

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin
und der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
und internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Zahn- und Parodontalstatus
bei Patientinnen und Patienten
mit Niereninsuffizienz**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Behrouz Abrar

aus Ardabil/Iran

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
1 ABSTRAKT	8
2 EINLEITUNG	10
3 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	11
3.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOPATHOGENESE DER PARODONTALERKRANKUNGEN	11
3.1.1 <i>Terminologie und Definitionen</i>	11
3.1.2 <i>Epidemiologie</i>	11
3.1.3 <i>Ätiologie und Risikofaktoren</i>	13
3.1.4 <i>Pathogenese</i>	14
3.2 NIERENINSUFFIZIENZ	16
3.2.1 <i>Definition und Klassifizierung</i>	16
3.2.2 <i>Epidemiologie</i>	18
3.2.3 <i>Verlauf und klinisches Erscheinungsbild</i>	18
3.2.4 <i>Therapeutische Konzepte</i>	19
3.3 BISHERIGE STUDIEN ZUR ASSOZIATION VON NIERENINSUFFIZIENZ UND PARODONTITIS.....	20
4 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	24
5 MATERIAL UND METHODEN	25
5.1 REKRUTIERUNG VON PATIENTEN UND KONTROLLPROBANDEN.....	25
5.2 ZAHNÄRZTLICHE BEFUNDERHEBUNG	26
5.2.1 <i>Zahnärztliche und medizinische Anamneseerhebung</i>	26
5.2.2 <i>Erhebung des Zahn- und Parodontalstatus</i>	26
5.3 ERHEBUNG DER DATEN NIERENINSUFFIZIENTER PATIENTEN	27
5.3.1 <i>Klinische und Laborbefunde</i>	27
5.3.2 <i>Medikation</i>	27
5.4 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG	28
6 ERGEBNISSE	30
6.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG.....	30
6.1.1 <i>Basisdaten aller Probanden</i>	30
6.1.2 <i>Anamnese der Patienten mit Niereninsuffizienz</i>	32
6.2 UNIFAKTORIELLER VERGLEICH VON PATIENTEN UND KONTROLLPROBANDEN	34
6.2.1 <i>Basisdaten</i>	34

6.2.2 Zahnärztliche Befunde.....	35
6.3 EINFLÜSSE AUF DAS VORLIEGEN EINER PARODONTITIS.....	38
6.3.1 Unifaktorielle Auswertung.....	38
6.3.2 Multifaktorielle Auswertung.....	39
6.4 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN PARODONTITIS UND DIABETES MELLITUS BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PACIENTEN	40
6.5 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN PARODONTITIS UND HYPERTONIE BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PACIENTEN.....	41
7 DISKUSSION.....	43
7.1 DISKUSSION DER METHODIK	43
7.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	44
7.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	49
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	50
9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	60
10 LEBENS LAUF.....	61
11 DANKSAGUNG.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADHS	Adult Dental Health Survey
AP	Aggressive Parodontitis
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BOP	Sondierungsblutung (Bleeding on probing)
CAL	Clinical attachment loss (klinischer Attachmentverlust)
CD	Cluster of differentiation (Zelloberflächenantigene)
CI	Konfidenzintervall
CKD-MBD	Chronic kidney disease-related mineral and bone disease
COX	Cyclooxygenase
CP	Chronische Parodontitis
CPI(TN)	Community Periodontal Index (of Treatment Needs)
DGP	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie
DMF	Decayed, missing, filled
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gingivaindex
HOMD	Human Oral Microbiom Database
HR	Hazard Ratio
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCP	Monozyten-chemotaktisches Protein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MeSH	Medical Subject Heading
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Werte
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
PG	Prostaglandin
PI	Plaque-Index
RAS	Renin-Angiotensin-System
RIISC	Renal Impairment in Secondary Care
SHIP	Study of Health in Pomerania

SD	Standardabweichung
SHIP	Study of Health in Pommerania
SZG	Schmelz-Zement-Grenze
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault.....	17
Abbildung 2:	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach MDRD.....	17
Abbildung 3:	Parodontalstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist die Häufigkeit der CPI-Kategorien 0-5 [83].	22
Abbildung 4:	Häufigkeitsverteilung der BMI-Kategorien in der untersuchten Stichprobe.....	30
Abbildung 5:	Anteil der Probanden mit Hypertonus und Diabetes mellitus (in %) als Neben- erkrankung. In Klammern die Anzahl der Probanden, für die Angaben zu diesen Erkrankungen dokumentiert waren.	31
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung der Serum-Kreatinin-Werte in der Gruppen der Niereninsuffizienz- Patienten.....	32
Abbildung 7:	Anteil der Patienten mit antientzündlicher, immunsuppressiver bzw. renal wirksamer Medikation.....	33
Abbildung 8:	Odds Ratios für statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Risiko des Vorliegens einer Parodontitis in der untersuchten Stichprobe.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prävalenz der Parodontitis im Vergleich von DMS III und DMS IV [5,31]	12
Tabelle 2:	Einteilung der Nierenfunktionsstadien nach KDOQI [63]	16
Tabelle 3:	Häufigkeit von Nebenerkrankungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz	33
Tabelle 4:	Allgemeine Merkmale der Patienten mit Niereninsuffizienz und der Kontrollprobanden (an 100 % fehlende Prozentsummen sind fehlende Angaben).....	35
Tabelle 5:	Dentale und parodontale Befunde der Patienten mit Niereninsuffizienz und der Kontrollprobanden*	37
Tabelle 6:	Unifaktorielle Beziehungen der Merkmale zum Vorhandensein einer Parodontitis (Kriterium: CAL > 4 mm).	38
Tabelle 7:	Dentale und parodontale Befunde bei niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Diabetes mellitus*	41
Tabelle 8:	Dentale und parodontale Befunde bei niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Hypertonie*	42

1 Abstrakt

Einleitung: Eine chronische Parodontitis stellt eine wesentliche Ursache für Zahnverluste dar und wird als Auslöser oder Verstärker systemischer Erkrankungen diskutiert. Die vorliegende Untersuchung sollte den Fragen nachgehen, ob Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz einen gegenüber gesunden Kontrollprobanden veränderten Zahn- und Parodontalstatus aufweisen und ob bekannte Risikofaktoren der Parodontitis wie beispielsweise Nikotinkonsum, BMI oder Diabetes mellitus einen eventuell bestehenden Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und Parodontitis beeinflussen.

Methodik: In einer Querschnittstudie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, die im Rahmen einer multizentrischen Studie durchgeführt wurde, wurde der Zahn- und Parodontalstatus bei 82 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und 52 gesunden Kontrollprobanden erhoben (64,2 % Frauen, 35,8% Männer; mittleres Alter $61,8 \pm 13,5$ Jahre).

Ergebnisse: Die niereninsuffizienten Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits doppelt so viele Zähne verloren wie die Kontrollen ($13,77 \pm 8,8$ vs. $6,5 \pm 7,1$; $p < 0,001$) und wiesen einen signifikant höheren mittleren Attachmentverlust auf ($5,35 \pm 0,76$ mm vs. $3,40 \pm 0,89$ mm; $p < 0,001$). Bei keinem Patienten mit Niereninsuffizienz, aber bei 82,7 % der gesunden Probanden lag ein CAL unter 4 mm vor. Dagegen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der mittleren Taschentiefe und des Plaqueindex, und es zeigten signifikant mehr Probanden eine Sondierungsblutung. Der bekannte parodontitisfördernde Einfluss von Adipositas und Nikotinkonsum bestätigte sich auch bei niereninsuffizienten Patienten. Dagegen konnte ein Einfluss einer Hypertonie, an der 80 % der niereninsuffizienten Patienten litten, auf die Parodontitis nicht nachgewiesen werden.

An einem Diabetes mellitus waren in der vorliegenden Untersuchung 46,3 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, aber nur 5,8 % der Probanden erkrankt ($p < 0,001$). Niereninsuffiziente Patienten mit und ohne Diabetes mellitus unterschieden sich nicht in Bezug auf den Attachmentverlust und die Anzahl fehlender Zähne, während Plaque- und Gingiva-Index ebenso wie das Sondierungsbluten bei den niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus signifikant erhöht waren. Man kann daraus den Schluss ziehen, dass bei der Niereninsuffizienz mit Diabetes mellitus die entzündlichen Komponenten der Parodontitis deutlicher ins Gewicht fallen als bei der Niereninsuffizienz ohne Diabetes mellitus.

Schlussfolgerungen: Da die chronische Parodontitis einen behandelbaren Risikofaktor im Rahmen einer Erkrankung an einer Niereninsuffizienz darstellt, sollten niereninsuffiziente Patienten routinemäßig einer sorgfältigen und engmaschigen Parodontalüberwachung und ggf. -behandlung unterzogen werden, um die Entzündungslast für den Organismus zu minimieren.

Dies gilt besonders, wenn die chronische Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus besteht.

Abrar, Behrouz (2016): Tooth and periodontal conditions in patients with renal failure

Introduction: Chronic periodontitis is a leading cause for tooth loss, and it is considered to trigger or aggravate systemic diseases. The present study sought to investigate if the dental and periodontal status differs between patients with chronic kidney disease (CKD) and healthy controls and if well-known periodontal risk factors such as smoking, BMI or diabetes mellitus influence a possibly existing correlation between chronic kidney disease and periodontitis.

Methods: In this cross-sectional study at the Charité Universitätsmedizin Berlin, the dental and periodontal status were determined in 92 patients with a CKD and in 52 healthy controls (64.2 % women, 35.8% men; mean age 61.8 ± 13.5 years).

Results: Patients with CKD showed a significantly increased tooth loss (13.77 ± 8.8 vs. 6.5 ± 7.1 ; $p < 0.001$) and mean attachment loss (5.35 ± 0.76 mm vs. 3.40 ± 0.89 mm; $p < 0.001$), respectively. In none of the CKD patients, in contrast to 82.7 % of the controls, the CAL was below 4 mm. Both groups did not differ with regard to mean pocket depth and plaque index, and more controls showed a bleeding on probing.

The well-known impact of obesity and smoking on the development of periodontitis was confirmed in CKD patients. An influence of hypertension, that affected 80 % of CKD patients, on periodontitis could not be demonstrated.

In the present study, 46.3 % of CKD patients as compared to only 5.8 % of controls suffered from diabetes mellitus ($p < 0.001$). CKD patients with or without diabetes mellitus did not differ with regard to attachment loss and missing teeth, but plaque index, gingival index and bleeding on probing were significantly increased in CKD patients with diabetes mellitus. Probably, inflammatory components of periodontitis play a greater role in CKD with diabetes than in CKD without diabetes.

Conclusions: Chronic periodontitis may be regarded as a treatable risk factor of CKD. Therefore, a meticulous and close periodontal screening and treatment, where appropriate, should be conducted in CKD patients in order to minimize the inflammatory burden. This applies, in particular, if the CKD is associated with diabetes mellitus.

2 Einleitung

Parodontitis ist in der Allgemeinbevölkerung mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität beziehungsweise einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden [1,2]. Es wird angenommen, dass im Rahmen der chronischen, durch Bakterien der Mundhöhle verursachten Entzündung des Parodonts entzündliche Mediatoren eine endotheliale Dysfunktion bewirken, die zur Entstehung einer Atherosklerose beitragen [3]. Eine lineare Korrelation beispielsweise zwischen der Ausprägung bakterieller Plaque und der Schwere der Parodontitis konnte nicht nachgewiesen werden [4]. Daher werden weitere Einflüsse beziehungsweise Wechselwirkungen zwischen endogenen und exogenen Parametern diskutiert, die zur Parodontitiserstehung und zu ihrem weiteren Verlauf beitragen. Klassische Risikofaktoren der Parodontitis sind Alter, Geschlecht, Rauchen, Übergewicht und Ernährung [5-8], außerdem werden Genmutationen von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 [9-12] diskutiert. Da diese Entzündungsmediatoren auch an chronisch entzündlichen systemischen Erkrankungen beteiligt sind, liegt ein möglicher Zusammenhang nahe. Beispielsweise sind die Wechselwirkungen zwischen Diabetes mellitus und Parodontitis seit langem bekannt und gut untersucht; weitere Assoziationen wurden zur rheumatoiden Arthritis oder entzündlichen Magen-Darmerkrankungen beschrieben [13-21]. Einige wenige Querschnittsstudien weisen auf Wechselbeziehungen zwischen Parodontitis und chronischer Niereninsuffizienz hin [22-24], jedoch fehlen prospektive Studien, die einen angenommenen Zusammenhang zwischen Parodontitis und Niereninsuffizienz systematisch analysieren. Die vorliegende Untersuchung hat daher das Ziel, den Zahn- und Parodontalstatus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen.

Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz steigen kontinuierlich an. Hier von sind besonders ältere Menschen betroffen. In einer amerikanischen Querschnittsstudie litten 38 % der über 70-Jährigen an einer mittelgradigen bis schweren Niereninsuffizienz der Stadien 3 und 4 [25]. Für Deutschland liegen vergleichbare Untersuchungen nicht vor, jedoch sind aktuell über 80.000 Patienten wegen einer Niereninsuffizienz im Stadium 5 dialysepflichtig [26]. Auch hier ist die Tendenz steigend. Wegen der weiten Verbreitung der chronischen Niereninsuffizienz, die mit einer Multimorbidität einhergeht, wäre der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Niereninsuffizienz und Parodontitis von hoher klinischer Relevanz.

3 Wissenschaftlicher Hintergrund

3.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese der Parodontalerkrankungen

3.1.1 Terminologie und Definitionen

Die in Deutschland übliche Einteilung der Parodontalerkrankungen [27] erfolgt in Anlehnung an die Definitionen der American Academy of Periodontology (AAP) [28]. Demnach unterscheidet man:

1. Gingivale Erkrankungen (durch Plaque induziert oder nicht durch Plaque induziert)
2. Parodontitiden
 - Chronische Parodontitis (CP) in den Ausprägungen leicht (1-2 mm CAL), moderat (3-4 mm CAL) und schwer (≥ 5 mm CAL) sowie lokalisiert (≤ 30 % der Flächen betroffen), generalisiert (>30 % der Flächen betroffen) und rezidivierend
 - Aggressive Parodontitis (AP)
 - Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung (hämatologisch oder genetisch bedingt)
 - Nekrotisierende Parodontalerkrankung
 - Parodontalabszesse
 - Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
 - Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen.

Die häufigste Form ist die chronische Parodontitis; wird in Studien keine genauere Spezifikation des Begriffs Parodontitis genannt, sollte man von diesem Subtyp der Parodontitis ausgehen [29].

3.1.2 Epidemiologie

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Parodontitis sowohl in Industrie- als auch Entwicklungsländern eine hohe Prävalenz aufweist [7,30]. Weltweit sind 5-20 % der Erwachsenen von einer schweren Parodontitis mit Taschentiefen über 6 mm betroffen [7]. Für Deutschland umfasst die Prävalenz der schweren Parodontitis teilweise bis zu 40 % der Bevölkerung in bestimmten Regionen [5,17,18,30-32].

