvermittelte Dilatation, Serum-Biomarker wie High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL), die Konzentration an Cholesterin, der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP), der HbA1c-Wert sowie der systolische/diastolische Blutdruck, ermittelt werden.

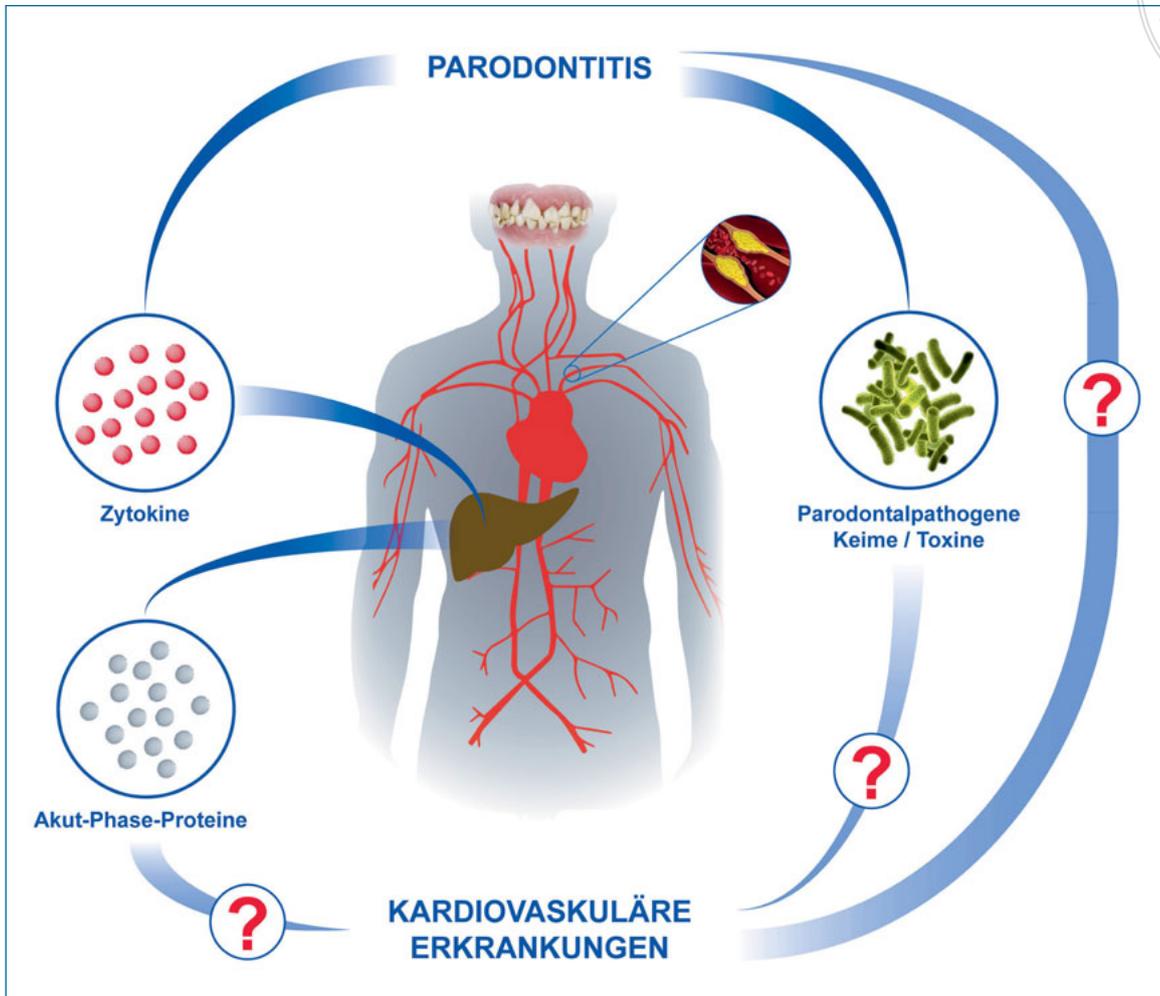


Abb. 1 Parodontitis und kardioavaskuläre Erkrankungen: Zwei unterschiedliche Erkrankungen oder zwei sich gegenseitig beeinflussende Erkrankungen? Welche Rolle hierbei Entzündungsreaktionen (vermittelt u. a. durch Zytokine und Akut-Phase-Proteine) und Infektionen (u. a. durch parodontopathogene Bakterien, bakterielle Toxine, „Keystone“-Bakterien und Dysbiose) spielen, ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt.