Die Inzidenzentwicklung der Parodontitis in Deutschland ist am besten anhand der Daten der Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS) zu verfolgen, in der in regelmäßigen Abständen bundesweit bevölkerungsrepräsentative Zufallsstichproben verschiedener Altersgruppen erfasst und ausgewertet werden. Ein Vergleich der beiden letzten DMS aus den Jahren 1997 und 2005 [5,31] zeigt, dass im Untersuchungszeitraum durch Gruppen- und Individualprophylaxe die Kariesprävalenz erfreulicherweise gesenkt werden konnte, jedoch hinsichtlich der Parodontitis eine deutliche Steigerung stattgefunden hat. Neben anderen Kriterien wenden die DMS den Community Periodontal Index (CPI) zur Beurteilung des parodontalen Zustandes und daraus folgernd einer Behandlungsnotwendigkeit von Zahnfleischerkrankungen an [33], da sich dieser Index besonders für epidemiologische Studien eignet. Wiesen im Jahr 1997 15,1 % der Erwachsenen zwischen 35-44 Jahren ein gesundes Parodontium (CPI-Wert 0) auf, waren es im Jahre 2005 nur noch 0,5 % (Tabelle 1). Dagegen stieg der Anteil an gleichaltrigen Untersuchten mit Taschenbildung von 32,2 % auf 52,7 % (CPI-Wert 3) bzw. von 14,1 % auf 20,5 % (CPI-Wert 4). In der Untergruppe der Senioren zwischen 65 und 74 Jahren stieg der Anteil an Patienten mit einer Sondierungstiefe von ≥ 4 mm (CPI 3 und 4) von 64,1 % auf 87,8 %. Sowohl in den Altersklassen der Erwachsenen als auch der Senioren wies kaum ein Untersucher keinen Befund auf (Tabelle 1). Auch bezüglich des Zahnhalteapparates waren sehr schlechte Ergebnisse zu verzeichnen: In beiden DMS war bei etwa 80 % der Erwachsenen und bei etwa 90 % der Senioren ein Attachmentverlust (CAL) von mehr als 3 mm zu verzeichnen [5,29,30].

Tabelle 1: Prävalenz der Parodontitis im Vergleich von DMS III und DMS IV [5,31]

Altersklasse	Erwachsene (35-44 Jahre)		Senioren (65-74 Jahre)	
	DMS III (1997)	DMS IV (2005)	DMS III (1997)	DMS IV (2005)
CPI = 0 keine Blutung	15,1 %	0,5 %	5,7 %	1,4 %
CPI = 1 Blutung	10,2 %	11,8 %	7,9 %	4,0 %
CPI = 2 Konkremente	28,5 %	14,4 %	22,4 %	6,8 %
CPI = 3 Taschentiefe 4-5 mm	32,2 %	52,7 %	39,7 %	48,0 %
CPI = 4 Taschentiefe >5 mm	14,1 %	20,5 %	24,4 %	39,8 %

Die SHIP-Studie („Study of Health In Pommerania“), die größte medizinische Gesundheitsstudie Deutschlands, erhob ebenfalls Daten zur Mundgesundheit [12,17,30,34]. Zwar wurde dort keine deutliche Zunahme der Sondierungstiefen ermittelt, jedoch kam es hier zu einem Anstieg des Attachmentverlustes. Insgesamt war die Prävalenz der Parodontitis und besonders der schweren Parodontitis auch in der SHIP-Studie besorgniserregend hoch [12,17,34]. Eine wichtige Rolle bei der Zunahme der Parodontalerkrankungen, besonders in höherem Lebensalter, spielt die Tatsache, dass immer weniger Erwachsene und Senioren ihre Zähne durch Karies verlieren und die verbleibenden Zähne mit zunehmendem Lebensalter einem höheren Parodontitisrisiko ausgesetzt sind [35].

3.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Bereits seit 50 Jahren ist der Zusammenhang zwischen einer insuffizienten Mundhygiene und der daraus resultierenden Bildung mikrobieller Plaques [36] bekannt. Die Besiedlung der Zahnoberflächen mit Bakterien führt zur Bildung eines so genannten Biofilms, d.h. zur Organisation der Mikroorganismen in einer strukturierten Aggregation und Einbettung in eine extrazelluläre Matrix [37]. Dieser Biofilm bietet den Mikroorganismen eine größere Überlebenschance durch die Bereitstellung eines für sie geeigneten Mikromilieus (pH, Sauerstoffpartialdruck, Redoxpotential [38]), und er schützt sie sowohl vor den körpereigenen Abwehrmechanismen des Wirts als auch vor therapeutisch verwendeten Antibiotika [39]. Die Zusammensetzung des Biofilms hängt dabei nicht nur von den beteiligten Mikroorganismen ab, sondern auch von Faktoren der Umgebung. Beispielsweise werden die Zahnoberflächen zunächst von fakultativ anaeroben Bakterien besiedelt, die Sauerstoff benötigen und Kohlendioxid und Wasserstoff produzieren. Hierdurch wird das Redoxpotential erniedrigt, so dass sich obligat anaerobe Keime ansiedeln und vermehren können. Das Bakterienwachstum wird folglich durch das umgebende Milieu bestimmt, welches seinerseits durch den Metabolismus der Bakterien beeinflusst wird [40]. Daher ist der Biofilm kein starres System sondern ständigen Veränderungen unterworfen.

In dem Biofilm siedelt sich daher eine außerordentliche Keimvielfalt an, so dass kein spezifischer Parodontitiserreger identifiziert werden kann. Aus dem gingivalen Sulkus beziehungsweise den Parodontaltaschen wurden bislang über 600 verschiedene Bakterienspezies isoliert [41]. Die Human Oral Microbiom Database (HOMD) verzeichnet derzeit 619 Taxa in 13 Stämmen (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, SR1, *Synergistetes*, *Tenericutes*, und TM7) [42], und man schätzt, dass tatsächlich 10.000 unterschiedliche Taxa vorkommen können [43]. Bei einzelnen Patienten sind häufig nur einige wenige Spezies nachweisbar, und die Zusammensetzung des Keimspektrums verändert sich im zeitlichen Verlauf. Während die Flora des gesunden Parodonts zum größten Teil grampositive, fakultativ anaerobe Kokken und unbewegliche Stäbchen

aufweist, werden mit fortschreitender Biofilmentstehung zunehmend virulente Spezies wie Aktinomyzeten, gramnegative Kokken, Stäbchen und Spirochäten nachgewiesen [44]. In zahlreichen Studien stellten sich beispielsweise *Aggregatibacter* (alt: *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* und *Tannerella forsythia* als parodontopathogene Mikroorganismen heraus [16,45]. Man geht heute davon aus, dass die Parodontitis nicht von einzelnen Pathogenen ausgelöst wird, sondern von einer poly-mikrobiellen Synergie und Dysbiose, die den ökologisch ausbalancierten Biofilm und hierdurch die Homöostase im Parodont stört [40,46]. Die Dysbiose der Mikrobiota ist durch eine Imbalance zwischen den Bakterienspezies charakterisiert und führt zur Bildung einer pathogenen Entität, die in den oralen und extraoralen Geweben empfänglicher Individuen schädigend wirkt [41,47].

Obwohl die Plaqueakkumulation beziehungsweise die mikrobielle Besiedlung unbestritten den größten Risikofaktor darstellt [48,49], spielen weitere Einflüsse im Rahmen der Parodontitistentstehung eine bedeutende Rolle. Bereits seit den 1980er Jahren gelten Lebensalter und Geschlecht, Rauchen, Ernährungsgewohnheiten und systemische Erkrankungen sowie genetische, sozioökonomische und Bildungseinflüsse als Risikofaktoren [6,8,29,50]. Es besteht jedoch ein individuelles Risiko, das auch durch genetische und epigenetische Faktoren beeinflusst wird. Hinweise hierauf zeigten sich beispielsweise in einer Untersuchung von Loe et al. (1986): In einer Population in Sri Lanka war trotz fehlender Mundhygiene nur ein kleiner und konstanter Anteil der Bevölkerung betroffen [51]. Weitere Studien deuten darauf hin, dass an der Parodontitistentstehung Polymorphismen von Genen beteiligt sind, die die Bildung inflammatorischer Faktoren steuern: Diesbezüglich stehen Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), der Tumornekrose-Faktor α (TNF- α), das Monozyten-chemotaktische Protein (MCP), die Zelloberflächenantigene CD16 und CD32, das COX-1-Gen sowie der Vitamin D-Rezeptor [52,53] im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Darüber hinaus kommt es zu Wechselbeziehungen zwischen extrinsischen Faktoren wie beispielsweise Rauchen oder einer systemischen Erkrankung und der genetischen Determinierung in Form so genannter epigenetischer Änderungen [6].

3.1.4 Pathogenese

Die Bakterien des Biofilms beziehungsweise deren Virulenzfaktoren lösen eine entzündliche Reaktion und Aktivierung des Immunsystems des Wirtsorganismus aus. Es werden destruktiv wirksame Enzyme wie neutrale Phosphatasen und Kollagenasen sowie Osteoklastenaktivierende Enzyme wie alkalische und saure Phosphatasen aktiviert, die einen Abbau des Gewebes einleiten. Darüber hinaus fördern von den Bakterien stammende Exotoxine und Lipopolysaccharide zu einer Ausschüttung von Zytokinen (Interleukine, Prostaglandine, Tumornekrose-Faktor usw.) die entzündlichen Reaktionen und bewirken ihrerseits eine weitere Freisetzung von Entzündungsmediatoren. In der Folge wandern Makrophagen, Lymphozyten und

neutrophile Granulozyten in das parodontale Bindegewebe ein. Eine anfangs noch reversible Gingivitis weitet sich nun entlang des Zahnes und der Zahnwurzel aus. Es entsteht eine destruktive, irreversible Parodontitis, die zum Verlust der elastischen Haltefasern an Zahnwurzel und -hals führt. Durch den fortschreitenden Verlust parodontalen Stützgewebes entstehen tiefe Zahnfleischtaschen, die den virulenten Mikroorganismen optimalen Lebensraum bieten. Ohne Gegenmaßnahmen sind eine Zahnlockerung und schließlich der Zahnverlust unausweichlich [9-11].

Trotz dieses scheinbar linear verlaufenden Krankheitsprozesses wird beispielsweise das Ausmaß der Entzündung nicht primär von der bakteriellen Plaque bestimmt, d.h. die Dicke der Auflagerungen ist nicht mit der Aggressivität der Parodontitis korreliert [4], vielmehr spielen systemische Einflüsse wie der Immunstatus eine bedeutende Rolle.

Eine Voraussetzung für parodontale Gesundheit ist ein kontrollierter immun-entzündlicher Status, der die Homöostase zwischen Mikroorganismen und Parodont gewährleisten kann [54]. Bei einer Parodontitis ist die Immunantwort fehlreguliert – entweder weil sie durch die Mikrobiota unterdrückt wird oder der Wirt immunregulatorische Defekte aufweist – und dadurch nicht in der Lage, eine überschießende Bakterienvermehrung und entstehende Pathogenität aufzuhalten [46]. Eine schlecht kontrollierte Immunantwort kann im Gegenzug einen sich selbst unterhaltenden pathogenen Kreislauf erzeugen, bei dem sich Dysbiose und Entzündung gegenseitig in der Art eines positiven Feedbacks verstärken [55].

In diesem Modell nimmt eine aktive bakterielle Subversion der Immunantwort des Wirtes eine Schlüsselstellung ein. Diese bewirkt, dass persistierende Pathogene im lokal entzündeten Parodont eine Erkrankung oder andere Komplikationen in anderen Bereichen des Organismus induzieren können [55]. Man geht daher heute davon aus, dass die Gesundheit von Parodont und Gesamtorganismus in einer Wechselbeziehung stehen, d.h. dass eine Parodontitis eine systemische Erkrankung verschlimmern oder sogar auslösen und umgekehrt sich eine Parodontitis infolge einer systemischen Erkrankung entwickeln kann. Solche Wechselbeziehungen sind für den Diabetes mellitus seit langem bekannt [16-18,56,57] und für systemische Erkrankungen der Binde- und Stützgewebe wie Sarkoidose, rheumatoide Arthritis und Sklerodermie [14,15,19-21,56] beschrieben worden. Es besteht Evidenz dafür, dass eine Parodontitis das Risiko für einen ischämischen [1,58] oder hämorrhagischen Schlaganfall [59], für Herzinsuffizienz [56,60], Myokardinfarkt [61] und Atherosklerose [62] erhöht.

3.2 Niereninsuffizienz

3.2.1 Definition und Klassifizierung

Als chronische Niereninsuffizienz wird laut Definition der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative der National Kidney Foundation (NKF KDOQI) eine über drei Monate andauernde Nierenschädigung oder eine über 3 Monate andauernde verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet. Dabei umfasst der Begriff Nierenschädigung strukturelle und funktionelle Anomalien, mit oder ohne Einschränkung der GFR, die sich in pathologischen Anomalien oder Markern einer Nierenschädigung, einschließlich Anomalien in der Zusammensetzung des Blutes oder Urins, oder Anomalien in bildgebenden Verfahren zeigen [63].

Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz kann nach deren Ursache erfolgen. Nach Daten des Projekts QuaSi (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie), das in den Jahren 1994-2007 durchgeführt wurde, entsteht die chronische Niereninsuffizienz am häufigsten im Rahmen von Diabetes mellitus (32 %) und arteriellem Hypertonus (23 %). Seltener sind angeborene Nierenerkrankungen, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis und systemische Erkrankungen die Ursache [64].

Am häufigsten erfolgt die Einteilung nach der Ausprägung verschiedener Laborparameter. Beispielsweise zeigten die Daten der NHANES-Studie, dass die Komplikationen der Niereninsuffizienz mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) steigen [25]. Die Einteilung der Niereninsuffizienz der KDOQI spiegelt eine Abnahme der Nierenfunktion mit sinkender GFR wider [63] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der Nierenfunktionsstadien nach KDOQI [63]

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min)
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschaden mit leicht eingeschränkter GFR	60-89
3	mittelgradig eingeschränkte GFR	30-59
4	schwer eingeschränkte GFR	15-29
5	Nierenversagen	< 15

Die Bestimmung der GFR kann nur indirekt erfolgen und zum Beispiel näherungsweise mit Hilfe der Clearance von Hilfssubstanzen ermittelt werden. Hierbei wird das Volumen einer Markersubstanz gemessen, welches pro Zeiteinheit glomerulär filtriert, d.h. über die Nieren ausgeschieden und nicht im Tubulussystem der Nieren sezerniert oder rückresorbiert wird. Als Markersubstanz können exogen zugeführte Stoffe wie Inulin oder Diethylentriaminopentaacetat (DTPA) oder (einfacher) endogene Stoffwechselprodukte wie Kreatinin verwendet werden. Die Bestimmung der Serumkreatininclearance besitzt den Nachteil, dass für die Messung 24-h-Sammelurin zur Verfügung stehen muss und zwischen Kreatinin und rGFR eine nicht-lineare Beziehung besteht. Bei einer leichten Nierenschädigung halten die noch intakten Glomerula die Nierenfunktion durch Hyperfiltration aufrecht. Die Kreatininclearance sinkt erst, wenn bereits 30-50 % der Glomerula nicht mehr funktionstüchtig sind und die GFR unter ca. 60 ml/min absinkt. Daher versucht man, durch das Verwenden von Korrekturfaktoren die Kreatininclearance aus dem Serum möglichst genau abzuschätzen. Häufig wird die Formel nach Cockcroft und Gault verwendet, in der Alter, Körpergewicht und Geschlecht des Patienten berücksichtigt werden [65].

Abbildung 1: Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter} \times \text{Gewicht})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Bei Frauen wird der erhaltene Wert mit 0,85 multipliziert.

Genauer ist die heute häufige verwendete MDRD-Formel, die auf einer Analyse der Daten der Studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) beruht. Hierbei wird ein Basisfaktor mit der Serumkreatininkonzentration sowie Alter, Geschlecht und Rasse des Patienten multipliziert [66].

Abbildung 2: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach MDRD

$$\text{eGFR (ml/min)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin}/0,95)^{-1,154} \\ \times (\text{Alter})^{-0,203} \\ \times (0,742) \text{ bei Frauen} \\ \times (1,21) \text{ bei Afrikanern}$$

3.2.2 Epidemiologie

Die Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz wird dadurch erschwert, dass in den frühen Stadien keine klinischen Symptome erkennbar sind und eine Diagnose meistens nur mit Hilfe von Laborparametern in Blutserum und Urin erfolgen kann. Daher wird angenommen, dass eine beträchtliche Dunkelziffer in der Bevölkerung besteht [67].