Therapie zur Entzündungsremission

Bei der Pathogenese der Parodontitis scheint es einen bidirektionalen Zusammenhang zu geben: Der bakterielle Biofilm ist der Kausalfaktor für die Entzündung und durch die Entzündung kommt es zur Umwandlung eines kommensalen Biofilms in einen dysbiotischen Biofilm²⁰. Anschließend ist die Entzündungsantwort des Wirtes der entscheidende Faktor in der weiteren Manifestation und Progression einer Parodontitis. Daher sollte das Ziel „controlling the inflammation to control the infection“ sein. Ein möglicher Therapieansatz zur Remission der Entzündung sind Omega-3-Fettsäuren wie Resolvine, die im Fischöl enthalten sind^{21,22}. Die Resolvin-Produktion im Körper wird beispielsweise durch Aspirin angeregt²³.

Für Atherosklerose-Studien eignen sich Kaninchen sehr gut, weshalb sie seit über 100 Jahren bei der Grundlagenforschung der KVE eine wichtige Rolle spielen²⁴. In einer Studie der Arbeitsgruppe um Prof. Van Dyke wurden Kaninchen einer „westlichen“ cholesterinreichen Ernährung unterzogen. Außerdem wurde bei einem Teil der Tiere eine Parodontitis induziert. Bei der Parodontitisgruppe waren Ausmaß und Tiefe der atherosklerotischen Läsionen deutlich stärker ausgeprägt als bei den Tieren ohne Parodontitis. Dadurch konnte diese Studie nachweisen, dass eine unbehandelte Parodontitis die entzündlichen Veränderungen der Gefäße und die Entstehung von atherosklerotischer Plaque begünstigt. In einem weiteren Studienteil wurde die Parodontitisgruppe topisch-oral mit Resolvin E1 behandelt. Anschlie-



ßend konnte eine deutliche Remission der Parodontitis und der Atherosklerose in den Gefäßwänden beobachtet werden. Die topisch-orale Applikation von Resolvin E1 bei parodontal gesunden Kaninchen unter cholesterinreicher Ernährung zeigte ebenfalls eine Remission der atherosklerotischen Läsionen in den Gefäßwänden²⁵.

In einem ähnlichen Studiendesign wurde durch die Gabe von Resolvin E2²⁶ und Resolvin D2²⁷ der Knochenstoffwechsel beeinflusst. Nachdem bei Mäusen eine Parodontitis induziert wurde, kam es nach der Applikation von Resolvin zu einer verringerten RANKL-Expression und zu einer erhöhten Osteoprotegerin-Expression. Dadurch konnte ein Alveolarknochenverlust trotz induzierter Parodontitis verhindert werden.

Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte den Effekt auf Entzündungsmarker von Patienten mit KVE, die täglich mind. 1.000 mg Omega-3-Fettsäuren einnahmen. Für einige Entzündungsmarker wie LDL konnte ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Andere Entzündungsmarker wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) wurden nicht beeinflusst. Insgesamt ist die bisherige Datenlage sehr heterogen, weshalb die Autoren keine valide Aussage über den Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf Entzündungsmarker treffen konnten. Es wird jedoch ein positiver Zusammenhang angenommen²⁸.