Im Rahmen der amerikanischen epidemiologischen Querschnittsstudie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) wurden in den Jahren 1988-1994 beziehungsweise 1999-2004 die Daten von 15.488 und 13.233 nicht hospitalisierten Erwachsenen ≥ 20 Jahre alt erfasst. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde durch eine persistierende Albuminurie (> 30 mg/dl) und eine erniedrigte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) definiert. Es zeigte sich, dass die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz der Stadien 1-4 von 10,0 % (1988-1994) auf 13,1 % (1999-2004) angestiegen war. Mit zunehmendem Lebensalter stieg die Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit massiv an und lag bei den über 70-Jährigen im Stadium 1 und 2 bei 10 % und im Stadium 3 und 4 bei 38 % [25]. Außer dem Lebensalter stellten Diabetes mellitus und Hypertonie die wichtigsten Risikofaktoren für die chronische Niereninsuffizienz dar: In der Altersgruppe 20-59 Jahre betrug die Prävalenz bei Personen, die weder an Diabetes mellitus noch an Hypertonie litten 8,2 %. Sie stieg auf 15,2 % bei Hypertonikern, auf 33,8 % bei Diabetikern und auf 43 % bei Patienten mit beiden Erkrankungen an [68].

Für Deutschland liegen keine Daten zur Häufigkeit des Vorkommens einer chronischen Niereninsuffizienz der Stadien 1-4 vor. Zuverlässige Daten sind lediglich zur terminalen Niereninsuffizienz vorhanden, bei der eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder Transplantation erforderlich ist [26]. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes steigt die Zahl der Dialysepatienten kontinuierlich an: Sie betrug im Jahr 1997 45.075 Patienten, im Jahr 2000 52.595 Patienten, im Jahr 2005 63.427 Patienten und im Jahr 2013 82.367 Patienten [26]. Jährlich kommen etwa 4.000-5.000 (Hämodialyse) beziehungsweise 400-500 (Peritonealdialyse) neue Patienten hinzu [26].

Es werden jährlich in Deutschland etwa 2.000 Nierentransplantationen vorgenommen, wobei die Zahl der Transplantationen entscheidend mit der Zahl verfügbarer Spenderorgane zusammenhängt. Derzeit befinden sich etwa 8.000 Patienten für eine solche Transplantation auf der Warteliste und werden dialysiert [69].

3.2.3 Verlauf und klinisches Erscheinungsbild

Wie bereits erwähnt, verläuft die chronische Niereninsuffizienz zunächst symptomfrei - ein blutig verfärbter Urin wird oft auf eine Erkrankung der ableitenden Harnwege zurückgeführt und

Schmerzen in der Nierengegend auf Erkrankungen der Wirbelsäule beziehungsweise Bandscheiben. Unbehandelt schreitet die chronische Niereninsuffizienz stetig voran, wobei in Abhängigkeit von der Komorbidität des Patienten eine rasche Verschlechterung aber auch eine langsame Progression über Jahre vorkommen. Im Stadium 5 dominieren die Symptome einer Urämie durch die Überschwemmung des Organismus mit harnpflichtigen Substanzen. Die Patienten weisen häufig einen harnartigen Mundgeruch (Foetor uraemicus), Appetitlosigkeit, Erbrechen und Übelkeit, allgemeine Einschränkungen der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, erhöhte Infektanfälligkeit, Blutungsneigung, Wassereinlagerungen, Atemnot, Juckreiz, selten auch Krampfanfälle, auf [70-72].

Vor allem ältere Patienten versterben häufiger an den Komplikationen beziehungsweise Folgeerkrankungen der chronischen Niereninsuffizienz als an einer Urämie beziehungsweise bevor auf eine Nierenersatztherapie zurückgegriffen werden muss [73]. An erster Stelle sind hier Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu nennen wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, Gefäßverkalkungen und Herzinsuffizienz, die durch eine Hypertonie begünstigt werden. Ein Bluthochdruck besteht bei bis zu 75 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und kann sowohl deren Folge als auch deren Ursache sein. Er wird durch Flüssigkeitsretention, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Arteriosklerose einschließlich der Nierengefäße, Störungen des sympathischen Nerven- und des Hormonsystems verursacht [60,68,71,72].

3.2.4 Therapeutische Konzepte

Die konsequente Behandlung der Grunderkrankungen, besonders Diabetes mellitus und Hypertonie, und die frühzeitige Erkennung einer chronischen Niereninsuffizienz stellen das wichtigste therapeutische Prinzip einer beginnenden Nierenschädigung dar. In den Stadien 2 bis 4 der Erkrankung richtet sich die Therapie auf die Verhinderung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Komplikationen und die Hemmung der Progression. In den meisten Fällen ist eine multimodale Therapie erforderlich, um die verschiedenen Risikofaktoren der chronischen Niereninsuffizienz und der begleitenden kardiovaskulären Morbidität zu kontrollieren [71]. Der Patient selbst kann durch Änderung seiner Lebensgewohnheiten zur Vermeidung einer Progression beitragen. Neben Einschränkungen des Alkoholkonsums, Verzicht auf Nikotin, Reduktion von Übergewicht, regelmäßiger Bewegung und kochsalzreicher Ernährung ist hier besonders an eine Reduzierung der täglichen Proteinaufnahme mit der Nahrung auf 0,8 g/kg Körpergewicht zu denken [63], da unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung die Mortalität mit zunehmender Proteinurie ansteigt [74]. Hauptsächlicher Angriffspunkt der medikamentösen Therapie ist die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) durch Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) oder des Angiotensin II-Rezeptors [71]. Es wurde nachgewie-

sen, dass diese Substanzgruppen die Proteinurie reduzieren, die Krankheitsprogression verlangsamen und in einigen Fällen sogar eine Regression der GRF bewirken können [75]. Bei Diabetikern verzögern RAS-Inhibitoren das Auftreten einer Mikroalbuminurie und deren Progression in eine Makroalbuminurie. Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern wurde auch die stark erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei der diabetischen Niereninsuffizienz verringert [76-78]. Wegen der zahlreichen Komorbiditäten ist meist jedoch eine Mehrfach-Therapie unvermeidbar.

Im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz wird eine Nierenersatztherapie in Form von Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation vorgenommen, um den urämiebedingten Tod zu vermeiden.

3.3 Bisherige Studien zur Assoziation von Niereninsuffizienz und Parodontitis

Allgemein wurden zahnmedizinische Veränderungen bei chronisch nierenkranken Patienten beschrieben, beispielsweise Xerostomie, verzögerter Zahndurchbruch, Pulpaverkalkungen, Schmelzhypoplasien, Abnahme der Kariesneigung und ein veränderter pH-Wert des Speichels [79,80]. Auch wurde von einer schlechteren Mundhygiene bei Dialysepatienten berichtet und als Ursache hierfür angenommen, die Patienten seien durch die Erkrankung und deren Behandlung psychisch stark belastet und zeitlich so stark in Anspruch genommen, dass sie sowohl die Mundhygiene als auch die Inanspruchnahme zahnärztlicher Leistungen reduzieren [81-83].

In einer Querschnittsstudie an 5.537 Amerikanern mittleren Alters wiesen 2.278 Personen eine Parodontitis im Anfangsstadium und 947 eine schwere Parodontitis auf. Bei 110 Personen (2 %) betrug die glomeruläre Filtrationsrate $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Im Vergleich zu Individuen ohne Parodontitis war das Risiko für eine erniedrigte GRF $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei Patienten mit einer Parodontitis doppelt so hoch (initiale Parodontitis: Odds Ratio 2,0; 95 % CI 1,23-3,24; schwere Parodontitis: Odds Ratio 2,14; 95 % CI 1,19-3,85). Auch ging das Vorliegen einer initialen oder schweren Parodontitis mit einem erhöhten Serumkreatininspiegel einher [24].

Die Auswertung von Subpopulationen der NHANES-Studie deutete darauf hin, dass bei US-Amerikanern Parodontitis und Zahnlosigkeit möglicherweise nicht-traditionelle, unabhängige Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz darstellen [22,84]. Außerdem war bei Probanden mit einem hohen Antikörperspiegel gegenüber *A. actinomycetemcomitans* die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Nierenerkrankung geringer [84]. Eine weitere Analyse der NHANES-Daten zeigte ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz bei Parodon-

titis-Patienten nach Adjustierung der Faktoren Alter, Geschlecht, Ethnizität, Nikotinkonsum, Hypertonie, Diabetes mellitus, Bildungs- und Armutsstatus [23]. Eine Reihe weiterer Studien berichtete, dass eine Parodontitis bei Dialysepatienten besonders häufig auftritt [85-89], während andere Studien dies nicht bestätigen konnten [90-92]. Gründe für diese Diskrepanzen beruhen vermutlich auf Unterschieden im Studiendesign, der Fallzahl und der Definition der Parodontitis.

In der aktuellen britischen Studie zur Sekundärversorgung RIISC (Renal Impairment in Secondary Care) wurden u.a. auch die Zusammenhänge zwischen einer chronischen Parodontitis und chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Im Vergleich mit den nationalen Erhebungen zur dentalen Gesundheit Erwachsener ADHS (Adult Dental Health Survey) hatten die Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung ein etwa vier Mal so hohes Parodontitisrisiko [93].

Tadakamadla, Kumar und Mamatha [83] untersuchten den oralen Gesundheitsstatus in Abhängigkeit vom Stadium der Niereninsuffizienz. Sie fanden heraus, dass unabhängig vom Stadium die Patienten mit einer Niereninsuffizienz gegenüber gesunden Probanden seltener unter Karies, aber sehr viel häufiger unter einer Parodontitis litten. Hinsichtlich der Parodontitis verwendeten sie den Community periodontal Index (CPI) und stellten fest, dass mit zunehmender Schwere der Niereninsuffizienz auch eine signifikante Verschlechterung des Parodontalstatus einhergeht (Abbildung 3). In der Kontrollgruppe wiesen 9,3 % der Probanden ein gesundes Parodontium auf und bei 39,4 % der Probanden war ein Sondierungsbluten auslösbar (CPI-Stadium 1). Als schwerwiegendster Befund wurden flache Zahnfleischtaschen (CPI 3) bei 19,3 % der Probanden nachgewiesen. Demgegenüber konnte kein Patient mit Niereninsuffizienz den Kategorien CPI 0 und 1 zugeordnet werden, und die Schwere der Parodontalbefunde stieg mit zunehmender Schwere der Niereninsuffizienz kontinuierlich an. Unter den Patienten mit einer hochgradigen Niereninsuffizienz des Stadiums 5 waren bei 78,9% tiefe Taschen vorhanden.

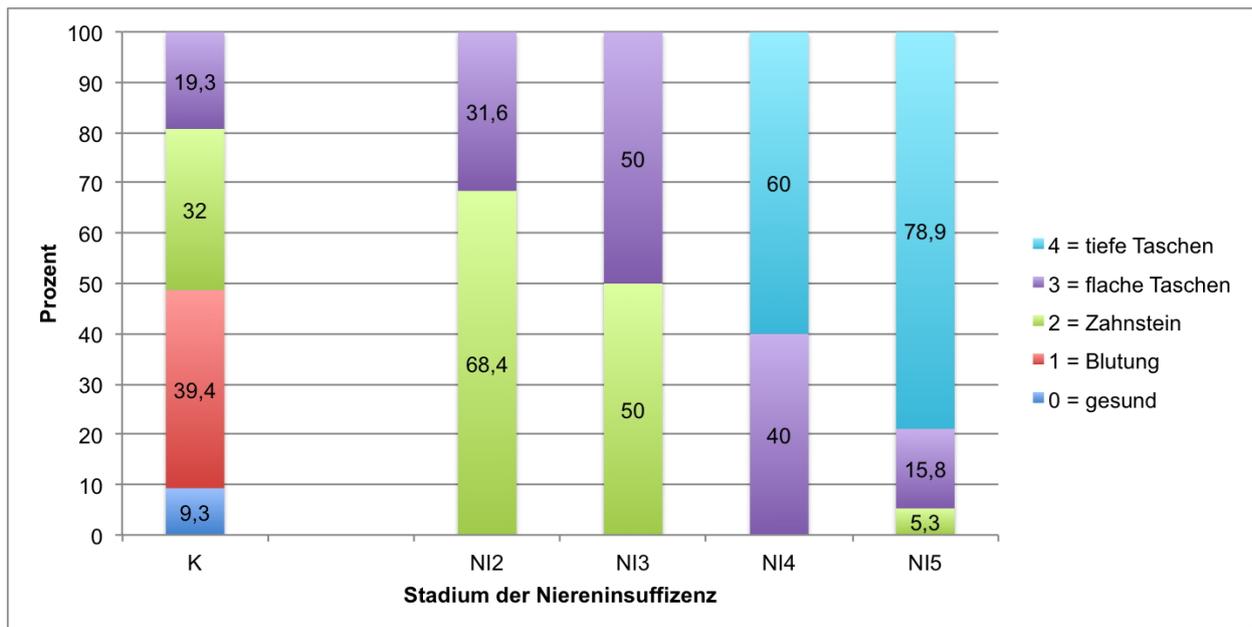


Abbildung 3: Parodontalstatus bei Patienten mit Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien und gesunden Kontrollen. Dargestellt ist die Häufigkeit der CPI-Kategorien 0-5 [83].

Nach Ioannidou, Hall, Swede, et al. [94] erhöht sich die Parodontitisprävalenz mit zunehmendem Versagen der Nierenfunktion. In dieser Substudie der NHANES-III-Studie an Hispanoamerikanern waren unter Probanden mit normaler Nierenfunktion 15,8 % von einer Parodontitis betroffen, während es unter Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion 54,2 % und unter Probanden mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sogar 96,9 % waren.

In einer brasilianischen Studie wurden Parodontalparameter bei Prädialyse-, CAPD- und Dialyse-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden ermittelt [95]. Prädialyse- und Hämodialyse-Patienten hatten dort mehr Bereiche mit einem klinischen Attachmentverlust ≥ 6 mm als gesunde Individuen und Patienten, deren Niereninsuffizienz mit einer Peritonealdialyse. Im Gegensatz hierzu konnten Garcez, Limeres Posse, Carmona, et al. [96] keine unterschiedliche Ausprägung der Parodontalparameter bei Patienten im Prädialysestadium (GFR: 60-89 ml/min) und alters-/geschlechtsgepaarten Probanden mit normaler Nierenfunktion feststellen.

In zwei Studien an Hämodialysepatienten zeigte sich, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit unter Patienten mit einer schweren Parodontitis gegenüber Patienten ohne Parodontitis deutlich erhöht war [24,97].

In einer unlängst publizierten Nachuntersuchung der Teilnehmer der NHANES III-Studie nach 14 Jahren [98] war die Gesamtmortalität bei Personen mit einer Parodontitis (HR 1,39; 95 % CI 1,06-1,81) oder einer chronischen Niereninsuffizienz (HR 1,55; 95 % CI 1,30-1,84) gegenüber Personen, die weder eine Parodontitis noch eine chronische Niereninsuffizienz zeigten, erhöht. Bei Personen, die gleichzeitig an beiden Erkrankungen litten, wurde sowohl in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR 1,39; 95 % CI 1,65-2,59) als auch auf die kardiovaskuläre Mortalität (HR 2,11; 95 % CI 1,52-2,94) ein noch deutlicher erhöhtes Risiko errechnet. In weitergehenden statistischen Analysen zeigte sich kein additiver oder multiplikativer Effekt, wenn beide Erkrankungen gleichzeitig bestanden. Daher stellten die Autoren die Hypothese auf, dass bei der Parodontitis und der chronischen Niereninsuffizienz der erhöhten Sterblichkeit möglicherweise ähnliche Mechanismen zugrundeliegen.

Nach Duran und Erdemir [86] verschlechtert sich der CPITN mit zunehmender Dialysedauer; sie fordern daher, niereninsuffiziente Patienten konsequent in korrekter Mundhygiene zu unterweisen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach dem Einfluss einer Parodontitisbehandlung auf die Niereninsuffizienz. Es wurde berichtet, dass die glomeruläre Filtrationsrate bei Gesunden durch eine Parodontalbehandlung positiv beeinflusst wird [99]. Dies bestätigte sich für niereninsuffiziente Patienten: In einer Studie an 21 Präodialyse-Patienten und 19 gesunden Probanden, die ausnahmslos an einer chronischen Parodontitis litten, wurde eine nicht-chirurgische Parodontalbehandlung durchgeführt. In beiden Gruppen zeigten sich bei der Nachuntersuchung nach drei Monaten Besserungen aller untersuchten Parodontalparameter. Interessanterweise hatte sich in beiden Gruppen auch die glomeruläre Filtrationsrate leicht, aber statistisch signifikant, erhöht [100]. Die Autoren ziehen hieraus den Schluss, dass sich durch die Behandlung der Parodontitis die Entzündungslast im Organismus reduzierte und auf diese Weise auch die Nierenfunktion entlastet wurde. In einer Studie an 56 Patienten mit chronischer Parodontitis, hiervon 36 mit und 20 ohne Niereninsuffizienz, reduzierten sich durch nicht-chirurgische Parodontalbehandlung in beiden Gruppen die Entzündungsparameter C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Prohepcidin [101]. Zwar wurde in dieser Studie die glomeruläre Filtrationsrate nach der Behandlung nicht bestimmt, jedoch sind die Autoren der Überzeugung, dass eine Parodontalbehandlung einen therapeutisch bedeutsamen Schritt im Verlauf der Niereninsuffizienz darstellt, um die Entzündungslast des Organismus zu minimieren.

4 Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Haben Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz einen gegenüber gesunden Kontrollprobanden veränderten Zahn- und Parodontalstatus?
2. Beeinflussen bekannte traditionelle Risikofaktoren der Parodontitis wie beispielsweise Nikotinkonsum, BMI oder Diabetes mellitus einen eventuell bestehenden Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und Parodontitis?

5 Material und Methoden

5.1 Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden

Die vorliegende Studie ist Teil einer langfristigen, prospektiven, deutschlandweiten multizentrischen Beobachtungsstudie (German Chronic Kidney Disease study, GCKD Studie), die im April 2010 im Verbund mit den Partnern der 9 Regionalzentren und dem Netzwerk der 169 niedergelassenen Nephrologen initiiert wurde [102]. Insgesamt wurden 5217 kaukasische Patienten zwischen 18 und 74 Jahre mit einer durchschnittlich um ca. 50% beeinträchtigten Nierenfunktion (geschätzte eGFR 30-60 ml/min/1,73m²) oder die bei einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² eine Proteinurie von mindestens 500 mg pro Tag bzw. eine ACR von > 300 mg/g Kreatinin oder > 300 mg/d aufweisen, eingeschlossen.

Auf der Basis der Deklaration von Helsinki und nach geltendem Bundes- und Landesrecht ist die GCKD-Studie vor ihrem Beginn von der Ethik-Kommission an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg beurteilt worden (Re.-No. 3831). An allen beteiligten Regionalzentren einschließlich Berlin wurden positive Ethik-Voten/Stellungnahmen eingeholt.

Die hier untersuchte Studienpopulation bestand aus 82 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz aus der GCKD Studie, die in nephrologischen Zentren oder Kliniken in Berlin (n = 66) und Lübeck (n = 16) rekrutiert wurden. Sie befanden sich dort in regelmäßiger ambulanter Behandlung wegen einer leichten bis mittelgradigen Niereninsuffizienz der Stadien 2 und 3.

Bei der Rekrutierung kamen folgende Ausschlusskriterien zur Anwendung:

- Schwere chronische Niereninsuffizienz (Grad III und IV), dialysepflichtig
- Stattgefundene Nierentransplantation
- Weniger als fünf natürliche Zähne
- Parodontaltherapie in der Anamnese
- Einnahme von Antibiotika innerhalb von sechs Monaten vor der Untersuchung
- Schwangerschaft

Als Kontrollgruppe wurden 52 gesunde, freiwillige Probanden aus drei zahnärztlichen Privatpraxen in Berlin und Umgebung rekrutiert, die sich zur Routinekontrolle vorstellten.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Teilnehmer dokumentierten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung und Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden mit ihrer Unterschrift und dem Datum.

5.2 Zahnärztliche Befunderhebung

Alle Studienteilnehmer wurden von einem approbierten Zahnarzt in dem jeweiligen nephrologischen Zentrum beziehungsweise den Privatpraxen untersucht.

5.2.1 Zahnärztliche und medizinische Anamneseerhebung

Im Rahmen einer eingehenden zahnärztlichen und medizinischen Anamneseerhebung wurden die wesentlichen Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die nach dem heutigen Kenntnisstand bei der Entstehung einer Parodontitis eine Rolle spielen, eruiert. Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben:

- Alter, Geschlecht
- Bildungs- bzw. beruflicher Status (Kategorien ungelernte Tätigkeit, Lehrberufe, Studienabschluss)
- Körperlänge, -gewicht und BMI
- Raucherstatus (Kategorien nie geraucht, Exraucher, aktuelle Raucher)
- Alkoholkonsum (Kategorien kein oder wenig Alkohol [max. einmal/Monat], moderater Alkoholkonsum [zweimal/Monat – mehrmals/Woche], täglicher Alkoholkonsum)
- Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Osteoporose)

5.2.2 Erhebung des Zahn- und Parodontalstatus

Der Zahn- und Parodontalstatus wurde erfasst. Darauf wurden folgende Befunde dokumentiert:

1. Fehlende Zähne
2. Füllungen, Inlays, Teilkronen
3. Festsitzender (Kronen und Brücken) und herausnehmbarer Zahnersatz
4. Kariöse Läsionen
5. Aus 1.-4. ermittelt der DMF/T-Index („decayed, missing, filled teeth“)
6. Plaque-Index (PI) nach Silness und Loe sowie Gingivaindex (GI) nach Loe [103,104] an jedem Zahn facial, oral, mesial und distal; aus den Einzelwerten der Zahnflächen wurde für jeden Studienteilnehmer ein Mittelwert errechnet, der in die Auswertung einging.

7. Taschentiefe: Die Messung der Taschentiefe (Distanz vom Rand der freien Gingiva bis zum Boden der gingivalen bzw. parodontalen Tasche) erfolgte mit einer farbkodierten Parodontalsonde (PCP 11; HU-Friedy®) in Millimetern. Die Messung erfolgte pro Zahn an 6 Punkten (mesiobukkal, distobukkal, mesiooral, distooral, bukkal, oral), und der Mittelwert aller Messungen pro Proband wurde für die weitere Auswertung verwendet.
8. Sondierungsblutung: Zehn Sekunden nach der Taschentiefenmessung wurden alle Taschen > 3 mm auf Blutungen inspiziert und ein Index ermittelt, der zwischen 0 (keine Sondierungsstelle mit Blutung) und 1 (alle Sondierungsstellen mit Blutung) liegen konnte.
9. Gingivahyperplasien bzw. -rezessionen (Abstand des freien Gingivarandes zur SZG) an den gleichen Messpunkten der Taschentiefenmessung
10. Klinischer Attachmentverlust (CAL) als Summe der Sondierungstiefe und des Abstandes vom Gingivarand zur SZG

5.3 Erhebung der Daten niereninsuffizienter Patienten

5.3.1 Klinische und Laborbefunde

Klinische Daten und Laborbefunde wurden den Krankendokumenten des Patienten in der jeweiligen nephrologischen Klinik oder Praxis entnommen. Die klinische Evaluation der Patienten umfasste neben den in Kapitel 5.2.1 genannten Parametern zusätzlich folgende Punkte:

1. Nephrologische Anamnese
2. Blutdruck
3. Kreatinin
4. eGFR

5.3.2 Medikation

Es wurden sowohl die aktuelle medikamentöse Behandlung als auch die bisherige Basistherapie erfasst.

Da sehr viele unterschiedliche Medikamente verwendet wurden, wurde eine Kategorisierung in die drei Gruppen „renal wirksam“ (z.B. Sartane, Thiazide, Allopurinol, Furosemid, Renin-Inhibitoren, Aldosteron-Antagonisten, α - und β -Rezeptorenblocker, Dauergabe von ASS-100 als Antikoagulans), „antientzündlich“ (alle NSAR) und „immunsuppressiv“ (z.B. Leflunomid) vor-

genommen. Zusätzlich wurden die drei am häufigsten genannten Arzneimittel ASS-100, Allopurinol und Sartane separat ausgewertet.

5.4 Statistische Datenauswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Programmpakete STATISTICA (StatSoft, Tulsa OK, USA) und BiAS (epsilon-Verlag, Frankfurt) benutzt.

Im Rahmen dieser Auswertung wurde nach intervallskalierten, rangskalierten und nominalskalierten Variablen unterschieden. Bei intervallskalierten Variablen sind die Abstände aufeinander folgender Intervalle konstant (hier zum Beispiel BMI). Bei rangskalierten Variablen sind die Untersuchungsobjekte nach einem objektiven Merkmal geordnet (hier zum Beispiel Lockerungsgrad 0, I, II, III). Bei nominalskalierten Variablen sind die Untersuchungsobjekte in Merkmalsklassen geordnet, die keine objektive Reihenfolge darstellen (hier zum Beispiel Geschlecht m/w).

Für intervallskalierte und rangskalierte Variablen (im Folgenden als „stetige“ Variablen bezeichnet) werden folgende Kennwerte berechnet:

- n - Anzahl der gültigen Werte
- MW - arithmetischer Mittelwert
- Median – 50 % der Werte der Stichprobe sind kleiner als der Median, 50 % sind größer als der Median
- Minimum
- Maximum
- SD - Standardabweichung

Für rangskalierte und nominalskalierte Variablen (im Folgenden als „diskrete“ Variablen bezeichnet) wird die Anzahl der Werte in jeder Kategorie und deren Anteil an der Gesamtzahl (in Prozent) berechnet. Im Einzelnen werden folgende Werte in jeder Tabelle angegeben:

- 1. Spalte - Bezeichnung der Kategorien der Variable
- Häufigkeit - Anzahl der Werte in jeder Kategorie
- Prozent - Anteil der Werte in jeder Kategorie (%)

Gruppenvergleiche (zum Beispiel Niereninsuffizienz vs. Kontrollgruppe) erfolgten für stetige Parameter mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Bei kategorialen Variablen

kam für dichotom verteilte Größen der exakte Fisher-Test und bei mehr als 2 Kategorien der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz [105,106].

Das relative Risiko („Odds Ratio“) für das Vorliegen einer Parodontitis (definiert als ein CAL von mehr als 4 mm) in Subgruppen der Studienpopulation wurde mit Hilfe der univariablen logistischen Regressionsanalyse ermittelt [107]. Eine statistische Signifikanz für dieses Verhältnis liegt dann vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht umfasst.

Die Odds Ratio wurde bei 2x2-Tafeln, bei denen eine der Zellen den Wert 0 aufwies, mit der Kontinuitätskorrektur nach Yates ausgeführt. Dabei werden alle Besetzungszahlen um den Wert 0,5 erhöht (SACHS, 2004). Das Ergebnis der Berechnungen ist in der Regel konservativ, eine Berechnung ohne diese Korrektur allerdings nicht möglich.

Der Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Parodontitis wurde anschließend durch multifaktorielle logistische Regressionsanalyse auf statistische Unabhängigkeit überprüft. Das logistische Regressionsmodell wurde dabei für die Kovariablen Geschlecht, Alter, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum und BMI adjustiert. Dabei wurden auch Subgruppen der Studienpopulation (Kontrollgruppe, Frauen, Männer, Ex-Raucher, Nichtraucher) separat untersucht. Dieses Vorgehen war erforderlich, weil drastische Unterschiede der Subgruppen sowohl hinsichtlich der Parodontitshäufigkeit als auch der Häufigkeit bestimmter Einflussparameter vorlagen. Die Einbeziehung aller erhobenen Einflussparameter in ein einziges multifaktorielles logistisches Regressionsmodell war wegen der zu geringen Fallzahl bestimmter Kombinationen von Einfluss- und Zielparametern deshalb nicht möglich.

6 Ergebnisse

6.1 Stichprobenbeschreibung

6.1.1 Basisdaten aller Probanden

Eingeschlossen wurden 134 Probanden, 86 Frauen (64,2 %) und 48 Männer (35,8 %). Davon litten 82 Patienten (61,2 %) an einer Niereninsuffizienz; bei den restlichen 52 Patienten (38,8 %) handelte es sich um gesunde Kontrollen (38,8 %). Die Altersspanne aller Probanden reichte von 22 bis 76 Jahren. Im Mittel waren die Patienten $61,8 \pm 13,5$ Jahre alt.

Angaben zur beruflichen Qualifikation lagen nur von den Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Zwei dieser 82 Patienten (2,4 %) hatten keine weitergehende Ausbildung, für 54 (65,9 %) war eine betriebliche Ausbildung dokumentiert und 26 (31,7 %) waren Akademiker.

Angaben zum Body-Mass-Index waren für 130 Personen erhoben worden. Der BMI lag zwischen 16,5 und 55,1 kg/m². Durchschnittlich wiesen die Probanden einen BMI von $28,3 \pm 6,1$ kg/m² auf. Als normalgewichtig (BMI unter 25 kg/m²) wurden dabei 36 Probanden eingestuft (27,7 %), als adipös (BMI über 30 kg/m²) dagegen 42 Probanden (32,3 %; Abbildung 4).

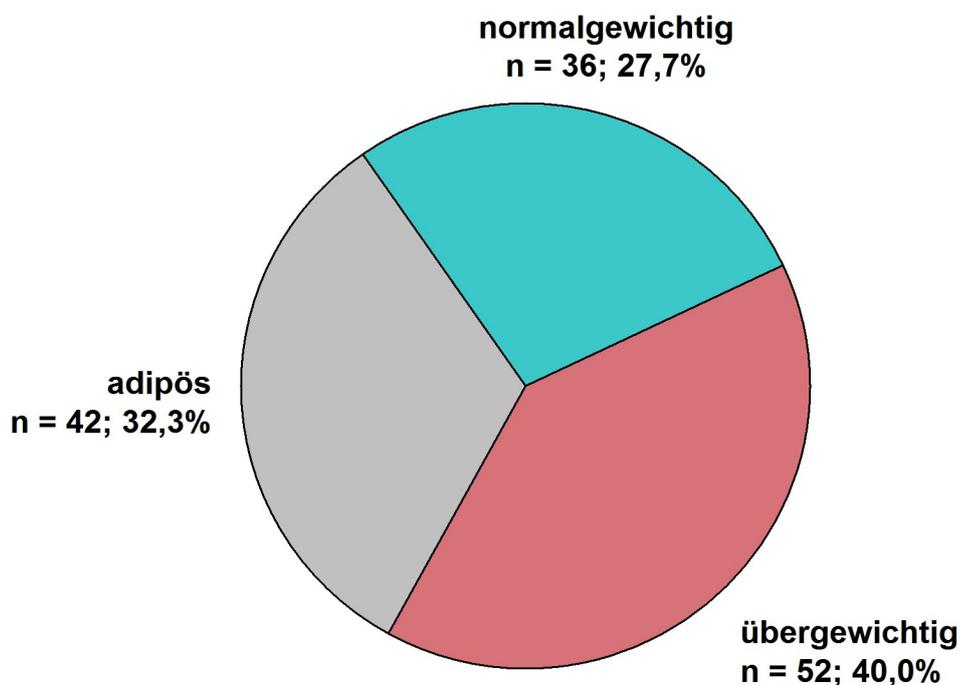


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der BMI-Kategorien in der untersuchten Stichprobe.

43 von 133 Probanden hatten nie geraucht (32,3 %), 70 Probanden (52,6 %) waren ehemalige Raucher und 20 Probanden (15,0 %) rauchten zum Zeitpunkt der Studie. Bei einem Probanden fehlte die Angabe zum Nikotinkonsum, so dass sich die Prozentangaben auf eine Stichprobengröße von 133 Fällen beziehen.