Vaskuläre Parameter

Eine Möglichkeit zur Diagnostik einer endothelialen Dysfunktion stellt die Quantifizierung der flussvermittelten Dilatation („flow mediated dilation“) peripherer Arterien, wie z. B. der Arteria brachialis, mittels hochauflösendem Ultraschall dar²⁹. Durch dieses Verfahren können auch Rückschlüsse auf die Funktion der Herzkranzgefäße gezogen werden³⁰. Tonetti et al. ermittelten mithilfe eines Interventionsstudiendesigns die Auswirkungen einer antiinfektiösen Therapie auf die flussvermittelte Dilatation bei Parodontitispatienten. Bei der ersten Patientengruppe erfolgte ein intensives supra- und subgingivales Debridement, wohingegen bei der zweiten Patientengruppe

ein supragingivales Debridement durchgeführt wurde. Vor der Therapie wiesen beide Patientengruppen vergleichbare vaskuläre Parameter auf. 24 Stunden nach dem intensiven supra- und subgingivalen Debridement verschlechterte sich die flussvermittelte Dilatation und verschiedene Entzündungsparameter stiegen an, was auch in anderen Studien beobachtet wurde^{31,32}. Anschließend korrelierte zu verschiedenen Messzeitpunkten bis zu einem halben Jahr nach der Therapie die Remission der parodontalen Parameter mit einer deutlichen Verbesserung der flussvermittelten Dilatation in der ersten Patientengruppe³¹.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Schlagenhaut untersuchte weitere arterielle Gefäßparameter wie die Pulswellengeschwindigkeit, den Augmentationsindex sowie die Pulsdruckverstärkung bei Parodontitispatienten und bei einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei wiesen Parodontitispatienten bei allen Gefäßparametern eindeutig schlechtere Werte auf³³. Nach einer antiinfektiösen Parodontitistherapie kam es auch bei diesem Kollektiv zu einer deutlichen Verbesserung der arteriellen Gefäßparameter³⁴. Damit deuten die Studien einen Zusammenhang zwischen parodontalen Entzündungsprozessen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Parodontitispatienten sowie einen günstigen Einfluss einer Parodontitistherapie auf Gefäßparameter an.

Inflammatorische Marker

Von besonderer Bedeutung ist der CRP-Wert. Er ist bei Atherosklerose erhöht und fungiert als Prädiktor für Myokardinfarkte und Schlaganfall³⁵. Aber auch bei Patienten mit Parodontitis ist der CRP-Wert erhöht^{36–38} und korreliert mit dem Schweregrad der Parodontitis³⁹. In den ersten 24 Stunden nach einer „full mouth disinfection“ kann ein starker Anstieg des CRP-Wertes beobachtet werden^{31,32}, der nach einer erfolgreichen Parodontitistherapie wieder auf den Normalwert von parodontal gesunden Probanden absinkt^{31,40}. Hier wurde wiederum ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und Atherosklerose gezeigt^{12,41}.



Mikrobiologische Faktoren

Parodontalpathogene Bakterien und deren Bestandteile sowie Zellen der Immunantwort und Entzündungsmediatoren können durch das parodontale Taschengewebe in den Blutkreislauf gelangen. So wurden parodontalpathogene Bakterien bereits im Endokard und in atheromatöser Plaque nachgewiesen⁴². Außer Keimen können auch bakterielle Moleküle in den Blutstrom eingeschwemmt werden und systemische inflammatorische Prozesse beeinflussen. Beide chronisch inflammatorischen Erkrankungen, sowohl die KVE als auch die Parodontitis, werden von denselben Mediatoren (u. a. Interleukin[IL]-6, TNF- α , CRP, Leukozyten) beeinflusst⁴³.

Eine antiinfektiöse Parodontitistherapie scheint *Streptococcus spp.* verstärkt ins Blut auszuschwemmen⁴⁴. Dies ist von besonderer Bedeutung, da vor allem *Streptococcus spp.* einen Risikofaktor für KVE darstellen^{45,46}. So fanden verschiedene Arbeitsgruppen^{47–49} direkt nach einer antiinfektiösen Parodontitistherapie eine besonders hohe Bakterienlast im Blut, verglichen mit der Bakterienlast bei nichtbehandelten Gingivitispatienten oder parodontal Gesunden. Andere Untersuchungen konnten eine nur geringe oder keine erhöhte Bakterienlast im Blut nachweisen^{50,51}.

Für die Bakterien *Chlamydia pneumoniae* und *Helicobacter pylori* ist bereits ein Zusammenhang mit KVE gezeigt worden^{52–55}. Chistiakov et al.⁵⁶ zeigten in einer aktuellen Übersichtsarbeit, dass die Bakterien *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis*⁵⁷ arteriosklerotische Veränderungen beeinflussen. Diese Spezies sind in der Lage, sich an die Endothelzellen der Gefäße anzulagern und anschließend in die Endothelzellen einzudringen. Hierbei werden eine Entzündungskaskade und die Produktion von Entzündungsmediatoren, wie IL-6, IL-8 und Cyclooxygenase-2, in Gang gesetzt. *Porphyromonas gingivalis* erhöht die Gefäßpermeabilität durch Gingipain und führt zur Transmigration sowie Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen in der Gefäßwand. So kommt es zur Einlagerung von Lipiden und zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques.

Parodontologische Parameter

Die Risikofaktoren von Parodontitis und KVE, u. a. Alter, Geschlecht, sozioökonomische Faktoren, Rauchen, metabolische Faktoren, Bluthochdruck, Stress, überschneiden sich. Auch die Parodontitis selbst ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer KVE⁵⁸. Zwar zeigen Studien, dass zwischen dem klinischen Attachmentverlust (CAL) und KVE kein Zusammenhang besteht⁵⁹, jedoch zwischen erhöhtem CAL/erhöhten Sondierungstiefen und dem Auftreten von Myokardinfarkten⁶⁰. Wird der jährliche Knochenverlust bei Patienten mit und ohne KVE (adjustiert um Risikofaktoren) betrachtet, zeigen Patienten mit einer KVE einen höheren Knochenverlust (0,062 mm pro Jahr) als Patienten ohne KVE (0,022 mm pro Jahr)⁶¹.

Schlussfolgerungen

Ein aktuelles systematisches Review und eine Metaanalyse mit 25 Studien und 1.748 untersuchten Patienten mit einer Parodontitis konnten eine eindeutige Verbesserung der Endothelfunktion durch eine Erhöhung der HDL-Konzentration und eine Reduktion folgender Biomarker nach einer antiinfektiösen Parodontitistherapie zeigen: CRP/hochsensitives CRP, IL-6, TNF- α , Fibrinogen und Gesamtcholesterin⁶². Zusätzlich hat eine antiinfektiöse Parodontitistherapie Einfluss auf folgende kardiovaskuläre Parameter: Intima-Media-Dicke, flussvermittelte Vasodilatation, Fibrinogen, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin^{43,56,62}.

Ein systematisches Review der Cochrane Oral Health Group kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die aktuelle Studienlage nicht ausreicht, um eine direkte Wirkung der antiinfektiösen Parodontitistherapie auf KVE zu ermitteln⁶³. Bisher gibt es keine Studie, die einen Effekt auf parodontologische Parameter bzw. eine Remission der Parodontitis nach abgeschlossener Behandlung einer KVE zeigt.

Aus Sicht des DG PARO/DIU-Masterstudiengangs ist die Evidenzlage für einen Kausalzusammenhang zwischen KVE und Parodontitis nicht so robust wie ursprünglich angenommen. Auf Inter-