Ein mehr als „moderater“ Alkoholkonsum war bei 5 von 130 Probanden (3,8 %) verzeichnet. Da die Klassifizierung des Alkoholkonsums in den verschiedenen Datenquellen unterschiedlich erfolgte, war eine feinere Abstufung für diesen Punkt nicht möglich.

Als Nebenerkrankung war bei 96 von 132 Probanden (72,7 %) ein arterieller Hypertonus und bei 41 von 133 Patienten (30,8 %) ein Diabetes mellitus dokumentiert worden (Abbildung 5). Zu weiteren Nebenerkrankungen waren für die Kontrollprobanden keine Angaben gemacht worden.

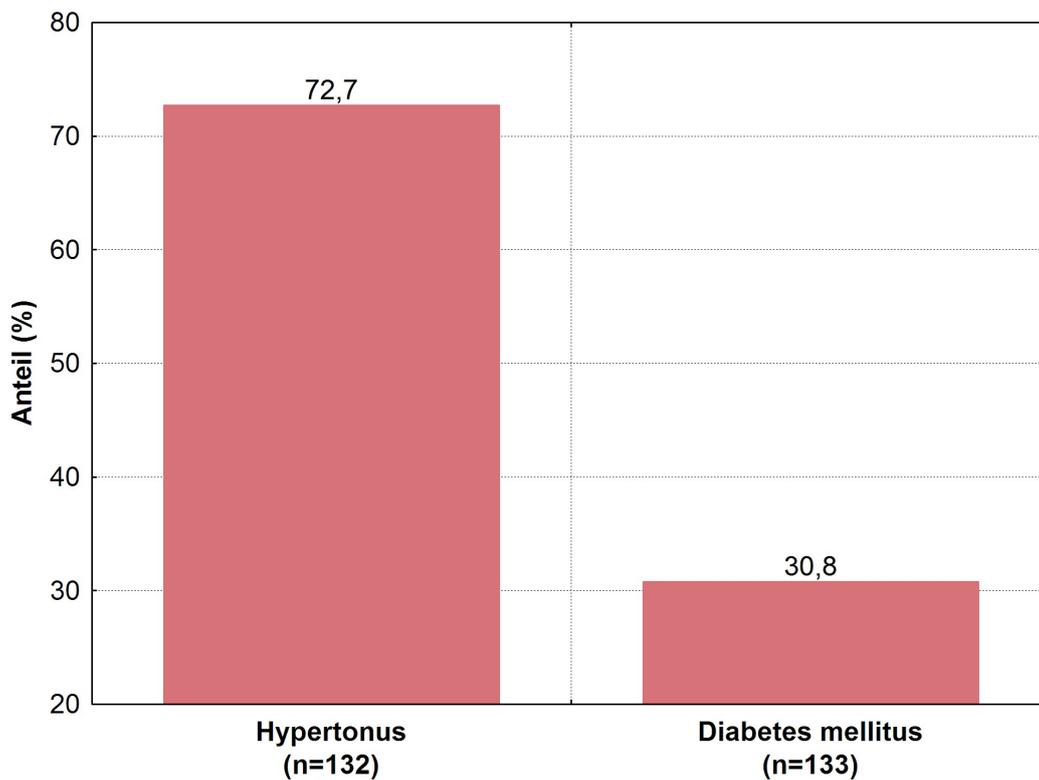


Abbildung 5: Anteil der Probanden mit Hypertonus und Diabetes mellitus (in %) als Nebenerkrankung. In Klammern die Anzahl der Probanden, für die Angaben zu diesen Erkrankungen dokumentiert waren.

6.1.2 Anamnese der Patienten mit Niereninsuffizienz

Für 80 der 82 Patienten aus der Niereninsuffizienz-Gruppe waren Messwerte des Serum-Kreatinins vorhanden. Diese lagen zwischen 68 und 148 $\mu\text{mol/l}$. Im Mittel betrug der Messwert $169 \pm 203 \mu\text{mol/l}$.

Als Normbereich wurden für Frauen Werte zwischen 58 und 96 $\mu\text{mol/l}$, für Männer bis 50 Jahre zwischen 74 und 110 $\mu\text{mol/l}$ und für Männer über 50 zwischen 72 und 127 $\mu\text{mol/l}$ gewertet. Danach waren bei 58 Patienten (72,5 %) erhöhte Serum-Kreatinin-Werte und bei 22 Patienten (27,5 %) Werte im Normalbereich gegeben (Abbildung 6).

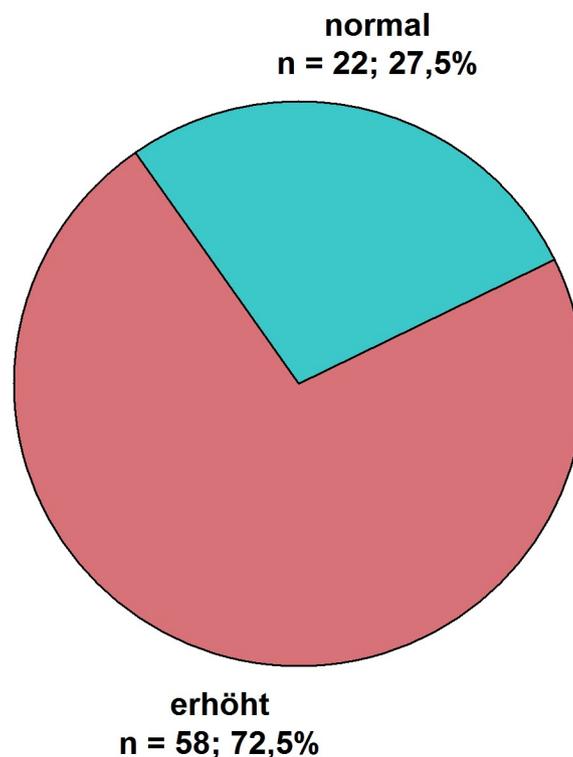


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Serum-Kreatinin-Werte in der Gruppen der sNiereninsuffizienz-Patienten.

Über die in Abbildung 5 genannten Nebenerkrankungen hinaus, wurden in der Patientengruppe weitere Erkrankungen dokumentiert. Die Tabelle 3 zeigt die Anzahlen und Häufigkeiten für alle in der Patientengruppe genannten Nebenerkrankungen. Die mit großem Abstand häufigste Nebenerkrankung war ein arterieller Hypertonus bei 93,9 % der Patienten, gefolgt von Diabetes mellitus (46,9 %), Blutgerinnungsstörungen (29,3 %) und einer Thromboseneigung (28,0 %). Alle anderen Erkrankungen waren bei weniger als 25 % der Patienten.

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenerkrankungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Nebenerkrankung	Anzahl (Anteil)
Arterieller Hypertonus	77 von 82 (93,9 %)
Diabetes mellitus	38 von 81 (46,9 %)
Blutgerinnungsstörungen	24 von 82 (29,3 %)
Thromboseneigung	23 von 82 (28,0 %)
Osteoporose	17 von 69 (24,6 %)
Herzinfarkt	7 von 82 (8,5 %)
Herzschrittmacher	4 von 82 (4,9 %)
Andere Herz-Operation	1 von 82 (1,2 %)
Endokarditis	1 von 82 (1,2 %)
Herzklappenersatz	1 von 82 (1,2 %)

Aus den Patientenakten wurden Angaben zur medikamentösen Therapie der Patienten entnommen und gruppiert den Kategorien antientzündlich, immunsuppressiv und renal wirksam zugeordnet. Die Abbildung 7 zeigt, dass 84,1 % der Patienten renal wirksame Medikamente einnahmen, während die Anteile an Patienten unter antientzündlichen (9,8 %) oder immunsuppressiven Arzneimitteln demgegenüber gering ausfielen.

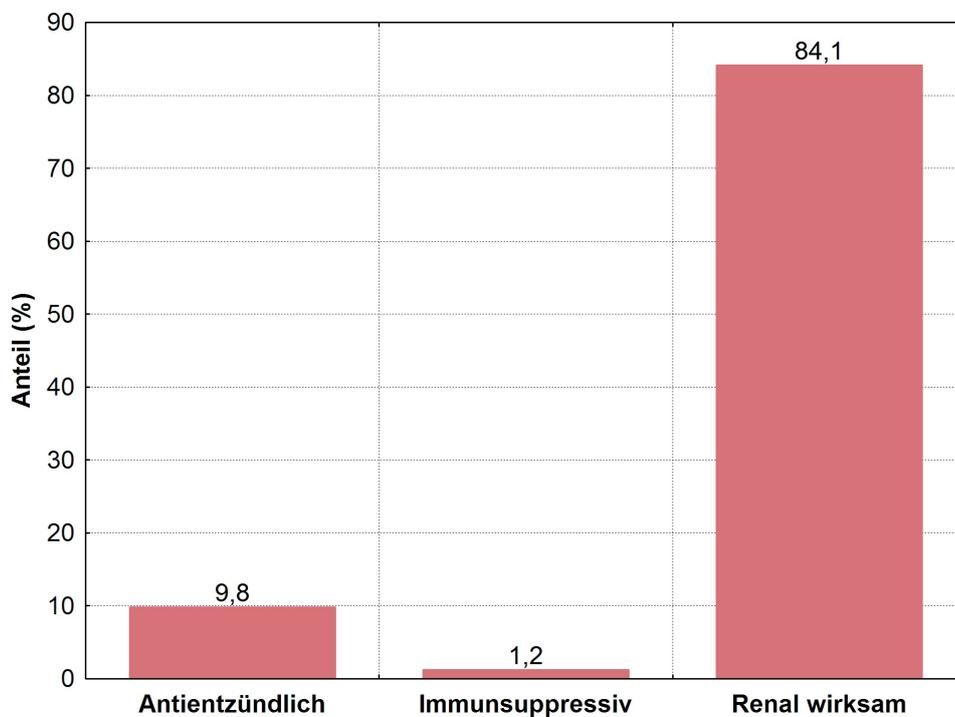


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit antientzündlicher, immunsuppressiver bzw. renal wirksamer Medikation.

Als häufigste Medikationen wurde die Einnahme von Sartanen (bei 37 Patienten; 45,1 %), von ASS 100 (bei 34 Patienten; 41,5 %) und von Allopurinol (bei 31 Patienten; 37,8 %) verzeichnet.

6.2 Unifaktorieller Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden

6.2.1 Basisdaten

Die folgende Tabelle 4 zeigt den Vergleich der Basisdaten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Es ergaben sich zahlreiche statistisch signifikante Unterschiede: Die Niereninsuffizienz-Patienten waren im Vergleich mit den Kontrollprobanden im Schnitt älter, zu einem größeren Anteil männlich, wiesen einen höheren BMI auf, waren häufiger ehemalige Raucher und litten häufiger an Nebenerkrankungen. Besonders deutlich waren die Unterschiede hinsichtlich einer Hypertonie, die bei 93,9 % der niereninsuffizienten Patienten aber nur bei 36,5 % der Kontrollprobanden auftrat ($p < 0,001$), und eines Diabetes mellitus, von dem 46,3 % der Patienten und 4,8 % der Probanden ($p < 0,001$) betroffen waren.

Tabelle 4: Allgemeine Merkmale der Patienten mit Niereninsuffizienz und der Kontrollprobanden (an 100 % fehlende Prozentsummen sind fehlende Angaben).

Variable	Patienten (n=82)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
Alter (MW±SD)	67,9 ± 9,1	52,1 ± 13,7	< 0,001
Alter (Median)	71,3	55,5	
Geschlecht			< 0,001
männlich	39 (47,6 %)	9 (17,3 %)	
weiblich	43 (52,4 %)	43 (82,7 %)	
BMI (MW±SD)	30,3 ± 6,2	25,3±4,4	< 0,001
BMI (Median)	29,0	25,2	
BMI Häufigkeiten			< 0,001
<25	13 (15,9 %)	23 (44,2 %)	
25-30	30 (36,6 %)	22 (42,3 %)	
>30	35 (42,7 %)	7 (13,5 %)	
Rauchverhalten			< 0,001
Nie geraucht	12 (14,6 %)	31 (59,6 %)	
Ex-Raucher	62 (75,6 %)	11 (21,2 %)	
aktuell	7 (8,5 %)	10 (19,2 %)	
Alkoholabhängigkeit			0,157
nein	77 (93,9 %)	48 (92,3 %)	
ja	1 (1,2 %)	4 (7,7 %)	
Berufliche Bildung			0,189
ungelernt	2 (2,4 %)	2 (3,8 %)	
Lehrberuf	54 (65,9 %)	26 (50,0 %)	
Akademiker	26 (31,7 %)	24 (46,2 %)	
Hypertonie	77 (93,9 %)	19 (36,5 %)	< 0,001
Diabetes mellitus	38 (46,3 %)	3 (5,8 %)	< 0,001
Osteoporose	17 (20,7 %)	1 (1,9 %)	< 0,001

6.2.2 Zahnärztliche Befunde

Bezüglich der Dental- und Parodontalbefunde ergaben sich deutliche Gruppenunterschiede (Tabelle 5).

In der Patientengruppe waren der klinische Attachmentverlust, die Anzahl fehlender Zähne, der DMF/T sowie der Anteil der Parodontitis-Fälle statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Umgekehrt ergab sich ein höherer Wert des Sondierungsblutens in der Kontrollgruppe. Kein ausgeprägter Unterschied zwischen den Gruppen konnte für die Taschentiefe und den Plaqueindex ermittelt werden.

Im Einzelnen wies kein niereninsuffizienter Patient einen klinischen Attachmentverlust unter 4 mm auf, während dies bei 82,7 % der Kontrollprobanden der Fall war. Bei 70,7% der Patienten betrug der CAL zwischen 4 und 6 mm und bei 12,2% mehr als 6 mm. Aus den Daten er-

rechnete sich ein mittlerer CAL für die Niereninsuffizienz-Gruppe von $5,35 \pm 0,76$ und die Kontrollgruppe von $3,40 \pm 0,89$ mm ($p < 0,001$).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten die Patienten mit Niereninsuffizienz im Durchschnitt bereits $13,77 \pm 8,80$ Zähne verloren, während es bei den Kontrollprobanden nur $6,50 \pm 7,10$ waren ($p < 0,001$). Demzufolge fiel auch der DMF/T-Status der Patienten mit $21,83 \pm 5,93$ gegenüber der Kontrolle mit $18,12 \pm 6,85$ signifikant höher aus ($p = 0,001$).