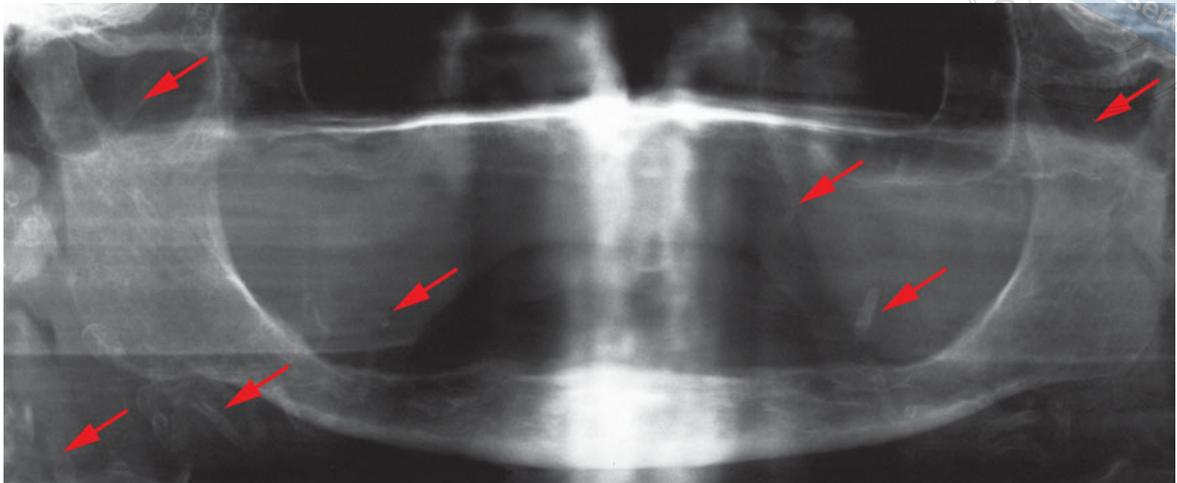


Abb. 2 Panoramasschichtaufnahme mit röntgenologisch sichtbar kalzifizierten Gefäßen (rote Pfeile).

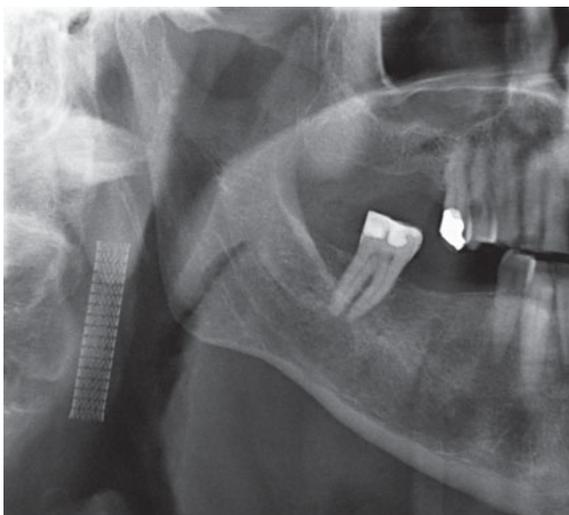


Abb. 3 Ausschnitt einer Panoramasschichtaufnahme mit röntgenologisch sichtbarer Stentimplantation in der rechten A. carotis interna.

patienten sollte auf eine Kalzifikation der Gefäße in Panoramasschichtaufnahmen (Abb. 2) geachtet werden, die einer internistischen/kardiologischen Abklärung bedarf. Als weitere röntgenologische Auffälligkeiten können sich auch Stents in Panoramasschichtaufnahmen darstellen (Abb. 3).

ventionsstudien, und nicht nur auf Beobachtungsstudien, sollte daher der Fokus zukünftiger wissenschaftlicher Studien gelegt werden.