Eine Parodontitis bestand bei 82,9% der Niereninsuffizienz-Patienten aber nur bei 17,3 % der Kontrollen ($p < 0,001$). Jedoch waren nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Taschentiefe zu verzeichnen. Sie betrug bei den Patienten $3,00 \pm 0,33$ mm und bei den Probanden $3,16 \pm 0,58$ mm ($p = 0,33$). Hinsichtlich des Plaque- und des Gingiva-Index zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, und das Sondierungsbluten erbrachte für die Kontrollgruppe mit $0,41 \pm 0,28$ ein schlechteres Ergebnis als für die Niereninsuffizienz-Gruppe mit $0,14 \pm 0,15$ ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Dentale und parodontale Befunde der Patienten mit Niereninsuffizienz und der Kontrollprobanden*

Variable	Patienten (n=82)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]			
≤ 3	0	17 (32,7 %)	< 0,001
> 3 ≤ 4	0	26 (50,0 %)	
> 4 ≤ 6	58 (70,7 %)	7 (13,5 %)	
> 6	10 (12,2 %)	2 (3,8 %)	
MW±SD	5,35 ± 0,76	3,40 ± 0,89	< 0,001
Taschentiefe (mm)			
≤ 3	48 (58,5 %)	21 (40,4 %)	0,103
> 3 ≤ 4	32 (39,0 %)	28 (53,9 %)	
> 4 ≤ 5	2 (2,4 %)	3 (5,8 %)	
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
MW±SD	3,00 ± 0,33	3,16 ± 0,58	0,033
Fehlende Zähne			
Keine	2 (2,4 %)	13 (25,0 %)	< 0,001
1 bis 6	23 (28,0 %)	20 (38,5 %)	
7 bis 12	20 (24,4 %)	9 (17,3 %)	
> 12	37 (45,1 %)	10 (19,2 %)	
MW±SD	13,77 ± 8,80	6,50 ± 7,10	< 0,001
Plaque Index (PI)			
< 0,3	32 (39,0 %)	19 (36,5 %)	0,902
> 0,3 ≤ 0,6	32 (39,0 %)	21 (40,4 %)	
> 0,6 ≤ 0,9	9 (11,0 %)	7 (13,5 %)	
> 0,9	9 (11,0 %)	4 (7,7 %)	
MW±SD	0,43 ± 0,25	0,44 ± 0,28	0,950
Gingiva-Index (GI)			
< 0,4	18 (22,0 %)	22 (42,3 %)	0,007
> 0,4 ≤ 0,8	29 (35,4 %)	19 (36,5 %)	
> 0,8 ≤ 1,2	28 (34,1 %)	5 (9,6 %)	
> 1,2	7 (8,5 %)	5 (9,6 %)	
MW±SD		0,57 ± 0,39	
Sondierungsbluten (BOP)	0,14 ± 0,15	0,41 ± 0,28	< 0,001
DMF/T	21,83 ± 5,93	18,12 ± 6,85	0,002
Parodontitis			
nein	0	43 (82,7 %)	< 0,001
ja	68 (82,9 %)	9 (17,3 %)	

- An 100 % fehlende Prozentpunkte werden durch fehlende Angaben verursacht. Es ist bei diskreten Variablen jeweils sowohl der p-Wert des χ^2 -Tests als auch des U-Tests angegeben.

6.3 Einflüsse auf das Vorliegen einer Parodontitis

6.3.1 Unifaktorielle Auswertung

Es wurden alle in der Gesamtpopulation erhobenen Kriterien in Bezug auf mögliche Zusammenhänge mit einer Parodontitis geprüft (Tabelle 6).

Tabelle 6: Unifaktorielle Beziehungen der Merkmale zum Vorhandensein einer Parodontitis (Kriterium: CAL > 4 mm).

Variable	Odds Ratio	95 %- Konfidenzintervall	p-Wert
Gruppenzugehörigkeit			
Kontrolle	1 (Referenz)		
Niereninsuffizienz	$1,9 \cdot 10^7$	$0 - 3,7 \cdot 10^{132}$	0,909
Geschlecht	1 (Referenz)		
weiblich			
männlich	6,33	2,37 – 16,9	< 0,001
Alter (pro 1 Jahr)	1,12	1,07 – 1,16	< 0,001
Berufliche Bildung	1 (Referenz)		
ungelernt			
Lehrberuf	Anzahl der Fälle		
Akademiker	zu niedrig		
Rauchen	1 (Referenz)		
Nie geraucht			
Ex-Raucher	9,61	2,81 – 34,3	< 0,001
aktuell	0,58	0,19 – 1,78	0,575
Alkohol	1 (Referenz)		
kein/wenig/moderat			
Alkoholabhängigkeit	0,38	0,059 – 2,38	0,299
BMI	1 (Referenz)		
<25			
25-30	3,53	1,37 – 9,12	0,009
>30	16,0	4,43 – 57,8	< 0,001
Diabetes mellitus	1 (Referenz)		
nein			
ja	70,6*	14,1 – 355	< 0,001
Hypertonie	1 (Referenz)		
nein			
ja	62,0	22,1 – 174	< 0,001

Eine Parodontitis war in der untersuchten Stichprobe mit einer Odds Ratio von 70,6 bei Probanden mit Diabetes mellitus im Vergleich mit Probanden ohne Diabetes mellitus verbunden, d.h. Probanden mit Diabetes mellitus wiesen rechnerisch also ein um diesen Faktor höheres Risiko für das Vorliegen einer Parodontitis auf. Weitere statistisch signifikant höhere Risiken für eine Parodontitis waren das Vorliegen einer Hypertonie, männliches Geschlecht höheres Alter,

der Status als Ex-Raucher sowie Übergewicht bzw. Adipositas. Für die Studiengruppenzugehörigkeit konnte keine sinnvoll interpretierbare Odds Ratio ermittelt werden. Der berechnete Zahlenwert ($1,9 \cdot 10^7$) ist mit großen Unsicherheiten verbunden, so dass sich ein Konfidenzintervall von Null bis praktisch unendlich ergab.

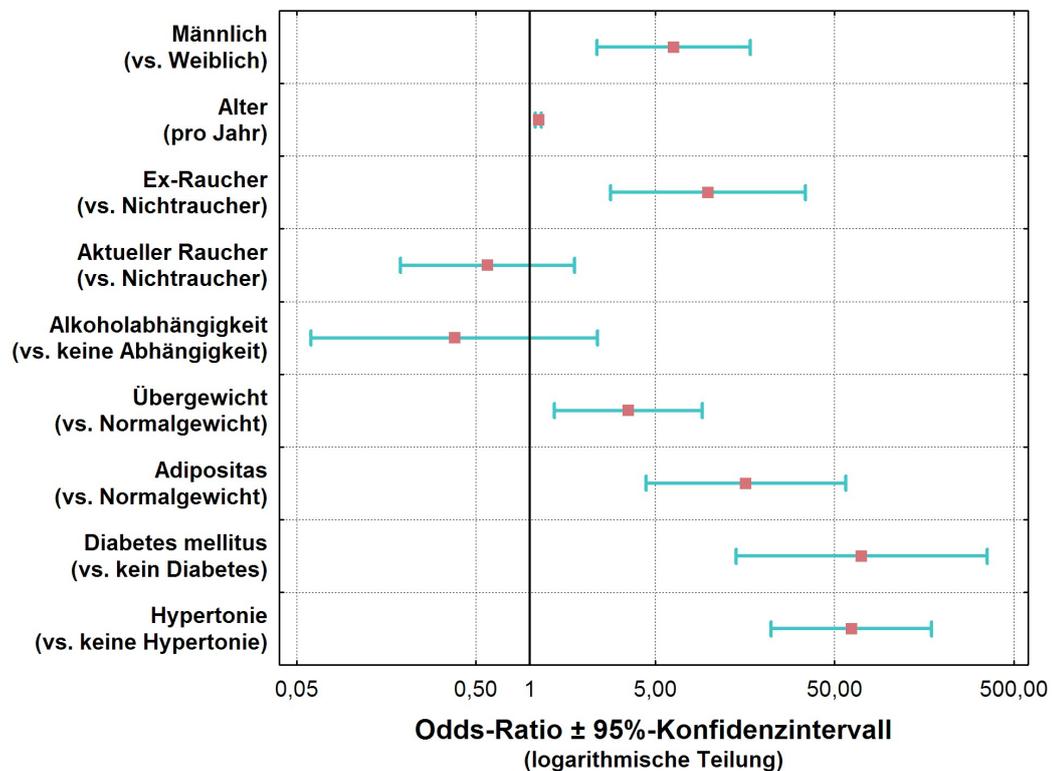


Abbildung 8: Odds Ratios für statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Risiko des Vorliegens einer Parodontitis in der untersuchten Stichprobe.

6.3.2 Multifaktorielle Auswertung

Eine multifaktorielle Auswertung war wegen der sehr ungleichen Verteilung der Parodontitis-Fälle zwischen den beiden Studiengruppen (siehe Tabelle 5) nicht möglich. Insbesondere die Tatsache, dass unter den Patienten mit Niereninsuffizienz kein Fall ohne Parodontitis vorhanden war und eine hohe Korrelation der Einflussparameter untereinander bestand, verhinderte die Anpassung eines adäquaten Modells an die vorhandenen Daten mit ausreichend zuverlässiger Berechnung der Faktoren der Regressionsgleichung.

6.4 Zusammenhänge zwischen Parodontitis und Diabetes mellitus bei niereninsuffizienten Patienten

Bei einem Vergleich der Daten niereninsuffizienter Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Subgruppen hinsichtlich der Parameter klinischer Attachmentverlust und Anzahl fehlender Zähne beziehungsweise DMF/T (Tabelle 7). Dagegen fiel der mittlere Plaque-Index in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus statistisch signifikant höher aus. Einen PI über 0,6 wiesen insgesamt 36,8 % der Patienten mit Diabetes mellitus, aber nur 9,4 % der Patienten ohne Diabetes mellitus auf ($p = 0,021$).

Einen Gingiva-Index über 0,8 wiesen 57,9 % der Patienten mit und 30,1 % der Patienten ohne Diabetes mellitus auf. Der Unterschied zwischen den Subgruppen verfehlte mit $p = 0,077$ knapp die Schwelle zur statistischen Signifikanz.

Das Sondierungsbluten fiel allgemein bei den niereninsuffizienten Patienten gering aus; dennoch bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ($0,18 \pm 0,18$ mit Diabetes mellitus, $0,10 \pm 0,12$ ohne Diabetes mellitus, $p = 0,004$).

Tabelle 7: Dentale und parodontale Befunde bei niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Diabetes mellitus*

Variable	Niereninsuffizienz mit Diabetes	Niereninsuffizienz ohne Diabetes	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]			
≤ 3	0	0	p = 0,495
> 3 ≤ 4	0	0	
> 4 ≤ 6	25 (65,8 %)	32 (74,4 %)	
> 6	6 (15,8 %)	4 (9,3 %)	
MW±SD	5,5 ± 0,8 mm	5,4 ± 0,7 mm	p = 0,199
Taschentiefe (mm)			
≤ 3	21 (55,3 %)	26 (60,5 %)	p = 0,308
> 3 ≤ 4	15 (39,5 %)	17 (39,5 %)	
> 4 ≤ 5	2 (5,3 %)	0	
> 5	0	0	
MW±SD	3,1 ± 0,4 mm	2,9 ± 0,3 mm	p = 0,264
Fehlende Zähne			
Keine	1 (2,6 %)	1 (2,3 %)	p = 0,835
1 bis 6	9 (23,7 %)	14 (32,6 %)	
7 bis 12	10 (26,3 %)	9 (20,9 %)	
> 12	18 (47,4 %)	19 (44,2 %)	
MW±SD	14,6 ± 9,1	13,1 ± 8,7	p = 0,448
Plaque Index (PI)			
< 0,3	10 (26,3 %)	21 (48,8 %)	p = 0,021
> 0,3 ≤ 0,6	14 (36,8 %)	18 (41,9 %)	
> 0,6 ≤ 0,9	7 (18,4 %)	2 (4,7 %)	
> 0,9	7 (18,4 %)	2 (4,7 %)	
MW±SD	0,52 ± 0,30	0,36 ± 0,21	p = 0,011
Gingiva-Index (GI)			
< 0,4	5 (13,2 %)	12 (27,9 %)	p = 0,077
> 0,4 ≤ 0,8	11 (28,9 %)	18 (41,9 %)	
> 0,8 ≤ 1,2	17 (44,7 %)	11 (25,6 %)	
> 1,2	5 (13,2 %)	2 (4,7 %)	
MW±SD			
Sondierungsbluten (BOP)	0,18 ± 0,18	0,10 ± 0,12	p = 0,004
DMF/T	22,8 ± 5,7	21,1 ± 6,1	p = 0,293

- An 100 % fehlende Prozentpunkte werden durch fehlende Angaben verursacht. Es ist bei diskreten Variablen jeweils sowohl der p-Wert des χ^2 -Tests als auch des U-Tests angegeben.

6.5 Zusammenhänge zwischen Parodontitis und Hypertonie bei niereninsuffizienten Patienten

Bei einem Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne Hypertonie innerhalb der niereninsuffizienten Patienten konnte für keinen der getesteten Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Dentale und parodontale Befunde bei niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Hypertonie*

Variable	Niereninsuffizienz mit Hypertonie	Niereninsuffizienz ohne Hypertonie	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]			
≤ 3	0	0	p = 1,000
> 3 ≤ 4	0	0	
> 4 ≤ 6	55 (71,4 %)	1 (33,3 %)	
> 6	10 (13,0 %)	0	
MW±SD	5,4 ± 0,8 mm	5,3 mm	-
Taschentiefe (mm)			
≤ 3	45 (58,4 %)	2 (66,7 %)	p = 0,935
> 3 ≤ 4	30 (39,0 %)	1 (33,3 %)	
> 4 ≤ 5	2 (2,6 %)	0	
> 5	0	0	
MW±SD	3,0 ± 0,3 mm	3,0 ± 0,2 mm	p = 0,886
Fehlende Zähne			
Keine	1 (1,3 %)	0	p = 0,781
1 bis 6	22 (28,6 %)	1 (33,3 %)	
7 bis 12	19 (24,7 %)	0	
> 12	35 (45,5 %)	2 (66,7 %)	
MW±SD	13,8 ± 8,6	18,3 ± 11,6	p = 0,422
Plaque Index (PI)			
< 0,3	29 (37,7 %)	2 (66,7 %)	p = 0,717
> 0,3 ≤ 0,6	30 (39,0 %)	1 (33,3 %)	
> 0,6 ≤ 0,9	9 (11,7 %)	0	
> 0,9	9 (11,7 %)	0	
MW±SD	0,44 ± 0,27	0,33 ± 0,14	p = 0,498
Gingiva-Index (GI)			
< 0,4	17 (22,1 %)	2 (66,7 %)	p = 0,608
> 0,4 ≤ 0,8	26 (33,8 %)	1 (33,3 %)	
> 0,8 ≤ 1,2	27 (35,1 %)	0	
> 1,2	7 (9,1 %)	0	
MW±SD			
Sondierungsbluten (BOP)	0,14 ± 0,15	0,07 ± 0,09	p = 0,327
DMF/T	22,0 ± 5,7	22,7 ± 9,2	p = 0,580

* An 100 % fehlende Prozentpunkte werden durch fehlende Angaben verursacht. Es ist bei diskreten Variablen jeweils sowohl der p-Wert des χ^2 -Tests als auch des U-Tests angegeben.

7 Diskussion

7.1 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Untersuchung wurde als Querschnittstudie zu Fragestellungen bezüglich Erkrankungen an chronischer Niereninsuffizienz und Parodontitis angelegt. Da beide Erkrankungen chronisch progredient verlaufen und ihr Beginn sich nicht auf ein definiertes initiales Ereignis zurückführen lässt, sind Aussagen zu kausalen Zusammenhängen hinsichtlich der Krankheitsauslösung nicht zuverlässig möglich. Ob eine Erkrankung an einer Niereninsuffizienz eine Parodontitis auslösen kann oder umgekehrt eine Erkrankung an einer Parodontitis eine Niereninsuffizienz lässt sich folglich nicht mit Sicherheit ableiten. Besonders die chronische Niereninsuffizienz verläuft anfangs klinisch asymptomatisch und wird häufig erst bei massiven, irreversiblen Nierenschädigungen oder zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen erkannt, so dass mit einer hohen Dunkelziffer erkrankten Personen in der Allgemeinbevölkerung gerechnet werden muss [67]. Für die vorliegende Untersuchung wählten wir Patienten mit einer gesicherten chronischen Niereninsuffizienz, die regelmäßig in nephrologischen Praxen ambulant behandelt wurden, aber noch nicht dialysepflichtig waren. Durch den Ausschluss von Patienten mit einer hochgradigen oder terminalen Niereninsuffizienz sollte einerseits eine zusätzliche Belastung der Kranken und andererseits ein möglicher, gravierender Einfluss urämisch-toxischer Stoffwechselprodukte auf die Entstehung oder den Verlauf etwa vorhandene Parodontalerkrankungen reduziert werden. Dennoch ist es nicht möglich, zu eruieren, welche der beiden Erkrankungen zuerst aufgetreten ist.