Fazit für die Praxis

Bisher konnte noch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen Parodontitis und KVE nachgewiesen werden, jedoch scheint er prinzipiell plausibel zu sein. Parodontitis ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer KVE⁵⁸. Bisherige Studien sind jedoch hinsichtlich der Wirkung einer antiinfektiösen Parodontitistherapie auf eine KVE uneinheitlich. Bei Patienten mit KVE sollten das Anästhetikum, die Dauer der Behandlung, die Bakteriämiegefahr und, bei chirurgischen Eingriffen, das Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Bei Risiko-

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Jahrbuch 2019. Wiesbaden, 2019;4:138,139,154.
2. Leng WD, Zeng XT, Kwong JS, Hua X-P. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;201:469–472.
3. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108–120.
4. Deschner J, Haak T, Jepsen S et al. [Diabetes mellitus and periodontitis. Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document]. *Internist* 2011;52:466–477.
5. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:738–748.
6. Mealey BL, Rethman MP. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship. *Dent Today* 2003;22:107–113.
7. Bartold MP, Mariotti A. The future of periodontal-systemic associations: raising the standards. *Curr Oral Health Rep* 2017;4:258–262.
8. Blaizot A, Vergnes J-N, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 2009;59:197–209.
9. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:830–837.
10. Moroni MM, Säly CH, Drexel H. Assoziation zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit. *Parodontologie* 2018;29:265–280.
11. Sidhu RK. Association between acute myocardial infarction and periodontitis: a review of the literature. *J Int Acad Periodontol* 2016;18:23–33.



12. Lockhart PB, Bolger AF, Papananou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:2520–2544.
13. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Apical periodontitis and atherosclerosis: Is there a link? Review of the literature and potential mechanism of linkage. *Quintessence Int* 2017;48:527–534.
14. Mathews MJ, Mathews EH, Mathews GE. Oral health and coronary heart disease. *BMC Oral Health* 2016;16:122.
15. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005;38:135–187.
16. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:717–725.
17. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332–1339.
18. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:15–21.
19. Steptoe A, Shamaei-Tousi A, Gylfe A, Henderson B, Bergstrom S, Marmot M. Socioeconomic status, pathogen burden and cardiovascular disease risk. *Heart* 2007;93:1567–1570.
20. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol* 2000 2020;82:205–213.
21. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol* 2000 2017;75:317–329.
22. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2019;46:6–11.
23. Serhan CN, Hong S, Groner K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196:1025–1037.
24. Abela OG, Ahsan CH, Alreefi F, et al. Plaque Rupture and Thrombosis: the Value of the Atherosclerotic Rabbit Model in Defining the Mechanism. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:29.
25. Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 (RvE1) Attenuates Atherosclerotic Plaque Formation in Diet and Inflammation-Induced Atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2015;35:1123–1133.
26. El Kholi K, Freire M, Chen T, Van Dyke TE. Resolvin E1 Promotes Bone Preservation Under Inflammatory Conditions. *Front Immunol* 2018;9:1300.
27. Mizraji G, Heyman O, Van Dyke TE, Wilensky A. Resolvin D2 Restrains Th1 Immunity and Prevents Alveolar Bone Loss in Murine Periodontitis. *Front Immunol* 2018;9:785.
28. Natto ZS, Yaghmoor W, Alshaeri HK, Van Dyke TE. Omega-3 Fatty Acids Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles among Diabetic and Cardiovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2019;9:18867.
29. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S29–32.
30. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111–118.
31. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England journal of medicine* 2007;356:911–920.
32. Graziani F, Cei S, Orlandi M, et al. Acute-phase response following full-mouth versus quadrant non-surgical periodontal treatment: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015;42:843–852.
33. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I, et al. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PloS one* 2014;9:e103449.
34. Jockel-Schneider Y, Bechtold M, Haubitz I, et al. Impact of anti-infective periodontal therapy on parameters of vascular health. *J Clin Periodontol* 2018;45:354–363.
35. Schulz S, Lüdtke H, Lierath M, et al. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine* 2016;88:71–76.
36. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011;82:969–978.
37. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, et al. Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *J Dent* 2011;39:849–854.
38. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277–290.
39. Pradeep AR, Manjunath RGS, Kathariya R. Progressive periodontal disease has a simultaneous incremental elevation of gingival crevicular fluid and serum CRP levels. *J Investig Clin Dent* 2010;1:133–138.
40. Gonzales JR, Harnack L, Schmitt-Corsitto G, et al. A novel approach to the use of subgingival controlled-release chlorhexidine delivery in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011;82:1131–1139.
41. Kerschull M, Demmer RT, Papananou PN. "Gum bug, leave my heart alone!" -epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010;89:879–902.
42. Figuero E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2011;82:1469–1477.
43. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35:362–379.
44. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001;72:210–214.
45. Herzberg MC, Nobbs A, Tao L, et al. Oral Streptococci and cardiovascular disease: searching for the platelet aggregation-associated protein gene and mechanisms of Streptococcus sanguis-induced thrombosis. *J Periodontol* 2005;76(Suppl):S2101–S2105.
46. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 2006;77:1110–1119.
47. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401–407.
48. Forner L, Nielsen CH, Bendtzen K, Larsen T, Holmstrup P. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol* 2006;33:724–729.
49. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, et al. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2007;34:873–879.
50. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005;32:708–713.
51. Hartzell JD, Torres D, Kim P, Wortmann G. Incidence of bacteremia after routine tooth brushing. *Am J Med Sci* 2005;329:178–180.
52. Liu R, Moroi M, Yamamoto M, et al. Presence and severity of Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infection in coronary plaques are associated with acute coronary syndromes. *Int Heart J* 2006;47:511–519.



53. Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, Kato M, Takata T, Une H. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J Infect* 2006;52:86–91.
54. Nyström-Rosander C, Edvinsson M, Thelin S, Hjelm E, Friman G. *Chlamydia pneumoniae*: specific mRNA in aorta ascendens in patients undergoing coronary artery by-pass grafting. *Scand J Infect Dis* 2006;38:758–763.
55. Atar S, Tolstrup K, Cercek B, Siegel RJ. *Chlamydia pneumoniae* antibody titers and cardiac calcifications: a cross-sectional serological-echocardiographic correlative study. *Isr Med Assoc J* 2007;9:517–520.
56. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp Mol Pathol* 2016;100:220–235.
57. Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, et al. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2007;190:271–281.
58. 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;23:2079–2086.
59. Nakib SA, Pankow JS, Beck JD, et al. Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Periodontol* 2004;75:505–510.
60. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontol Res* 2005;40:36–42.
61. Helmi M, Goodson JM, Hasturk H, Natto ZS. Annual alveolar bone loss in subjects with cardiovascular disease adjusting for associated systemic diseases and risk factors: a retrospective study. *BMC Oral Health* 2020;20:28.
62. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014;41:70–79.
63. Li C, Lv Z, Shi Z, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD009197.

Association between periodontitis and cardiovascular diseases

KEY WORDS

periodontitis, cardiovascular diseases, risk factors

ABSTRACT

Periodontal diseases are one of the most common inflammatory diseases. Cardiovascular diseases (CVDs) are the most common cause of death in Germany. Both forms of disease have long been suspected of influencing each other. However, a direct proof of this relationship is methodically difficult and has not yet been scientifically proven. Therefore, the aim of the Masters Course – Module IV was to show current associations and to critically review them.

Masterstudenten des DG PARO und DIU-Master of Science in Parodontologie und Implantattherapie

Kay-Arne Walther

Dr. med. dent.
Poliklinik für Parodontologie
Universität Gießen
Schlangenzahl 14, 35392 Gießen

Dominik Brunnhuber

Dr. med. dent.

Christof Frey

Dr. med. dent.

Stefan Hermann

Dr. med. dent.

Jan Rödiger

Dr. med. dent.

Georgios Tsolakidis

Zahnarzt

Christiane Krantz-Schäfers

Dr. med. dent.

Philipp Kanzow

Dr. med. dent.
Dr. rer. medic.

Beide:

Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Betreuung:

Kay-Arne Walther

Dr. med. dent.
Poliklinik für Parodontologie
Universität Gießen
Schlangenzahl 14
35392 Gießen



Korrespondenzadresse:

Dr. Kay-Arne Walther, E-Mail: kay-arne.walther@dentist.med.uni-giessen.de