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist das Fehlen einer gepaarten Kontrollgruppe. Aus wirtschaftlichen Erwägungen musste zum Vergleich eine Gruppe gesunder Probanden herangezogen werden, deren Daten auch für eine andere Studie Verwendung fanden. Daher ließ es sich nicht vermeiden, dass die Kontrollgruppe nicht nur kleiner (52 Probanden vs. 82 Patienten) war, sondern sich auch hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung von der Versuchsgruppe unterschied. Da diese Untersuchung den Charakter einer explorativen Studie hat, wurden diese Mängel in Kauf genommen.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe rekrutierten sich aus Patienten von zahnärztlichen Praxen, die sich zur Routinekontrolle vorstellten, diejenigen der Versuchsgruppe aus nephrologischen Einrichtungen. Dies bedeutet, dass die Teilnehmer beider Gruppen nicht wegen parodontologischer Fragestellungen oder Probleme vorselektiert waren und trotz der genannten Mängel ein charakteristisches Bild beider Populationen hinsichtlich der Parodontitisbefunde zu erwarten ist. Die Genauigkeit der zahnmedizinischen Befunde wurde außerdem dadurch erhöht, dass diese sowohl bei den niereninsuffizienten Patienten als auch bei den gesunden Kontrollprobanden

durch einen approbierten Zahnarzt und an allen Zähnen eines Individuums erhoben wurden und insofern ein exakteres Ergebnis liefern als Untersuchungen an einem Teil der Zähne.

Im Rahmen der Auswertung zeigte sich, dass 82,9 % der niereninsuffizienten Patienten, aber nur 17,3 % der Kontrollen einen Attachmentverlust über 4 mm aufwiesen, d.h. definitionsgemäß an einer Parodontitis erkrankt waren ($p < 0,001$). Bei 11,1 % der Patienten war die Schmelz-Zement-Grenze nicht exakt zu definieren, so dass hier Angaben für einen Attachmentverlust fehlen. Dies bedeutet, dass 100,0 % der Patienten mit Angaben zum Attachmentverlust eine Parodontitis aufwiesen beziehungsweise kein Patient in der Gruppe niereninsuffizienter Patienten parodontitisfrei war. Durch diese ungleiche Verteilung konnte eine multifaktorielle Auswertung hinsichtlich der Risikofaktoren für eine Parodontitis nicht durchgeführt werden, da ein Vergleich von Patienten mit/ohne Parodontitis nicht möglich war.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung sollte zunächst der Frage nachgegangen werden, ob Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz einen gegenüber gesunden Kontrollprobanden veränderten Zahn- und Parodontalstatus haben. Diese Frage kann bejaht werden.

Zahlreiche Studien berichteten von einer erhöhten Parodontitisinzidenz bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [22,84-89,93,108-110]. Eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander beziehungsweise mit den eigenen Ergebnisse ist durch zahlreiche Faktoren erschwert bis unmöglich: Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich des Designs, der differierenden Schwere der chronischen Niereninsuffizienz ihrer Patientenpopulationen, der in der Studie angewendeten Endpunkte beziehungsweise Parodontalparameter und -scores und nicht zuletzt durch abweichende Definitionen sowohl der Parodontitis selbst als auch der zu ihrer Diagnose erhobenen Messgrößen.

Es wurde angenommen, dass eine Parodontitis aus zwei Gründen einen nicht-traditionellen Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz darstellt [22]: 1. durch die chronische parodontale Entzündung mit ihren lokal produzierten Mediatoren wie IL-1, IL-6, PG_{E2} , TNF- α steigt die systemische Entzündungslast und 2. die Anwesenheit von Bakterien im Blutstrom [84,111]. Als Reaktion auf die parodontalen Pathogene soll eine primäre lokale, destruktive entzündliche Immunantwort erfolgen, die sekundär zusammen mit einer systemischen Disseminierung der Parodontalerreger und/oder ihrer Produkte zu einer Aktivierung der systemischen Immunantwort führt. In der Folge triggern verschiedene Akutphaseproteine die Entzündungskaskade [112,113]. Ein Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme ergab sich dadurch, dass bei Patienten mit einer Parodontitis eine erhöhte Konzentration an C-reaktivem Protein auftreten kann,

d.h. dass sie im Vergleich mit gesunden Menschen eine leichte systemische Entzündungsreaktion zeigen [114]. Bei an einer chronischen Niereninsuffizienz Erkrankten wird das C-reaktive Protein als Marker für eine chronische systemische Entzündung angesehen. Dies bedeutet, dass die Parodontitis als permanente Entzündung zur chronischen Niereninsuffizienz beitragen könnte [84]. Bei einer Auswertung der NHANES-III-Daten von chronisch nierenkranken Patienten zeigte sich ein starker unabhängiger Zusammenhang zwischen der Schwere einer Parodontitis und der Höhe der Konzentration an C-reaktivem Protein [109].

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und chronischer Niereninsuffizienz ergeben sich dadurch, dass bei beiden Erkrankungen vermehrt IL1-Gentranskripte nachgewiesen wurden; IL-1-Gene kodieren entzündliche Mediatoren, die an der Physiopathologie beider Erkrankungen beteiligt sind [115].

Darüber hinaus sind vielleicht die im Blut zirkulierenden Bakterien einschließlich ihrer Produkte an der Schädigung des Nierenepithels beteiligt [23,116]. In einer systematischen Übersicht beschrieben alle vier ausgewerteten Beobachtungsstudien, in denen die glomeruläre Filtrationsrate als Einschlusskriterium diente, einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und chronischer Niereninsuffizienz [108]. In den parallel hierzu analysierten vier Interventionsstudien führte die Behandlung der Parodontitis zu einer Besserung der glomerulären Filtrationsrate [108].

In der vorliegenden Untersuchung war der vorherrschende parodontitisrelevante Befund ein deutlicher Attachmentverlust der niereninsuffizienten Patienten, während mit einer Entzündung in Verbindung stehende Parameter wie Taschentiefe, Sondierungsblutung und Plaqueindex nicht deutlich gegenüber der Kontrollgruppe verändert waren, obwohl nur 9,8 % der Niereninsuffizienzpatienten antientzündliche Medikamente erhalten hatten.

Mit durchschnittlich $13,77 \pm 8,8$ Zähnen hatten die Patienten mit Niereninsuffizienz bereits doppelt so viele Zähne verloren wie die Probanden ($6,5 \pm 7,1$; $p < 0,001$), und sie wiesen auch einen höheren DMF/T-Wert auf ($21,83 \pm 5,93$ vs. $18,12 \pm 6,85$; $p = 0,002$). Ein Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und dem Zahnstatus wird kontrovers diskutiert. Es wurden im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollpopulationen sowohl niedrigere [83,117,118] als auch höhere oder zumindest gleich große [91,110,119-121] DMF/T-Werte berichtet. Eine eindeutige Tendenz ist diesbezüglich nicht festzustellen. Daher ist zu vermuten, dass der DMF/T als vergleichende Messgröße für die Fragestellung eines Zusammenhangs zwischen Niereninsuffizienz und Parodontitis nicht geeignet ist. Er stellt schließlich das Ergebnis der lebenslangen Zahnentwicklung dar, und es ist nicht möglich, anhand des DMF/T festzustellen, ob ein Zahnverlust das Resultat einer massiven Karies in jungen Jahren ist oder mit einer aktuellen chronischen Niereninsuffizienz in Zusammenhang steht.

Mit durchschnittlich $5,35 \pm 0,76$ mm war hier in der Niereninsuffizienzgruppe ein statistisch signifikant höherer Attachmentverlust als in der Kontrollgruppe mit $3,40 \pm 0,89$ mm zu verzeichnen ($p < 0,001$). Bei keinem Patienten mit Niereninsuffizienz, aber bei 82,7 % der Probanden lag ein CAL unter 4 mm vor. Dagegen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der mittleren Taschentiefe und des Plaqueindex, und es zeigten signifikant mehr Probanden eine Sondierungsblutung. Mit dieser Befundkonstellation aus Attachment- und Zahnverlust, fehlender Blutungsneigung und nicht erhöhtem Plaqueindex entspricht der Parodontalstatus der hier untersuchten Niereninsuffizienz-Patienten nicht dem klassischen Entzündungsmuster. Für die fehlende Dominanz eines entzündlichen Geschehens spricht auch ein ausbleibender Anstieg des Gingiva-Index, der zwar in der Niereninsuffizienz-Gruppe insgesamt häufiger gegenüber den Kontrollen erhöht war, jedoch nur gelegentlich – bei 8,5 % der Patienten und 9,6 % der Probanden – einen Wert über 1,2 aufwies und damit lediglich maximal einer leichten Gingivitis [104] entsprach.

Dass Entzündungsmechanismen dennoch ursächlich an der Entstehung der chronischen Parodontitis beteiligt waren, lässt sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchung anhand der Gesamtgruppe der niereninsuffizienten Patienten weder belegen noch ausschließen. Außer rein entzündlichen Prozessen werden auch Störungen des Mineralstoffwechsels als Ursache von gehäuften parodontalen Problemen bei Niereninsuffizienz diskutiert. Bei Dialysepatienten wurden Veränderungen der Parathormon-Aktivität und eine Hyperphosphatämie als Verursacher extraossärer Verkalkungen nachgewiesen [122,123], und sie könnten auch an einer vermehrten Zahnsteinbildung als Risikofaktor für die Parodontitisentstehung beteiligt sein [110]. Jedoch sind zu diesen Zusammenhängen noch zahlreiche Fragen offen. Aktuelle Publikationen lassen einen Zusammenhang zwischen dem in unserer Untersuchung beobachteten häufigen Attachmentverlust bei Patienten mit Niereninsuffizienz und der sogenannten CKD-MBD (Chronic kidney disease-related mineral and bone disease) vermuten. Man versteht hierunter eine mit der Niereninsuffizienz einhergehende systemische Störung des Mineralstoffwechsels, bei der es u.a. zu einer Abnahme der Kortikalisdicke, Abweichungen im Knochenumsatz und der primären und sekundären Mineralisation und der Kollagenvernetzung kommt [124]. Untersuchungen zu einem Einfluss der CKD-MBD auf den Zahnhalteapparat liegen unseres Wissens nicht vor, scheinen vor dem Hintergrund der hier beobachteten Resultate aber wünschenswert zu sein.

Als zweite Frage wurde eingangs formuliert, welche Rolle bekannte traditionelle Risikofaktoren der Parodontitis bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz spielen, beziehungsweise ob sie auch in diesem Patientenkreis zur Parodontitisentstehung beitragen. Bei einem direkten Vergleich der Versuchs- und der Kontrollgruppe zeigte sich, dass in der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten traditionelle Risikofaktoren der Parodontitis statistisch signifikant häufiger vorkamen: So waren signifikant mehr Patienten übergewichtig (BMI > 25: 79,3 % vs. 55,8 %; $p < 0,001$) und aktuelle oder ehemalige Raucher (84,1 % vs. 40,4 %; $p < 0,001$).

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Parodontitis ist seit langem bekannt. Längs- und Querschnittstudien zeigten, dass das Parodontitisrisiko, gemessen an Attachmentverlust und Rückbildung des Alveolarknochens, dosisabhängig ansteigt [125]. Das relative Risiko für eine durch Rauchen induzierte Parodontitis wird im Allgemeinen mit 2,5 angegeben [126], andere Autoren nennen für aktuelle Raucher 3,97 und für Ex-Raucher 1,68 [125] beziehungsweise für leichte Raucher 3,25 und für schwere Raucher 7,28 [127]. Zwar sinkt das Parodontitisrisiko nach einer Nikotinentwöhnung, es bleibt jedoch immer gegenüber Personen erhöht, die nie geraucht haben [125]. In einer Reihe von Studien wurde berichtet, dass das Rauchen mit einer Reduzierung des Sondierungsblutens einhergeht [128,129], vermutlich da sich der Gefäßdurchmesser im gingivalen Gewebe verringert [130] und Störungen der Immunantwort vorliegen [131].

In Bezug auf ein erhöhtes Parodontitisrisiko bei Adipositas zeigten die Daten der NHANES III-Studie einen steigenden Prozentsatz an Probanden mit einem Attachmentverlust über 3 mm mit zunehmender Waist-to-Hip-Ratio und zunehmendem BMI [132]. Da Übergewicht, und hier besonders eine Stammfettsucht, einen signifikanten Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom bei Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Hypertonie sowie bestimmte Krebsarten darstellen [133], stützt diese Beobachtung auch die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Parodontitis und bestimmten systemischen Erkrankungen. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung durch die Häufung der Fälle mit Diabetes mellitus (46,3 %) und/oder einer Hypertonie (93,9 %) bei den niereninsuffizienten Patienten, die gegenüber der gesunden Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht war.

Die Subgruppenanalyse ergab, dass innerhalb der niereninsuffizienten Patienten hinsichtlich sämtlicher untersuchter Parodontalparameter kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Hypertonie bestand. Über 80 % der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden an einer Hypertonie [134], wobei eine Wechselbeziehung zwischen beiden Erkrankungen besteht: Einerseits erkranken Hochdruckpatienten eher an einer Niereninsuffizienz und andererseits trägt die Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks bei. Eine Schlüsselrolle nehmen bei diesem Geschehen Störungen des Renin-Angiotensin-Systems ein. Die Nieren werden normalerweise durch eine Vasokonstriktion ihres Mikrogefäßsystems vor einer Blutdruckerhöhung innerhalb der glomerulären Kapillaren geschützt, so dass eine systemische Hypertonie sich nicht zwangsläufig bis in die Kapillaren fortpflanzt. Beim Ausfall oder einer Schädigung dieses Autokontrollmechanismus kommt es zu Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Glomerula sowie zur Hyperfiltration und Proteinurie [135,136]. Diese Veränderungen verursachen weitere Nierenschädigungen, die ihrerseits die systemische Blutdruckreaktion über eine Salzretention, mangelnde Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems sowie Ausbleiben der Endothelzell-medierte Vasodilatation verändern [134,135]. Der regelhafte Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffi-

zienz und Hypertonie bestätigte sich in der vorliegenden Untersuchung, jedoch ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Parodontitisrisiko in dieser Patientensubgruppe.

Im Gegensatz hierzu fanden sich bei niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus signifikante Unterschiede der Parodontalparameter im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Interessanterweise bestanden keine Differenzen zwischen beiden Subgruppen in Bezug auf den Attachmentverlust und die Anzahl fehlender Zähne, während Plaque- und Gingiva-Index ebenso wie das Sondierungsbluten bei den niereninsuffizienten Patienten mit Diabetes mellitus signifikant erhöht waren. Man kann aus diesen Befunden den Schluss ziehen, dass die oben als Begründung für den größeren Attachmentverlust in der Niereninsuffizienz-Gesamtgruppe genannten Störungen des Mineralstoffwechsels Patienten mit und ohne Diabetes mellitus gleichermaßen betreffen, während bei der Niereninsuffizienz mit Diabetes mellitus die entzündlichen Komponenten der Parodontitis deutlicher ins Gewicht fallen als bei der Niereninsuffizienz ohne begleitenden Diabetes mellitus.

An Diabetes mellitus litten in der vorliegenden Untersuchung 46,3 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, aber nur 5,8 % der Probanden ohne Parodontitis beziehungsweise Niereninsuffizienz ($p < 0,001$). Dieser Befund entspricht dem aktuellen Jahresbericht des amerikanischen Registers US Renal Data System, demzufolge in den Vereinigten Staaten etwa die Hälfte der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz gleichzeitig an einem Diabetes mellitus leidet [137]. Im Vergleich mit Nicht-Diabetikern leiden Diabetiker bis zu drei Mal häufiger an einer Parodontitis [138]. Es ist seit langem bekannt, dass Diabetes mellitus zu den Risikofaktoren für eine Parodontitis zählt [139-141], und es wurde wieder eine bidirektionale Beziehung beobachtet, d.h. dass nicht nur der Diabetes mellitus einen Risikofaktor für eine Parodontitis darstellt, sondern eine Parodontitis auch die glykämische Kontrolle verschlechtern kann [142-146]. Sowohl der (häufigere) Diabetes mellitus Typ 2 als auch Typ 1 gehen mit Erhöhungen systemischer Entzündungsparameter einher, und die erhöhte Entzündungsneigung beim Diabetes mellitus trägt zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei [147]. Beispielsweise wurden erhöhte Serumspiegel von C-reaktivem Protein bei Diabetes mellitus, Insulinresistenz und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet [148]. Das C-reaktive Protein wird u.a. durch $\text{TNF-}\alpha$ und IL-6 induziert, die ebenfalls bei Diabetes mellitus [148-150], aber auch bei der Parodontitis [112,114] vermehrt aktiviert werden. Auch bei der chronischen Niereninsuffizienz gilt das C-reaktive Protein als Marker für eine chronische systemische Entzündung [84,109], so dass sich hieraus ein gemeinsamer Entzündungsweg für alle drei Erkrankungen darstellt.

Im Rahmen von Studien in dem amerikanischen Reservat „Gila River Indian Community“ konnten über 25-jährige Erwachsene über 22 Jahre kontinuierlich medizinisch überwacht werden. Von 529 Personen, die an einem Diabetes mellitus Typ 2 litten, waren am Ende des Beobachtungszeitraums 38 % von einer mäßig schweren und 22 % von einer schweren Parodontitis

betroffen und 20 % waren zahnlos. Gleichzeitig hatte sich bei 193 Personen (36 %) eine Makroalbuminurie und bei 93 (13 %) eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt [57]. Die statistische Analyse zeigte, dass das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz bei moderater Parodontitis um den Faktor 2,3, bei schwerer Parodontitis um den Faktor 3,5 und bei Zahnlosigkeit um den Faktor 4,9 anstieg. Die Autoren zogen hieraus die Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 das Auftreten einer Parodontitis auch die Entstehung einer klinisch apparenten Niereninsuffizienz voraussagt [57].

7.3 Schlussfolgerungen

Die hier erhobenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Diabetes mellitus eine Parodontitis besonders häufig und durch eine Erhöhung der systemischen Entzündungslast gekennzeichnet ist. Auch wenn die genauen kausalen Beziehungen zwischen den Erkrankungen noch nicht geklärt sind, können Wechselbeziehungen als gesichert gelten. Daher sollte bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, besonders wenn zusätzlich ein Diabetes mellitus hinzutritt, im Rahmen der interdisziplinären Behandlung auch der Parodontalstatus routinemäßig überwacht und gegebenenfalls eine Parodontitisbehandlung eingeleitet werden. Da Patienten mit einer Niereninsuffizienz, und unter ihnen besonders jene mit einem Diabetes mellitus, ein stark erhöhtes kardiovaskuläres und Mortalitätsrisiko aufweisen, sollten weitere systemische Entzündungen möglichst konsequent behandelt werden. Inwieweit die nach der Parodontalbehandlung beobachteten positiven Auswirkungen für niereninsuffiziente Patienten von klinischer Relevanz im Hinblick auf den weiteren Verlauf und die Prognose sind, müssen weitergehende Studien zeigen.

8 Literaturverzeichnis

1. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
2. Xu F, Lu B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 2011;218:536-42.
3. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403-13.
4. Brex MC, Fröhlicher I, Gehr P, Lang NP. Stereological observations on long-term gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 1988;15:621-7.
5. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Berlin, Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung, 2006
6. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol* 2008;79:1577-84.
7. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005;83:661-9.
8. Pretzl B, Wiedemann D, Cosgarea R, et al. Effort and costs of tooth preservation in supportive periodontal treatment in a German population. *J Clin Periodontol* 2009;36:669-76.
9. Cox SW, Eley BM, Kiili M, Asikainen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis* 2006;12:34-40.
10. Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today* 2010;29:60-2, 4-6; quiz 8-9.
11. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.
12. Struch F, Dau M, Schwahn C, Biffar R, Kocher T, Meisel P. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Periodontol* 2008;79:501-7.
13. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007;86:400-9.
14. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12:218.
15. Kurth S. Zahn- und Parodontalstatus bei Patientinnen und Patienten mit systemischer Sklerose (Sklerodemie). Diss med., Universität Berlin. 2012
16. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041-9.

17. Holtfreter B, Schwahn C, Biffar R, Kocher T. Epidemiology of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol* 2009;36:114-23.
18. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *Eur J Dent Educ* 2010;14 Suppl 1:4-24.
19. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. Pathogenese der Parodontitis bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010;69:109-12, 14-6.
20. Pischon N. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP), ed. *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:157-63
21. Pischon N, Pischon T, Kröger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979-86.
22. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:45-52.
23. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:711-7.
24. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005;45:650-7.
25. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
26. GBE. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Nierenersatztherapie. [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921xwdevkit/xwd_init?gbeisgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=22096663&nummer=879&p_sprache=D&p_indsp=-55013&p_aid=22096686 \[3182015\] 2015](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921xwdevkit/xwd_init?gbeisgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=22096663&nummer=879&p_sprache=D&p_indsp=-55013&p_aid=22096686 [3182015] 2015)
27. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (Hrsg). *Klassifikationen der Parodontalerkrankungen*. Berlin: Quintessenz, 2002
28. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
29. Micheelis W. Prävalenz. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP), ed. *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:11-21
30. Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *J Clin Periodontol* 2010;37:211-9.
31. Micheelis W, Reich E. *Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III)*. Berlin, Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung, 1999
32. Zimmermann H, Hagenfeld D, Diercke K, et al. Pocket depth and bleeding on probing and their associations with dental, lifestyle, socioeconomic and blood variables: a cross-

- sectional, multicenter feasibility study of the German National Cohort. *BMC Oral Health* 2015;15:7.
33. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 1982;32:281-91.
 34. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 2010;33:1037-43.
 35. Micheelis W. [Oral health in Germany: an oral epidemiological outline]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011;54:1022-6.
 36. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-87.
 37. Sanderink RBA, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Weiger R. *Curriculum orale Mikrobiologie und Immunologie*. Berlin: Quintessenz, 2004
 38. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14:12-32.
 39. Khoury AE, Lam K, Ellis B, Costerton JW. Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *Asaio J* 1992;38:174-8.
 40. Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2014;4:92.
 41. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* 2013;92:485-91.
 42. Chen T, Yu WH, Iazard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)* 2010;2010:baq013.
 43. Beikler T, Flemmig TF. Mikrobiologie. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP), ed. *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:31-8
 44. Bernimoulin JP. Recent concepts in plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003;30 Suppl 5:7-9.
 45. Takeuchi Y, Umeda M, Sakamoto M, Benno Y, Huang Y, Ishikawa I. *Treponema socranskii*, *Treponema denticola*, and *Porphyromonas gingivalis* are associated with severity of periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2001;72:1354-63.
 46. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology* 2012;27:409-19.
 47. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal* 2013;7:1016-25.

48. Schaudinn C, Gorur A, Keller D, Sedghizadeh PP, Costerton JW. Periodontitis: an archetypical biofilm disease. *J Am Dent Assoc* 2009;140:978-86.
49. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:322-31.
50. Persson GR, Imfeld T. Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankheiten. *Ther Umsch* 2008;65:121-6.
51. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986;13:431-45.
52. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010;53:138-53.
53. Shao MY, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:920-7.
54. Darveau RP. Porphyromonas gingivalis neutrophil manipulation: risk factor for periodontitis? *Trends in microbiology* 2014;22:428-9.
55. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews Immunology* 2015;15:30-44.
56. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35:362-79.
57. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:306-11.
58. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-75.
59. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, Hong YC, Han DH. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol* 2010;81:658-65.
60. 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;154:830-7.
61. Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, et al. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *Eur J Epidemiol* 2007;22:699-705.
62. Niedzielska I, Janic T, Cierpka S, Swietochowska E. The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: review of the literature. *Med Sci Monit* 2008;14:RA103-6.
63. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S12-154.

64. Erhart M, Stillfried Dv. Zusammenfassender Jahresbericht 2013 Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 2014
65. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
66. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
67. Segerer K, Wanner C. Niere und ableitende Harnwege. Berlin: Springer, 2014
68. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S71-7.
69. DSO. Nierentransplantation. Deutsche Stiftung Organspende <http://www.dsode.organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html> [282015] 2015
70. Goilav B, Kaskel FJ. Chronic kidney disease stages are appropriate at all ages. *Blood Purif* 2011;31:125-9.
71. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917-28.
72. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005;72:1723-32.
73. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
74. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
75. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
76. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
77. Lewis EJ, Lewis JB. Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:1-8.
78. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. Losartan in diabetic nephropathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:473-83.
79. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol* 2005;32:1076-82.

80. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005;84:199-208.
81. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002;68:34-8.
82. Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R. The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* 1998;3:197-205.
83. Tadakamadla J, Kumar S, Mamatha GP. Comparative evaluation of oral health status of chronic kidney disease (CKD) patients in various stages and healthy controls. *Spec Care Dentist* 2014;34:122-6.
84. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, Rahman M, Debanne SM. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008;79:1670-8.
85. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:689-95.
86. Duran I, Erdemir EO. Periodontal treatment needs of patients with renal disease receiving haemodialysis. *Int Dent J* 2004;54:274-8.
87. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2006;47:815-22.
88. Borawski J, Wilczynska-Borawska M, Stokowska W, Mysliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:457-64.
89. Tiwari V, Saxena V, Bhambhal A, Tiwari U, Singh A, Goud S. The oral health status of patients with renal disease in central India: a preliminary study. *J Ren Care* 2013;39:208-13.
90. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, et al. Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Oral Dis* 2008;14:185-9.
91. Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006;12:176-80.
92. Castillo A, Mesa F, Liebana J, et al. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Dis* 2007;13:198-205.
93. Sharma P, Dietrich T, Sidhu A, et al. The periodontal health component of the Renal Impairment In Secondary Care (RIISC) cohort study: a description of the rationale, methodology and initial baseline results. *J Clin Periodontol* 2014;41:653-61.
94. Ioannidou E, Hall Y, Swede H, Himmelfarb J. Periodontitis associated with chronic kidney disease among Mexican Americans. *J Public Health Dent* 2013;73:112-9.
95. Brito F, Almeida S, Figueredo CM, Bregman R, Suassuna JH, Fischer RG. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *J Periodontol* 2012;47:426-30.

96. Garcez J, Limeres Posse J, Carmona IT, Feijoo JF, Diz Dios P. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:224-8.
97. Chen LP, Chiang CK, Peng YS, et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:276-82.
98. Ricardo AC, Athavale A, Chen J, et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Nephrol* 2015;16:97.
99. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Vano M, Gabriele M, Tonetti M. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J Clin Periodontol* 2010;37:638-43.
100. Artese HP, Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MC. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res* 2010;24:449-54.
101. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:657-62.
102. Eckardt KU, Barthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1454-60.
103. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. 3. Response to local treatment. *Acta Odontol Scand* 1966;24:747-59.
104. Løe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967;38:Suppl:610-6.
105. Pospeschill M. *Statistische Methoden*. Heidelberg: Elsevier, 2006
106. Sachs L. *Angewandte Statistik*, 11. Auflage. Berlin: Springer, 2004
107. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2. Aufl. New York: Wiley, 2000
108. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol* 2013;40:443-56.
109. Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *J Dent Res* 2011;90:1411-5.
110. de Souza CM, Braosi AP, Luczyszyn SM, et al. Association among oral health parameters, periodontitis, and its treatment and mortality in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol* 2014;85:e169-78.
111. Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. *Blood Purif* 2007;25:125-32.
112. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76:2106-15.

113. Pradeep AR, Kathariya R, Arjun Raju P, Sushma Rani R, Sharma A, Raghavendra NM. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as estimated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 2012;44:829-39.
114. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-90.
115. Braosi AP, de Souza CM, Luczynsyn SM, et al. Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease. *Cytokine* 2012;60:76-82.
116. Brotto RS, Vendramini RC, Brunetti IL, Marcantonio RA, Ramos AP, Pepato MT. Lack of Correlation between Periodontitis and Renal Dysfunction in Systemically Healthy Patients. *Eur J Dent* 2011;5:8-18.
117. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc* 1996;127:211-9.
118. Nakhjavani YB, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2007;25:7-9.
119. Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, et al. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009;29:472-9.
120. Kanjanabuch P, Sinpitaksakul P, Chinachatchawarat S, Pacharapong S, Kanjanabuch T. Oral and radiographic findings in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2011;94 Suppl 4:S106-12.
121. Sobrado Marinho JS, Tomas Carmona I, Loureiro A, Limeres Posse J, Garcia Caballero L, Diz Dios P. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E305-10.
122. Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int Suppl* 2006:S5-9.
123. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S54-7.
124. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. *Journal of bone and mineral metabolism* 2015;33:245-52.
125. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000;71:743-51.
126. Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17:245-7.
127. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-9.
128. Bergstrom J, Bostrom L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J Clin Periodontol* 2001;28:680-5.

129. Muller HP, Stadermann S, Heinecke A. Bleeding on probing in smokers and non-smokers in a steady state plaque environment. *Clin Oral Investig* 2001;5:177-84.
130. Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2001;72:1318-23.
131. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol* 2003;74:1183-90.
132. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003;30:321-7.
133. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61.
134. Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Renin-angiotensin system, hypertension, and chronic kidney disease: pharmacogenetic implications. *Journal of pharmacological sciences* 2012;120:77-88.
135. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int Suppl* 2002;62-7.
136. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013;22:1-9.
137. USRDS. CKD in the United States: An overview of the US Renal Data System 2014 Annual Data Report, Volume 1. <http://www.ajkd.org/issue/S0272-6386%2815%29X0014-X> [13. Juli 2015], 2015
138. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:127-53.
139. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 2009;7:107-27.
140. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications* 2006;20:59-68.
141. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35:398-409.
142. Karjalainen KM, Knuutila ML, von Dickhoff KJ. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. *J Periodontol* 1994;65:1067-72.
143. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:409-17.

144. Moore PA, Weyant RJ, Mongelluzzo MB, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of tooth loss and edentulism. *J Public Health Dent* 1998;58:135-42.
145. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55:21-31.
146. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996;23:194-202.
147. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* 2004;25:4-7.
148. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2004;21:810-7.
149. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000;24 Suppl 4:S23-7.
150. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:45777-84.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Behrouz Abrar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Zahn- und Parodontalstatus bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich und voller Hochachtung bei Frau PD Dr. Nicole Pischon. Ihre fachlich-wissenschaftliche Betreuung und Beratung im Laufe dieser Studie war immer von Freundlichkeit, Hilfsbereitschaft und Motivation begleitet. Danke für den großen Zeitaufwand und die professionellen Hinweise zur Statistik, Literaturrecherche und Ergebnisdokumentation, die mir geholfen haben, mein Ziel zu erreichen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. Baid-Agrawal für die freundliche Mitbetreuung, Korrektur der Arbeit und Hilfe bei der Auswahl geeigneter Patienten und die gute Organisation der Untersuchungsstätten in Nierenzentren und Kliniken in den Großräumen Berlin und Lübeck.

Auch Frau Kerstin Petzold, der GCD-Studienassistentin der Nephrologie der Charité, möchte ich für das mühsame Rekrutieren der Patienten und die freundliche, fröhliche Zusammenarbeit herzlich danken.

Herrn Klaus Schneider und seiner Gattin Frau Helga Schneider ein sehr großes Dankeschön für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten und das Redigieren des Textes.

Danke an meine Kollegen und ihre Praxen, die mich instrumental ausgerüstet und viel Verständnis für meine Abwesenheiten und Fehltag während der Arbeit an dieser Dissertation gezeigt haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Frau und meiner Familie, die mir immer Beistand geleistet und mich bei diesem zeit- und kraftaufwendigen Vorhaben begleitet und unterstützt haben.